



Departamento de Medicina Clínica  
**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**TESIS DOCTORAL**

**NOVIEMBRE 2016**

**Prevalencia de síntomas que pueden emplearse  
como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación  
lineal entre CT90 e IAH según género y edad.**

**Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.**

**AUTORA**

**LIRIOS SACRISTÁN BOU**



**DIRECTOR**

**Dr. LUIS MANUEL HERNÁNDEZ BLASCO**





Departamento de Medicina Clínica

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TESIS DOCTORAL

NOVIEMBRE 2016

**“PREVALENCIA DE SÍNTOMAS QUE PUEDEN EMPLEARSE  
COMO CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAHS. CORRELACIÓN  
LINEAL ENTRE CT90 E IAH SEGÚN GÉNERO Y EDAD.  
PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN SAHS.”**

Autora

**LIRIOS SACRISTÁN BOU**

Director

**Dr. LUIS MANUEL HERNÁNDEZ BLASCO**



D. LUIS MANUEL HERNÁNDEZ BLASCO

CERTIFICA:

Que el trabajo “Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS” realizado por D<sup>a</sup>. Lirios Sacristán Bou ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a Cuatro de Noviembre de Dos Mil Dieciséis.

Dr. D. Luis Manuel Hernández Blasco

Director

Tesis Doctoral



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA**

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N.332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Tel.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es



D. FRANCISCO JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ,  
Director del Departamento de Medicina Clínica  
de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo  
“Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios  
diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según  
género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS”  
presentado por D<sup>a</sup>. Lirios Sacristán Bou bajo la dirección del  
Dr. D. Luis Manuel Hernández Blasco.

Lo que firmo para los oportunos efectos en San Juan de  
Alicante a Cuatro de Noviembre de Dos Mil Dieciséis.

Prof. D. Francisco Javier Fernández Sánchez  
Director  
Dpto. Medicina Clínica



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA**

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N.332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

*A mi marido Paco.*

*A mis hijos Carmen y Paco.*

*A toda mi familia.*

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

“Si quieres resultados distintos, no hagas siempre lo mismo”.

Albert Einstein (físico alemán, s. XX).

“Los cántaros, cuanto más vacíos, más ruido hacen”.

Alfonso X “el Sabio” (rey de Castilla, s. XIII).

## AGRADECIMIENTOS

*A mis hijos Carmen y Paco a los que quiero muchísimo y son el motivo por el que cada día trato de ser mejor e intento arreglar un poquito este mundo en el que deseo que vivan felices.*

*A mi Tutor Luis M. Hernández Blasco que siempre me ha dado buenos consejos y es quien me animó a embarcarme en esta aventura llamada Tesis Doctoral desde el primer día en que me acogió como Residente.*

*A los compañeros del Hospital General Universitario de Alicante y del Hospital General de Tomelloso que me han brindado su ayuda aunque sólo fuese con esa sonrisa que en los momentos más duros sirve para recuperar el aliento.*

*A mi familia por quererme tantísimo, especialmente a ti Paco, porque no hubiera sido posible alcanzar esta meta sin tu constante apoyo y entrega incondicional.*

*... a todos vosotros, ¡muchísimas gracias!*

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....	018
ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	021
Capítulo 1. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS .....	023
Capítulo 2. MARCO HISTÓRICO Y TEÓRICO DEL SAHS .....	029
2.1.- DEFINICIONES DEL SAHS Y SUS COMPONENTES .....	029
2.1.1.- DEFINICIONES SEGÚN ICSD-1 EN 1990 .....	033
2.1.2.- DEFINICIONES SEGÚN SEPAR EN 1993 .....	034
2.1.3.- DEFINICIONES SEGÚN SEPAR EN 1995 .....	036
2.1.4.- DECLARACIÓN ASDA & ATS EN 1997 .....	039
2.1.5.- DEFINICIONES SEGÚN SEPAR EN 1998 .....	041
2.1.6.- INFORME [DE CHICAGO] AASM EN 1999 .....	042
2.1.7.- REVISIÓN AASM EN 2001 .....	044
2.1.8.- MANUAL DE PROCEDIMIENTOS SEPAR EN 2002 .....	046
2.1.9.- DEFINICIONES SEGÚN ICSD-2 EN 2005 .....	046
2.1.10.- [...] DOCUMENTO DE CONSENSO GES EN 2005 .....	048
2.1.11.- DEFINICIONES SEGÚN AASM EN 2007 .....	053
2.1.12.- [...] SEGÚN NORMATIVA SEPAR 2010 .....	055
2.1.13.- DEFINICIONES SEGÚN AASM EN 2012 .....	057

2.2.- FISIOPATOLOGÍA DEL SAHS .....	059
2.3.- EPIDEMIOLOGÍA DEL SAHS .....	061
2.3.1.- PREVALENCIA DEL SAHS .....	062
2.3.2.- PREVALENCIA DEL SAHS EN ESPAÑA SEGÚN DURÁN Y COLS. ....	064
2.3.3.- PREVALENCIA [...] EN FUNCIÓN DEL GÉNERO .....	066
2.3.4.- PREVALENCIA [...] EN FUNCIÓN DE LA EDAD .....	067
2.3.5.- OBESIDAD Y SAHS .....	068
2.3.6.- RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SAHS .....	070
2.3.7.- HIPOTIROIDISMO Y SAHS .....	072
2.3.8.- OTROS FACTORES A CONSIDERAR EN EL SAHS .....	077
2.3.9.- MORTALIDAD Y CÁNCER EN EL SAHS .....	079
2.4.- PROCESO DIAGNÓSTICO DEL SAHS .....	080
2.4.1.- SINTOMATOLOGÍA DEL SAHS. GENERALIDADES .....	082
2.4.2.- SÍNTOMAS DEL SAHS SEGÚN GÉNERO .....	083
2.4.3.- SÍNTOMAS DEL SAHS EN FUNCIÓN DE LA EDAD .....	085
2.4.4.- SOSPECHA PREVIA DE SAHS. SÍNTOMAS GUÍA .....	086
2.4.5.- POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA .....	089
2.4.6.- EVENTOS RESPIRATORIOS Y DETERMINACIÓN IAH ....	090
2.4.7.- ÍNDICES OXIMÉTRICOS Y CT90 .....	092
2.4.8.- GRAVEDAD DEL SAHS .....	095
2.4.9.- POLIGRAFÍA RESPIRATORIA .....	095

2.4.10.- OXIMETRÍA NOCTURNA .....	096
2.5.- TRATAMIENTO DEL SAHS EN ADULTOS .....	097
2.5.1.- MEDIDAS HIGIÉNICAS DEL SUEÑO .....	097
2.5.2.- DIETA EN EL SAHS .....	098
2.5.3.- CPAP NASAL .....	098
2.5.4.- OTROS TRATAMIENTOS NO INVASIVOS .....	099
2.5.5.- DISPOSITIVOS PROTÉSICOS .....	100
2.5.6.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL SAHS .....	101
2.6.- SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON SAHS .....	102
Capítulo 3. OBJETIVOS .....	105
Capítulo 4. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	109
Capítulo 5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	111
5.1.- TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO .....	111
5.2.- ÁMBITOS DE POBLACIÓN .....	111
5.3.- MUESTRA POBLACIONAL .....	113
5.3.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	113
5.3.2.- CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN .....	113
5.3.3.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	114
5.3.4.- CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	114
5.3.5.- PERIODOS DE MUESTREO .....	115
5.4.- VARIABLES DEL ESTUDIO .....	117

5.5.- ELABORACIÓN DE LAS BASES DE DATOS .....	118
5.5.1.- CONTENIDO .....	118
5.5.2.- ANONIMIZACIÓN Y OCULTAMIENTO DE DATOS .....	119
5.6.- MEDIOS DISPONIBLES .....	119
5.6.1.- POLISOMNÓGRAFO Y POLÍGRAFOS RESPIRATORIOS ..	119
- PSG, SomnoStar Alpha <sup>®</sup> α4100 .....	119
- PR, BITMED <sup>®</sup> NGP140 .....	120
- PR, Alice PDx <sup>®</sup> .....	121
5.6.2.- EQUIPAMIENTO INFORMÁTICO .....	121
5.6.3.- PRESUPUESTO .....	122
5.7.- ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	123
5.8.- ASPECTOS ÉTICOS .....	125
Capítulo 6. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS .....	129
6.1.- TAMAÑO DE LAS MUESTRAS .....	129
6.2.- PREVALENCIA DE SÍNTOMAS QUE PUEDEN [SER] CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAHS. EXPLORACIÓN DE LAS VARIABLES .....	130
6.3.- CORRELACIÓN LINEAL ENTRE EL CT90 Y EL IAH Ó EL IAR EN PACIENTES [...] SAHS, SEGÚN GÉNERO Y GRUPO ETARIO .....	138
6.4.- PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE SAHS .....	142
6.5.- GRAVEDAD DEL SAHS EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CLÍNICO SEGÚN EL IAH Ó IAR Y EL CT90 .....	144

Capítulo 7. DISCUSIÓN .....	147
7.1.- DE LA COMPARABILIDAD ENTRE LAS DOS MUESTRAS POBLACIONALES .....	148
7.2.- ACERCA DE LOS SÍNTOMAS [...] CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAHS EN FUNCIÓN DEL GÉNERO Y LA EDAD .....	151
7.3.- SOBRE LA RELACIÓN LINEAL ENTRE EL IAH Y EL CT90 .....	156
7.4.- DEL HIPOTIROIDISMO CONCOMITANTE EN [...] SAHS .....	160
7.5.- DE LA SEVERIDAD DEL SAHS EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONCOMITANTE .....	162
7.6.- LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO .....	163
7.7.- IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE LOS RESULTADOS .....	164
Capítulo 8. CONCLUSIONES .....	169
RESUMEN .....	173
BIBLIOGRAFÍA .....	177
ANEXO 1. PREVALENCIA DE SÍNTOMAS QUE PUEDEN EMPLEARSE COMO CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAHS EN PACIENTES CON Y SIN HIPOTIROIDISMO CONCOMITANTE .....	197

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- Figura 01.- Alteraciones en el registro poligráfico en el SAHS .....	038
- Figura 02.- Portada “Arch Bronconeumol”. 2005; 41(4) - DCNSAHS .....	049
- Figura 03.- Patogenia de la apnea obstructiva del sueño .....	059
- Tabla 01.- Estudios de prevalencia del SAHS empleando PSG .....	063
- Figura 04.- IAH en la “Cohorte de Vitoria” .....	065
- Tabla 02.- Estudios de prevalencia de hipotiroidismo en SAHS .....	075
- Tabla 03.- Estudios de prevalencia de los síntomas del SAHS según género .....	084
- Tabla 04.- Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) para España .....	089
- Tabla 05.- Criterios de inclusión en la presente tesis .....	116
- Tabla 06.- Características de las muestras. Prevalencia global de síntomas y signos .....	131
- Tabla 07.- Hipersomnias en pacientes con [...] SAHS según género y edad .....	133
- Figura 05.- Distribución de los valores de la ESS en el HGUA .....	134
- Figura 06.- Distribución de los valores de la ESS en el HGT .....	135
- Tabla 08.- Síntomas sugeridos como criterios clínicos de SAHS género y edad .....	136
- Tabla 09.- Índices de severidad en pacientes con criterios de SAHS según género y edad .....	138

- Figura 07.- Correlación global entre el CT90 y el IAH o IAR en pacientes con criterios de SAHS .....	139
- Tabla 10.- Correlación entre el CT90 y el IAH o IAR en pacientes con criterios de SAHS .....	140
- Figura 08.- Correlación entre el CT90 y el IAH o IAR en pacientes con criterios de SAHS según género y grupo etario .....	141
- Figura 09.- Distribución de los casos de hipotiroidismo dentro de las muestras .....	142
- Tabla 11.- Proporción entre sexos de la concomitancia de HpoT y SAHS .....	143
- Tabla 12.- Proporción según grupo etario de la concomitancia de HpoT y SAHS .....	143
- Tabla 13.- Gravedad del SAHS en pacientes con o sin hipotiroidismo .....	144
- Tabla 14.- Gravedad del SAHS en pacientes con o sin hipotiroidismo según género y edad .....	145
- Tabla A-1.- Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS en pacientes con y sin hipotiroidismo .....	197

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

**AASM.**- American Academy of Sleep Medicine.

**ASDA.**- American Sleep Disorders Association.

**CPAP.**- Presión continua de aire en la vía aérea.

**CT90.**- Porcentaje acumulativo de tiempo dormido en el que el paciente ha presentado una saturación de oxígeno por debajo del 90%.

**DCNSAHS.**- Documento de Consenso Nacional sobre el SAHS.

**ERAM.**- Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares.

**ESD.**- Excesiva somnolencia diurna.

**ESS.**- Epworth Sleepiness Scale [Escala de Somnolencia de Epworth].

**GES.**- Grupo Español de Sueño.

**HCI.**- Hipoxia crónica intermitente.

**HGT.**- Hospital General de Tomelloso.

**HGUA.**- Hospital General Universitario de Alicante.

**HpoT.**- Hipotiroidismo.

**HR.**- Hazard ratio.

**HTA.**- Hipertensión arterial.

**HTP.**- Hipertensión pulmonar.

**IAH.**- Índice de apnea-hipopnea.

**IAR.**- Índice de alteración respiratoria.

**ICSD.**- Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño.

**IMC.**- Índice de masa corporal.

**PR.**- Poligrafía respiratoria.

**PSG.**- Polisomnografía.

**SAHS.**- Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

**SAOS.**- Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño.

**SEPAR.**- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [originalmente, Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio].

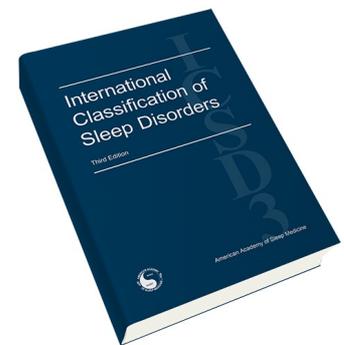
**VAS.**- Vía aérea superior.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## Capítulo 1

**JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

El sueño es el tercio menos comprendido de nuestras vidas. La patología relacionada con el sueño constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la actividad diaria de un neumólogo.



La tercera edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) de la “American Academy of Sleep Medicine”<sup>1</sup> (AASM) de 2014 divide los trastornos del sueño en seis categorías principales, incluyendo dentro de ellas más de setenta diagnósticos con su codificación en las versiones novena y décima de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 y CIE-10):

- Insomnio.
- Trastornos Respiratorios Relacionados con el Sueño: síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), síndrome overlap.
- Trastornos Centrales de Hipersomnolencia: hipersomnia idiopática, narcolepsia.
- Trastornos del Ritmo Circadiano Sueño-Vigilia: Jet-lag.
- Parasomnias: sonambulismo, terrores nocturnos, pesadillas.
- Trastornos del Sueño Relacionados con el Movimiento: síndrome de las piernas inquietas, bruxismo.

El Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS) es una entidad nosológica de origen incierto en la que se producen ciclos reiterados de cierre y apertura de la vía aérea superior (VAS) que dan lugar a episodios de hipoxia nocturna intermitente, hipercapnia y despertares nocturnos (“arousals”) por lo que la función fisiológica reparadora del sueño se ve alterada. Todo ello supone una merma en la calidad de vida para la persona que lo padece, y además tiene importantes repercusiones económicas derivadas tanto de costes directos del manejo de la enfermedad (visitas médicas, procedimientos diagnósticos y gastos en tratamiento, entre otros) como indirectos (días de baja, aumento del riesgo de sufrir accidentes laborales y de circulación, etc.).<sup>2,3,4</sup>

El SAHS es una enfermedad frecuente -con una prevalencia de entre el 3% y el 6% de la población general en España-<sup>2</sup> que conlleva una elevada morbi-mortalidad y está considerado como un serio factor de riesgo cardiovascular. Siendo un síndrome tratable, quizá con un conocimiento mayor del mismo pudiera ser prevenible.

La implicación de los especialistas en Neumología es primordial para optimizar el manejo del paciente con SAHS centrándose en la costo-eficacia: ser capaces de adecuar el uso del tiempo y de los recursos sanitarios disponibles en cada área de actuación para lograr mejorar el estado de salud del enfermo, lo cual va a redundar en toda la sociedad -todavía más si cabe en una época de crisis como la actual-.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de apneas-hipopneas del sueño difieren según el sexo del paciente y la etapa de la vida en la que se encuentre; pero la mayor parte de los estudios de referencia se han venido realizando en

varones de mediana edad por lo que las particularidades de los otros segmentos de población (mujeres en general, y hombres de edad avanzada) no están aún suficientemente caracterizadas.

Los parámetros empleados como criterios sintomatológicos para la definición del diagnóstico de SAHS según el Informe de 1999 de la AASM<sup>5</sup> (“American Academy of Sleep Medicine”) continúan siendo citados en la Normativa de 2010 de la SEPAR<sup>2</sup> (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) -última en vigor para España- sin indicar cuál puede ser su aplicación concreta en nuestro entorno. Es posible que para responder a esta duda se haya intentado recabar la máxima información sobre la prevalencia de los principales síntomas en nuestro país, sin embargo apenas hay grandes trabajos -con rigor y potencia estadística- que describan la situación en función del género y menos aún en función de la edad en estos pacientes.

Existe evidencia científica procedente del Sleep Heart Health Study<sup>6</sup> acerca de un aumento de riesgo cardiovascular asociado a la hipoxia crónica intermitente que experimentan los pacientes con SAHS. A pesar de ello, el nivel de gravedad del síndrome se establece en base a las cifras del IAH (índice de apnea-hipopnea) o del IAR (índice de alteración respiratoria) tras estudio mediante procedimiento validado, y todavía no está suficientemente investigado en qué medida se ha de ponderar la intensidad y duración de las desaturaciones alcanzadas por el paciente durante el sueño, ni bajo qué parámetros técnicos es más útil registrarlas.

Los ciclos nocturnos repetidos de desaturación de la oxihemoglobina favorecen la aparición de problemas cardiovasculares, neurológicos y también

metabólicos, pero mientras que acerca de los primeros se ha escrito ampliamente en la literatura científica -probablemente por el gran impacto social y mediático de la patología isquémica aguda en las formas de infarto de miocardio y de ictus-, no se presta el mismo interés a patología crónica larvada como puede ser el hipotiroidismo -aunque el cuerpo humano emplea el oxígeno fundamentalmente para el metabolismo energético-.

Resulta llamativo en la práctica clínica diaria que la presencia conjunta de hipofunción tiroidea en pacientes con SAHS establecido parece ser más frecuente que lo indicado en la mayoría de los trabajos publicados. De hecho, actualmente no se conoce la prevalencia en España de la concomitancia de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Al leer el DCNSAHS <sup>3</sup> (“Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño”) -elaborado por el GES (Grupo Español del Sueño)- se observa que acerca de esta cuestión se abre una línea inicial de trabajo, aunque sólo sobre pacientes en estudio por sospecha de este síndrome; pero no se ha continuado y no se aportan novedades en la Normativa SEPAR de 2010.



Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## Capítulo 2

### **MARCO HISTÓRICO Y TEÓRICO DEL SAHS**

#### **2.1.- DEFINICIONES DEL SAHS Y DE SUS COMPONENTES**

Exponer con claridad y exactitud qué es el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en adultos (SAHS) es controvertido porque no existe una única definición de este síndrome y los elementos de valor para determinar la presencia de esta enfermedad van siendo modificados con el paso del tiempo por las distintas sociedades científicas nacionales e internacionales, tratando de actualizarlos conforme a la mejor evidencia disponible en cada momento. Con ello se pretende que se empleen los mismos criterios en el manejo del paciente y que se validen para cada población los mismos parámetros con los que establecer umbrales que determinen el diagnóstico y la gravedad del SAHS.

Se pueden encontrar descripciones clínicas de esta enfermedad como elemento del síndrome de Pickwick (obesidad e hipoventilación) en artículos tan antiguos como el de Gastaut y cols.<sup>7</sup> en la década de los 60, pero no es hasta 1976 con la publicación del artículo titulado “The Sleep Apnea Syndromes” por Guilleminault y cols.<sup>8</sup> en donde se plantea por primera vez el concepto de que se considere un síndrome con entidad propia, caracterizado por apneas obstructivas y somnolencia diurna; y es además el primer artículo que define apnea en función del tiempo como cese completo de la respiración durante un mínimo de diez segundos. Posteriormente, en 1978 Kurtz y cols.<sup>9</sup> introducen el concepto de hipopnea que un año después es descrito por Block y cols.<sup>10</sup> como

reducción parcial de la señal de flujo respiratorio acompañada de una bajada de la saturación de oxígeno, y se indica que este tipo de alteración tiene una repercusión clínica similar a la apnea. De esta forma se establece inicialmente la designación de “síndrome de apnea obstructiva durante el sueño” (SAOS) y más adelante se recomienda cambiar la denominación a “síndrome de apneas-hipopneas del sueño” en áreas de dominio lingüístico no anglosajón.

Paralelamente, Lugaresi <sup>11</sup> establece en 1975 la hipótesis de que el ronquido se trata de un estado preapnéico dada la existencia de analogías poligráficas significativas entre roncadores y sujetos con hipersomnia y apneas periódicas. Esta continuidad entre la roncopatía crónica simple y el síndrome de apneas del sueño representando extremos opuestos de un mismo hecho patogénico adquiere una tremenda repercusión hasta el punto de que la concepción de que todos los enfermos de SAHS roncan está muy asumida por la comunidad científica -avalada incluso por Guilleminault en 1990-: <sup>12</sup> la presencia del ronquido se considera síntoma guía fundamental para establecer sospecha diagnóstica, y frecuentemente se incide en el sesgo de selección sólo de individuos roncadores en las series de pacientes y cohortes para los ensayos clínicos acerca de apnea del sueño. Sin embargo, la hipótesis no está en absoluto demostrada siendo un tema polémico porque no existe un estudio longitudinal que logre confirmarla. -Por otra parte, estudios realizados a finales de la década de los 80 en amplias poblaciones encuentran que de un 5 % a un 10 % de los sujetos con síndrome de apneas del sueño, no roncan-. <sup>13</sup>

En 1988, Young y cols. <sup>14</sup> sugieren una pauta para la definición práctica de la apnea del sueño con unos criterios clínicos y polisomnográficos similares a los que más adelante se van a ir perfilando y matizando en futuras guías y normativas. Para llevar a cabo su gran estudio epidemiológico conocido como “Wisconsin Sleep Cohort Study” establecen la conveniencia de identificar



adultos que refieren ronquidos habituales o episodios de ronquidos intensos, jadeos o resoplidos durante la noche, o paradas respiratorias, para luego investigar si padecen hipersomnolencia diurna empleando una escala (transformando un síntoma en un signo medible) y cuantificar mediante PSG (polisomnografía) el número de eventos respiratorios adversos que presentan por hora de sueño: se considera patológico un índice de apnea-hipopnea (IAH) mayor o igual a 5 -sin incluir en el cómputo los esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM)-, e identificando hipopnea ante reducción del flujo respiratorio junto con desaturación de oxígeno mayor o igual del 4%.

En 1979 se publica la primera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-1, <sup>15</sup> “International Classification of Sleep Disorders”) elaborada por la “American Sleep Disorders Association” (ASDA) en colaboración con la “European Sleep Research Society” (ESRS), la “Japanese Society of Sleep Research” (JSSR) y la “Latin American Sleep Society” (LASS), con la intención de crear un recurso primario para el diagnóstico y la codificación orientado hacia clínicos e investigadores en el campo de la medicina del sueño. Es un trabajo en el que se categorizan y describen todos los trastornos del sueño conocidos estableciendo por primera vez criterios operacionales. Más adelante se ha actualizado en dos ocasiones: en 2005 y en 2014 (ICSD-2 <sup>16</sup> e ICSD-3, <sup>1</sup> respectivamente). A partir de esta clasificación, la “American Academy of Sleep Medicine” (AASM) -que es la misma sociedad ASDA tras ser refundada en 1999- establece grupos de trabajo que desarrollan normativas y guías clínicas específicas para cada enfermedad (entre ellas, el SAHS). Estos trabajos se llevan a cabo para cumplir con el cometido principal de esta sociedad, que es la validación de los diferentes laboratorios de sueño en Estados Unidos.

En España, haciéndose eco de la importancia de diagnosticar y tratar adecuadamente a los pacientes con apnea del sueño, en ausencia de guías

clínicas validadas para nuestro entorno asistencial, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) publica en 1993 sus primeras recomendaciones sobre el SAOS con carácter de normativa <sup>17</sup> basadas en la primera ICSD. A partir de entonces va revisando periódicamente la situación y actualiza sus recomendaciones en los años 1995, 1998, 2002 y 2010. <sup>2</sup> Además, la SEPAR coordina en el año 2005 la elaboración del “Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño” <sup>3</sup> (DCNSAHS) promovido por el Grupo Español de Sueño (GES) -del cual es parte integrante junto a otras 16 sociedades científicas (AEP, AEPAP, AEPSAL, AIPS, SEC, SEMG, SEMT, SEMFYC, SEMERGEN, SENFC, SEN, SEO, SEORL y SEPES) y estatales (DGT y OMC)- con la intención de homogeneizar el manejo clínico diario de los pacientes con SAHS.

Ante el reto de describir de la forma más completa posible qué es el SAHS, los distintos manuales y guías han optado, más allá de exponer tan sólo una breve definición resumida del síndrome, por desarrollar explicaciones acerca de cada uno de los elementos que lo perfilan en lo que respecta a definiciones de criterios sintomáticos para diagnóstico o para sospecha clínica, definiciones de los principales eventos respiratorios adversos que pueden hallarse durante un estudio de sueño, definición de gravedad, y definiciones de criterios para establecer tratamiento -puede llegar a parecer que se contradicen criterios previos dentro de un mismo trabajo en aquellos casos en los que se contempla la importancia de tratar ante la sola presencia de trastornos ventilatorios del sueño independientemente de otros factores-.

A continuación se expone la evolución a lo largo de los años de las definiciones que han marcado la práctica clínica con la que se desarrolla esta tesis, presentadas en las principales guías para Estados Unidos y España acerca del manejo de este síndrome.

### **2.1.1.- DEFINICIONES SEGÚN ICSD-1 EN 1990**

“El síndrome de apnea obstructiva del sueño se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior que ocurren durante el sueño, normalmente asociados con reducción en sangre de la saturación de oxígeno”.<sup>15</sup>

Los expertos de la “American Sleep Disorders Association” (ASDA) indican que la queja típica del paciente con SAOS es la excesiva somnolencia durante el día, que se manifiesta especialmente a la hora de realizar actividades que requieren poca atención por parte del sujeto, pero cuya severidad puede dar lugar en casos extremos a caer dormido conversando, comiendo, caminando o conduciendo. En edades más avanzadas, la queja más frecuente es el insomnio.

Se considera que los pacientes con apnea del sueño presentan un patrón alternante característico de ronquidos o ruidos respiratorios con silencios cada 20 ó 30 segundos, que pueden acompañarse de movimientos corporales y pausas en la respiración que a veces llegan a provocar cianosis. Estos síntomas nocturnos suelen ser motivo de alarma para los compañeros de cama.

Los criterios mínimos para establecer el diagnóstico en adultos según este manual son: Excesiva somnolencia diurna o insomnio + Episodios frecuentes de obstrucción ventilatoria durante el sueño + Alguna otra manifestación clínica de entre ronquidos estruendosos, dolor de cabeza matutino o boca seca al despertar. La gravedad se define en base a la severidad de la somnolencia.

La monitorización polisomnográfica tiene utilidad cuando se demuestran más de 5 apneas obstructivas por hora de sueño con cese de la respiración durante más de 10 segundos asociado a arousals frecuentes, braditaquicardia o desaturación de los niveles de oxígeno en sangre arterial. Ante reducciones del flujo aéreo mayores del 50% que se acompañan de desaturación arterial se habla de hipopnea.

### 2.1.2.- DEFINICIONES SEGÚN SEPAR EN 1993



Con el título de “Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño [SAOS]”<sup>17</sup> se publica la normativa que constituye el primer marco teórico a nivel nacional para España, y se define SAOS como:

“Pausas respiratorias como consecuencia de la obstrucción parcial (hipopneas) o completa (apneas) de las vías aéreas superiores (VAS) de más de 10 segundos de duración, en número de 10 o más cada hora, que provocan casi siempre una reducción de la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>).

Clínicamente, durante el sueño destaca la presencia de ronquido muy intenso, con despertares transitorios o “arousals” repetidos que desestructuran la arquitectura normal del sueño. Durante el día, el principal síntoma es la somnolencia de gravedad variable [...]”

En esta normativa se expone una relación fisiopatológica entre obstrucción, hipoxemia e hipercapnia que junto a las fluctuaciones de la presión intratorácica y del tono autónomo que ocurren durante los períodos de apnea-hipopnea desarrollan anomalías cardíacas, respiratorias y hemodinámicas, tanto durante la noche como en el resto del día; y una relación fisiopatológica entre arousals/despertares y desestructuración de la arquitectura del sueño cuya consecuencia diurna son una serie de alteraciones neuropsicológicas -especialmente la somnolencia, que se clasifica en leve, moderada o severa según la repercusión sobre distintas actividades de la vida diaria-.

Dentro de los síntomas que definen sospecha de SAHS se incluyen despertares transitorios, somnolencia diurna y la queja por ronquido, pero sin facilitar citas de estudios que aporten evidencia o hipótesis de relación causa/efecto acerca de este último.

Se exponen cuáles son las manifestaciones clínicas asociadas a pacientes

con SAOS confirmado (aunque las fuentes de los datos de frecuencia no se encuentran entre la bibliografía reseñada):

- Referidas por acompañantes de cama: ronquidos (100% de los casos), pausas de apnea observadas (50%), movimientos corporales excesivos (40%) y cambios de personalidad (26%).
- Referidas por el paciente: somnolencia diurna (90%), “ahogos” nocturnos (53%), cefalalgia matutina (38%), pérdida de capacidad intelectual (27%) y más de 2 micciones nocturnas (25%).
- Complicaciones del síndrome: HTA, cardiopatías, accidentes de tráfico y laborales, crisis comiciales o impotencia sexual.

Ante factores como la obesidad (que se considera presente en un 70-80% de los casos) y una serie de anomalías fundamentalmente anatómicas que se suponen predisponentes al SAOS -aunque en mayor medida son causas de roncopatía por interferir la permeabilidad de la vía aérea superior-, se define un fenotipo “caricaturesco” fácilmente identificable a simple vista de un paciente varón de mediana edad, con sobrepeso, pletórico, que acude a consulta acompañado de su esposa, la cual se queja de su ronquido nocturno estruendoso e intermitente y de su excesiva tendencia al sueño durante el día.

Por muy sugestivas que sean la historia y la exploración física, en esta normativa se insiste en que no predicen adecuadamente ni la presencia o ausencia del síndrome ni su severidad, siendo importante descartar la existencia de otros procesos, y se recomienda para el procedimiento diagnóstico la PSG nocturna con un punto de corte patológico del IAH  $\geq 10$  -sin incluir aún ERAM-, y atendiendo a las siguientes definiciones y parámetros técnicos:

- Apnea: Interrupción completa del flujo inspiratorio superior a 10 seg; si se mantiene el esfuerzo ventilatorio durante este tiempo, la apnea se considerará obstructiva, y si no existe este esfuerzo se considerará como de origen central.

- Hipopnea: Episodio de hipoventilación con interrupción del flujo aéreo de al menos el 50% del valor del volumen corriente habitual del sujeto, acompañado de caídas de la SaO<sub>2</sub> de al menos un 4%.
- Dentro de las variables a monitorizar, el flujo aéreo se debe registrar por termistor, neumotacógrafo o analizador de CO<sub>2</sub>.

Se apunta la posibilidad de que pueda definirse un umbral patológico del IAH bajándolo hasta 5 eventos por hora a la luz un de estudio que demuestra asociación con elevado riesgo de infarto de miocardio a partir de dicho punto de corte.<sup>18</sup> Debido a esto, se recomienda la valoración individualizada antes de iniciar tratamiento con CPAP en aquellos sujetos con IAH  $\geq 5$  (a pesar de ser diferente del punto de corte diagnóstico) que o bien refieran clínica diurna asociada a SAOS, o bien presenten factores de riesgo cardiovascular o antecedentes de cardiopatía isquémica. -El criterio general indicado para comenzar tratamiento con CPAP es IAH > 20-.

Es llamativo que esta normativa de la SEPAR finaliza con un artículo monográfico acerca de roncopatía crónica como entidad diferenciada e independiente del SAOS.

### **2.1.3.- DEFINICIONES SEGÚN SEPAR EN 1995**

Normativa titulada “Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe de Consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño”.<sup>19</sup>

El objetivo de esta breve nueva guía clínica es divulgar el consenso alcanzado por el grupo de expertos que marca la posición de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica en aquel momento. En ella se

expresa que las recomendaciones previas sobre el diagnóstico y tratamiento del SAOS<sup>17</sup> publicadas en 1993 constituyen el marco teórico más riguroso a nivel nacional sobre el tema, a pesar de que el Coordinador del citado manual advierte en su prólogo que “el presente documento no pretende hacer una revisión exhaustiva sobre el SAOS.”

Los dos cambios más importantes que se realizan acerca de las definiciones de los eventos polisomnográficos:

- Introducción de arousal en una definición de hipopnea más ambigua: Episodio de obstrucción parcial de la vía aérea superior que da lugar a una disminución significativa del flujo aéreo en boca y/o nariz de una duración superior a 10 segundos y que va acompañado de un despertar transitorio no consciente (arousal) y/o desaturación de la oxihemoglobina. No se especifica la cuantía de la caída del flujo ni la magnitud de la desaturación.
- La presencia de un índice de apnea/hipopnea (IAH) superior a 5-10 por hora se considera anormal.

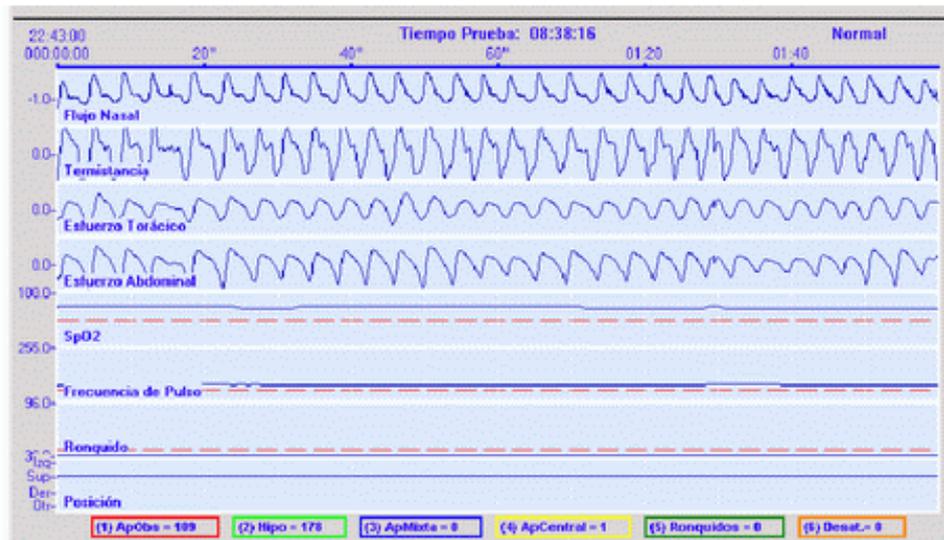
Se trata el problema de la disponibilidad de recursos diagnósticos en los centros asistenciales, y se define como diagnóstico provisional todo aquel que no procede de una unidad dotada de personal e infraestructura con capacidad para realizar estudios polisomnográficos convencionales y debidamente acreditada por la SEPAR.

Para valorar la gravedad de un paciente con SAOS se le asigna la misma importancia tanto a determinar el número de apneas/hipopneas por hora de sueño como al grado de desaturación que se alcanza -aunque no es recomendable la oximetría como método de diagnóstico rutinario por sí sola-, pero no se establece qué cifras marcan los distintos grados de severidad con respecto a estos parámetros.

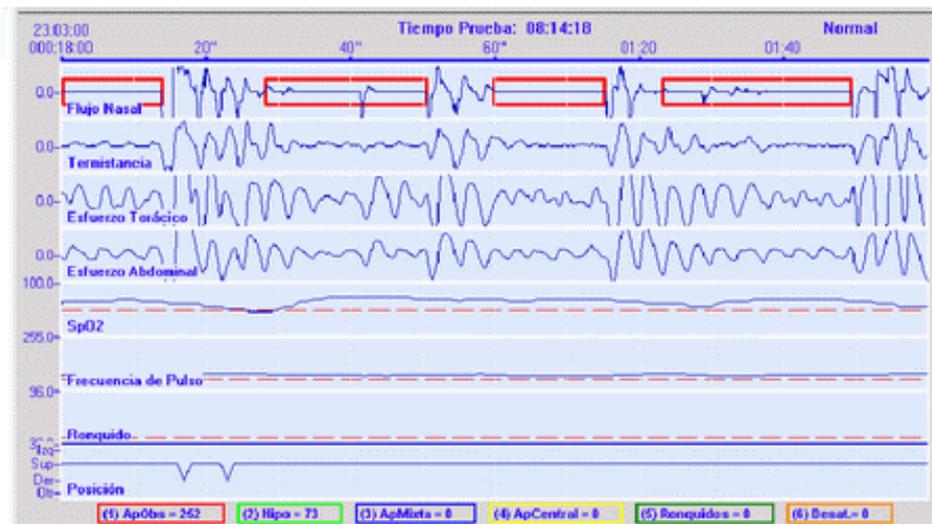
Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

**Figura 01.- Alteraciones en el registro poligráfico en el SAHS:**

**Figura 01-A**



**Figura 01-B**



Sistema de poligrafía respiratoria (PR) Sibelhome®. De arriba abajo, flujo aéreo por cánula nasal y por termistor, esfuerzo torácico, esfuerzo abdominal, saturación de oxígeno, frecuencia de pulso, ronquido y posición:

- Figura 01 · A.- Corresponde a 2 minutos de registro normal.
- Figura 01 · B.- Presencia de apneas con cese de flujo tanto en cánula como en termistor.

#### **2.1.4.- DECLARACIÓN ASDA & ATS EN 1997**

En 1993 se pone en marcha una iniciativa gubernamental en Estados Unidos instando a las dos mayores sociedades científicas de expertos en materia de apnea del sueño, la “American Sleep Disorders Association” (ASDA) y la “American Thoracic Society” (ATS), a unir sus esfuerzos para emitir una declaración oficial con la que sentar las bases de la legislación por la que se han de regir las instituciones gubernamentales o privadas proveedoras de asistencia sanitaria, las instituciones investigadoras, las asociaciones de pacientes, las compañías aseguradoras y los gestores de economía sanitaria.

Tras una conferencia inicial en marzo de 1995 y una larga serie de reuniones, al cabo de dos años (junio de 1997) se emite una declaración oficial titulada “Statement on Health Outcomes Research in Sleep Apnea”.<sup>20</sup> En ella se enfoca la evaluación de resultados atendiendo a morbilidad, mortalidad, capacidad funcional, calidad de vida y costo-efectividad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Bajo altos parámetros de exigencia, e indicándose específicamente que se adolece de un lenguaje común entre los distintos niveles asistenciales y que es necesario realizar un gran esfuerzo para alcanzar definiciones adecuadas de diagnóstico y severidad en las guías clínicas, se establece que:

- Es necesario desarrollar herramientas de medida seguras y fiables para caracterizar los síntomas y evaluar la calidad de vida, la morbilidad y el uso de recursos sanitarios.
- Para alcanzar mayor conocimiento en la historia natural de la apnea del sueño se debería poder contrastar los resultados del tratamiento con lo que hubiera pasado en caso de no llegar a tratarla. Los problemas éticos que se derivarían de ensayos clínicos que mantuvieran dolosamente cohortes control de enfermos

sin tratamiento, obligan a establecer criterios de inclusión que no tienen que ser confundidos con los criterios diagnósticos en la práctica clínica diaria.

- La enfermedad de un paciente también afecta a la vida de otras personas, y se cita como ejemplo las pérdidas humanas y materiales causadas por accidentes.
- Se han de tener en cuenta las preferencias de los pacientes en las decisiones médicas, pero esto modifica la efectividad de las medidas diagnósticas y terapéuticas, y consecuentemente la valoración que se haga de estas prácticas.

Este consenso entre expertos sólo contempla como base para la definición de la apnea obstructiva del sueño en adultos el registro polisomnográfico de al menos 5 apneas e hipopneas por hora de sueño acompañadas de excesiva somnolencia diurna. Se destaca que la somnolencia patológica es la motivación principal en esta enfermedad por la que los pacientes solicitan atención médica; además es mensurable por medio de diferentes escalas, se puede constatar empleando técnicas objetivas como el test de latencias múltiples (TLMS), y se considera que está involucrada directa o indirectamente en alteraciones del ánimo, disfunción social y accidentes de circulación. Se destaca así mismo la ausencia de rigor en el registro de los ronquidos en los estudios realizados hasta ese momento, contentándose con anotar sólo la queja habitual del paciente sin ningún método para confirmarlo.

A la espera de nuevos hallazgos y mejoras técnicas, los postulados anteriormente expuestos se hacen de obligatorio cumplimiento para elaborar futuras guías clínicas y normativas en materia de cuidados sanitarios para asociaciones de pacientes como “American Sleep Apnea Association” y “National Sleep Foundation”, y para agencias nacionales de investigación como “National Center for Sleep Disorders Research” en EE.UU. o “Medical Research Councils” en Canadá y el Reino Unido.

### **2.1.5.- DEFINICIONES SEGÚN SEPAR EN 1998**

El artículo “Tratamiento del síndrome de las apneas-hipoapneas durante el sueño” <sup>21</sup> comienza con la siguiente definición de SAHS -ya con las siglas actuales- adaptada a la práctica asistencial en España:

“Cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, que provocan constantes desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios (arousals) que dan lugar a un sueño no reparador.”

Es una guía clínica que se enfoca más en dirección al manejo terapéutico del paciente, y se indica que los aspectos diagnósticos fueron objeto de una normativa previa. No se modifican sustancialmente las definiciones ya enunciadas de apnea ni de hipopnea en 1995, pero sí que se establece que para el diagnóstico de la enfermedad se requiere un estudio nocturno que evidencie un IAH superior a 10 para ser considerado anormal. A modo de resumen:

- Apnea: Obstrucción completa de la VAS con cese del flujo aéreo en la boca y/o la nariz durante el sueño de una duración superior a 10 segundos.
- “Hipoapnea”: Obstrucción parcial de la VAS que produce una clara disminución del flujo aéreo en la boca-nariz de duración superior a 10 segundos y que va acompañado de despertar transitorio (arousal) y/o desaturación cíclica de la oxihemoglobina.

Se define a los pacientes típicos de SAHS que, en general, se trata de obesos y roncadores, con hipersomnolencia diurna clínicamente valorable; y las complicaciones contempladas son las ya citadas. Sin embargo se señala que las manifestaciones clínicas no siempre tienen una relación directa con el IAH.

### 2.1.6.- INFORME DEL GRUPO DE TRABAJO DE AASM EN 1999



La “American Academy of Sleep Medicine” (AASM) elabora un documento de consenso -con cierta participación de la “American Thoracic Society” (ATS) y de la “Association of Professional Sleep Societies” (APSS)- cuyo objetivo es facilitar la comparabilidad entre trabajos de investigación sobre “obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome” (OSAHS) -no está orientado a la práctica diaria en consulta-. Se publica bajo el título “Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research”, se conoce como “The Consensus” o “Chicago Paper”<sup>5</sup> (“Informe de Chicago”) y sus postulados como los “criterios de Chicago”.

Al presentar las definiciones de los elementos que componen este síndrome se expone una reestructuración de los criterios de la ICSD-1 de modo que, teniendo siempre en cuenta la presencia conjunta de eventos respiratorios, se le da gran importancia a la somnolencia patológica frente al insomnio (que ya no se contempla), pero ésta se hace equiparable a una combinación de cinco síntomas conforme al algoritmo “A ó B, y C”:

**A.** Excesiva somnolencia diurna (ESD) no explicada por otras causas.

**B.** Dos o más de estos síntomas: Asfixia o jadeos durante el sueño, despertares recurrentes, sueño no reparador, cansancio diurno o dificultad para la concentración.

**C.** Presencia de 5 ó más eventos respiratorios por hora de sueño constatados mediante monitorización nocturna (apneas/hipopneas o ERAM).

A la hora de estudiar los eventos respiratorios se considera que no es necesario diferenciar entre apneas obstructivas e hipopneas porque comparten fisiopatología similar. Deben de tener una duración  $\geq 10$  segundos para ser computados, y se definen en términos laxos según dos criterios:

1. Un claro decremento (mayor del 50%) en la amplitud de alguna medida validada de la respiración durante el sueño desde la línea de base -definida como la amplitud media de la respiración y la oxigenación en los dos minutos antes del arranque del evento (en individuos con patrón estable de respiración) o como la media de la amplitud de al menos tres de los mayores ciclos respiratorios en los dos minutos previos (en individuos sin patrón estable)-.
2. Una clara reducción de la amplitud de alguna medida validada de la respiración durante el sueño que no alcanza el criterio anterior pero que está asociada con una desaturación de oxígeno de más del 3% o con un arousal.

Sí que se define con mayor atención el ERAM: Secuencia de ciclos respiratorios caracterizada por esfuerzos ventilatorios que van en incremento, sin cumplir criterios de apnea o hipopnea, siguiendo un patrón de presión esofágica progresivamente más negativa, terminando con un cambio súbito hacia presión menos negativa y con un arousal, durante al menos 10 segundos.

Con todo ello se logra unificar en una misma definición el criterio ampliamente aceptado de considerar la hipersomnia diurna como elemento patológico junto con el criterio polisomnográfico de IAH  $\geq 5$  marcado como umbral de enfermedad en la Declaración ASDA/ATS de 1997 -ambos componentes con contrastada evidencia a su favor acerca de que se trata de factores de riesgo cardiovascular-, pero sin renunciar a la importancia que han de tener determinados síntomas en la valoración del paciente más allá de la potencia técnica de un estudio de sueño.

Para establecer la gravedad del SAHS se indica que se ha de tener en cuenta por una parte que es necesaria la valoración subjetiva de la ESD -y, aunque no se recomienda abiertamente una herramienta específica, se hace especial mención a la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS)-; por otra

parte, se establecen por primera vez puntos de corte que definen “niveles” en función del número de eventos obstructivos nocturnos:

- SAHS leve: IAH de 5 á 15 eventos por hora.
- SAHS moderado: IAH de 15 á 30 eventos por hora.
- SAHS severo: IAH de más de 30 eventos por hora.

En ausencia de neumotacómetro -técnica indicada como “gold standard” para la medida del flujo aéreo- tienen que realizarse dos medidas respiratorias independientes, para lo cual se recomiendan tanto la medición de la presión con cánula nasal -en desarrollo en aquellos momentos, por lo que no se le reconoce aún suficiente evidencia- como con pletismografía de inductancia respiratoria de movimientos torácicos y abdominales.

Además es reseñable que se incide en los conceptos de que el ronquido no define un preámbulo del SAHS y de que no se ha logrado demostrar asociación como factor de riesgo para el desarrollo del mismo -a pesar de la tendencia histórica a sobrevalorarlo-.

### **2.1.7.- REVISIÓN AASM EN 2001**

Ante la necesidad de establecer claramente pautas orientadas hacia la práctica clínica, la AASM encarga a su “Clinical Practices Review Committee” una adaptación de los “Criterios (para investigación) de Chicago” titulada “Hypopnea in Sleep-Disordered Breathing in Adults”.<sup>22</sup>

La evidencia científica acerca del aumento de riesgo cardiovascular que necesita este Comité procede del “Sleep Heart Health Study”,<sup>6</sup> estudio de cohortes multicéntrico para investigar las consecuencias de los trastornos

respiratorios del sueño llevado a cabo por el “National Heart Lung & Blood Institute” (NHLBI) -una agencia federal del “Department of Health and Human Services” (HHS)-, cuyos datos fueron cedidos por el del gobierno de EE.UU. al Dr. Meoli (coordinador del proyecto de la AASM).<sup>23</sup>

Se separa en dos la definición para apnea y para hipopnea, pero se mantiene la misma definición para ERAM en adultos:

- Apnea: Cese del flujo aéreo durante 10 segundos o más.
- Hipopnea: Reducción de la amplitud respiratoria o del flujo aéreo  $\geq 30\%$  durante al menos 10 seg. acompañándose de una desaturación de la oxihemoglobina  $\geq 4\%$  o de un arousal.
- Esfuerzo respiratorio asociado a [micro]despertar (ERAM): Incremento de la presión negativa esofágica que finaliza de forma brusca con un aumento de la presión y un despertar electroencefalográfico.

Esta nueva directriz para codificar los eventos polisomnográficos se ha de sumar al resto de los criterios diagnósticos de SAHS que se enuncian en el “Informe de Chicago”<sup>5</sup> establecidos en base a la clínica junto a la presencia de 5 ó más eventos respiratorios por hora de sueño. La hipopnea tal y como aquí se define permite demostrar asociación entre un amplio rango de enfermedades cardiovasculares e IAH.

Con estos criterios se actualizan en abril de 2002 los seguidos a la hora de definir la cobertura de tratamiento de la apnea del sueño por los “Centers for Medicare & Medicaid Services” (CMS) -agencia federal de seguros del HHS estadounidense, que provee de servicios médicos a menores y a pensionistas, a la vez que cubre contingencias de beneficencia-, tan restrictivos y obsoletos que se venía utilizando un punto de corte del IAH en 30 desde 1987.<sup>23,24</sup>

### **2.1.8.- MANUAL SEPAR DE PROCEDIMIENTOS EN 2002**

En el Módulo 1 de esta guía de práctica clínica, titulado “Procedimientos de patología respiratoria del sueño y ventilación mecánica no invasiva”,<sup>25</sup> se presentan modificaciones en las definiciones de los eventos respiratorios polisomnográficos que se han seguir en nuestro entorno asistencial. Entre otros cambios importantes, teniendo en consideración los criterios de Chicago ya se incluyen los ERAM para el cómputo del IAH:

- Apnea: Ausencia de flujo oronasal total o prácticamente total (más del 90%) durante al menos 10 segundos o más.
- Hipopneas: Claras reducciones del flujo asociadas a desaturaciones cíclicas de la SaO<sub>2</sub> -como mínimo > 3%- [es decir, ≥ 4%] y/o de arousals.
- RERAS ó ERAM: Episodios cortos de limitación al flujo aéreo (> 10 segundos) sin una reducción clara de la amplitud y que acaban con un arousal.

### **2.1.9.- DEFINICIONES SEGÚN ICSD-2 EN 2005**

La clasificación propuesta en 2005 por la AASM vuelve la vista atrás hacia las descripciones clínicas tradicionales dando un enorme peso a los síntomas.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se describe en este manual<sup>16</sup> como un conjunto que incluye aquellas entidades en las que hay una obstrucción de la vía aérea dando como resultados aumento en el esfuerzo respiratorio y ventilación inadecuada -de modo que el síndrome RAVAS se asimila como una manifestación particular del SAOS; pero sí se trata como enfermedad diferente la apnea del sueño infantil, pues tiene otras manifestaciones clínicas y requiere de un manejo diferente-.

Conforme a esta clasificación, “[...] la apnea obstructiva durante el sueño en adultos se caracteriza por episodios repetidos de cese de la respiración (apneas) u obstrucción parcial de la VAS (hipopneas). Estos eventos están frecuentemente asociados con una caída de la saturación de oxígeno en sangre. Los ronquidos y la fragmentación del sueño son típicos y comunes. Puede aparecer ESD. Se requieren para el diagnóstico 5 ó más eventos respiratorios (apneas, hipopneas o ERAM) por hora de sueño [...] asociados con esfuerzos ventilatorios. [...]”

ICSD-2 contempla dos situaciones para el diagnóstico del SAHS y, en ambos casos, los síntomas y datos patológicos a considerar no deben de tener explicación posible por ningún otro motivo. A saber:

1) Pacientes con IAH obtenido mediante PSG entre 5 y 14 eventos por hora con esfuerzos ventilatorios evidentes, los cuales han de manifestar quejas por al menos uno de estos síntomas:

- Durante el día: episodios de adormecimiento no controlables, excesiva somnolencia diurna, sensación de sueño no reparador, fatiga o insomnio.
- De noche: despertares con la respiración detenida, sin aliento o con asfixia.
- Ronquidos fuertes o pausas respiratorias pueden ser referidas por allegados.

2) Pacientes con IAH mayor o igual a 15, para los cuales los resultados del estudio polisomnográfico del sueño es suficiente cuando se aprecian esfuerzos ventilatorios evidentes durante la totalidad o una parte de cada evento.

Con todo ello se establece que el SAHS es una enfermedad de descarte, debiéndose prestar especial atención a otras enfermedades relacionadas con los trastornos del sueño que han de ser firmemente rechazadas (como son el síndrome de obesidad-hipoventilación, síndrome de las piernas inquietas, etc.).

Estos criterios de la clasificación ICSD-2 ligeramente modificados -aceptando como quejas referidas sólo ESD, alteraciones cognitivas, trastornos del ánimo e insomnio, y añadiendo como alternativa a la sintomatología antecedentes adecuadamente documentados de enfermedad cardiovascular (especialmente hipertensión arterial, cardiopatía isquémica crónica o infarto de miocardio)- se emplean y están actualmente vigentes en los centros de la “Veterans Health Administration” (VHA, Administración de Salud para los Veteranos),<sup>26</sup> que es la agencia federal estadounidense que implementa para militares retirados y sus familias el programa de asistencia médica del “Department of Veterans Affairs” (VA) -el segundo departamento gubernamental más grande de ese país tras el “Department of Defense” (DoD).-

#### **2.1.10.- DEFINICIONES SEGÚN EL DOCUMENTO DE CONSENSO DEL GES 2005**

El “Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño”<sup>3</sup> (DCNSAHS) [véase Figura 03] nace de una iniciativa de la SEPAR ante la necesidad de revisar las evidencias científicas sobre el manejo del SAHS en todos los ámbitos posibles desde el más amplio acuerdo entre las 17 sociedades y asociaciones científicas con responsabilidad en esta entidad, integrando también a diferentes consultores e interlocutores sociales, con la finalidad de aportar respuestas y soluciones que favorezcan la identificación de la sospecha clínica del SAHS, así como de facilitar sistemas diagnósticos eficaces y de promover los mejores tratamientos y su control.

Queda definido el síndrome como:

“Cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior durante el sueño. Estos



**Figura 02.- Portada “Archivos de Bronconeumología”. 2005; 41(4) - DCNSAHS:**

Publicación del “Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño”<sup>3</sup> (DCNSAHS) del GES.

episodios se miden con el índice de alteración respiratoria (IAR). Un IAR  $\geq 5$  asociado con síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico. El IAR se define por el número de apneas, hipopneas y los esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM) por las horas de sueño.”

Los miembros de este Documento de Consenso recomiendan que se apliquen en España definiciones de los principales eventos respiratorios que matizan y concretan las expuestas en el Módulo 1 del Manual SEPAR de Procedimientos de 2002.<sup>25</sup> Además concretan aún con mayor exactitud el papel de los ERAM redefiniendo IAH hacia IAR:

- Apnea obstructiva: Ausencia o reducción  $> 90\%$  de la señal respiratoria (registrada mediante termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de  $> 10$  s de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.

- Hipopnea: Reducción discernible ( $> 30\%$  y  $< 90\%$ ) de la amplitud de la señal respiratoria de  $> 10$  s de duración (registrada mediante termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) que se acompaña de una desaturación ( $\geq 3\%$ ) y/o un microdespertar en el electroencefalograma.

- ERAM: Período  $\geq 10$  s de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (habitualmente detectado mediante medición de presión esofágica) que acaba con un microdespertar. Opcionalmente, también puede detectarse el esfuerzo mediante el empleo de una cánula nasal y/o el sumatorio de las bandas toracoabdominales cuando hay un período de limitación al flujo  $\geq 10$  s y  $< 2$  min, sin reducción marcada de la amplitud del flujo y que termina con un microdespertar.

- Índice de alteración respiratoria (IAR): Consiste en la suma del número de apneas y de hipopneas por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria) sumándole también el número de ERAM por hora.

Un IAH ó IAR entre 5 y 10 se considera anormal; sin embargo, un IAH anormal no define un SAHS por sí mismo.

El conjunto de este DCNSAHS supone la exposición y desarrollo de una serie de diagramas de flujo por los que se han de conducir a los sujetos para obtener información acerca de la conveniencia de realizar o no un estudio de sueño, acerca de si emitir un diagnóstico en firme de SAHS o mantener una observación cercana, e incluso acerca de si instaurar tratamiento en función de datos que sugieran fuertemente aumento del riesgo vital y morbi-mortalidad a pesar de no cumplir con criterios concretos. Para ello:

- Por una parte, se presentan algoritmos con los que categorizar en grupos bien delimitados a un alto porcentaje de pacientes para un manejo protocolizado.

- Por otra parte, se da como instrucción la constante valoración de los síntomas referidos y antecedentes médicos en todos los niveles de decisión para contrastar los hallazgos polisomnográficos, relativizando los resultados, pudiéndose llegar a entender que el propósito real del documento es recomendar la individualización del manejo terapéutico de cada caso -lo cual no se niega, e incluso se expresa en ciertos párrafos- y dar lugar a actuaciones específicas no generalizables.

Dado que los profesionales de Atención Primaria son los primeros en observar al paciente y quienes deciden su derivación al especialista (y en menor medida los profesionales en Medicina del Trabajo y de los centros de reconocimiento de conductores), juegan un papel fundamental en la

identificación de personas con sospecha clínica de enfermedad y hacia ellos se dirige desde este manual la indicación de tres síntomas guía para sospechar SAHS: a) ronquidos entrecortados, b) episodios de ahogo y paradas respiratorias durante el sueño observadas por quienes conviven con el paciente, y c) somnolencia excesiva durante el día. Ninguno es síntoma específico del síndrome y los tres son muy frecuentes entre la población general. La presencia de uno sólo de estos síntomas de forma aislada no es suficiente para remitir al paciente a una unidad de sueño, y se obliga a reevaluar con más atención y a considerar un posible SAHS en caso de que padezca hipertensión arterial, obesidad, arritmias nocturnas, o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.

Se considera que el síntoma diurno más importante es la excesiva somnolencia diurna (ESD). Es difícil de medir -aunque se recomienda medición subjetiva mediante escala de Epworth (ESS) frente a técnicas objetivas más costosas como el test de latencias múltiples del sueño (TLMS), el test de mantenimiento de la vigilancia (TMV), el test OSLER (Oxford Sleep Resistance) o el test de la vigilancia motriz (PVT)-, y se acepta definirla como la tendencia a dormirse involuntariamente en situaciones inapropiadas.

Los síntomas nocturnos que en el DCNSAHS se asumen como más importantes son los ronquidos y las pausas respiratorias repetidas durante el sueño, observados por el compañero de dormitorio y/o los que conviven con el paciente. Se dice del ronquido que “no es fácil de definir, aunque suele identificarse con facilidad” -literalmente-, y se vuelve a insistir -como en el siglo pasado- en hablar de un forma característica de roncar con ruidos asfícticos y sonidos entrecortados. Las pausas respiratorias se definen como las apneas o hipopneas observadas por el compañero, que suelen terminar con sonidos asfícticos e incluso con movimientos de todo el cuerpo como una respuesta del organismo en su intento por salir de la apnea-hipopnea.

En ningún momento se citan trabajos que aporten cifras de prevalencia de los síntomas en muestras suficientemente representativas de pacientes con SAHS -sólo se citan estudios en los que apenas se detectan unas decenas de casos de enfermedad-. Y, sin mediar explicación, en un párrafo especialmente señalado se indica que “este documento de consenso considera que cuando una persona refiere [1] ronquidos entrecortados, con [2] pausas asfícticas, [3] ESD o [4] sensación de sueño no reparador no atribuible a otras causas, nos debe hacer sospechar un SAHS y es indicación de la realización de una prueba de sueño” -literalmente-, con lo que se añade de repente un cuarto síntoma a la situación de sospecha de esta enfermedad.

#### **2.1.11.- DEFINICIONES SEGÚN AASM EN 2007**

Ante la ausencia en la ICSD-2 de definiciones operativas para el registro de los eventos respiratorios relevantes en el diagnóstico del SAHS, la AASM publica “The Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events”.<sup>27</sup>

En este manual, parco en explicaciones, se ofrecen varias maneras de computar los eventos en el sumatorio que da el valor del IAH ó IAR en función de la interpretación que el especialista escoja:

- Se recomienda siempre contar los episodios de apnea, definidos como caída de la señal registrada mediante termistor  $\geq 90\%$  de la línea de base durante al menos 10 segundos. Pueden ser obstructivas, centrales o mixtas en función de la presencia/ausencia/evolución de esfuerzos respiratorios.

- Se considera opcional incluir o no en el recuento los ERAM, que son caracterizados como una secuencia de al menos 10 segundos de ciclos respiratorios con incremento del esfuerzo respiratorio o por aplanamiento del perfil de la curva de presión nasal que conduce a un arousal, y que no cumplen criterios de apnea o de hipopnea.

- Se elaboran dos definiciones distintas de hipopnea, denominadas ...

... “Recomendada” (conocida y citada en la mayoría de los artículos como 4A),

Hipopneas son caídas de la señal de la presión nasal  $\geq 30\%$  de la línea de base durante al menos 10 segundos con una desaturación de oxígeno  $\geq 4\%$ .

... y “Alternativa” (conocida como 4B),

Hipopneas son caídas de la señal de la presión nasal  $\geq 50\%$  de la línea de base durante al menos 10 segundos con una desaturación de oxígeno  $\geq 3\%$  asociadas a arousals.

No se expresa que deban de tomarse ambas definiciones como complementarias -es cuestión de optar por una u otra-, con lo que puede apreciarse que quedan fuera de la definición de hipopnea casos que sí se contemplaban con la regla del “Clinical Practices Review Committee” de 2001.<sup>22</sup>

Los consejeros del “U.S. HHS” han decidido que los “Centers for Medicare & Medicaid Services” (CMS) deben regirse por la regla 4A “Recomendada” para la definición de hipopneas, y que no deben de tenerse en cuenta los ERAM para determinar el IAH.<sup>28</sup> Así pues, estas normas con discutibles limitaciones han llegado a alcanzar carácter de ley para ciertas instituciones en EE.UU. -y están aún vigentes-, pero antes de pretender aplicarlas a entornos asistenciales en Europa se ha de tener la máxima prudencia ante la circunstancia de que lo que se ha hecho en América es establecer el reglamento interno de una entidad aseguradora con evidentes intereses por el ahorro de costes, y no necesariamente por la mejoría del estado de Salud ni por la excelencia en la atención al paciente.

### 2.1.12.- DEFINICIONES SEGÚN NORMATIVA SEPAR EN 2010

La “Normativa sobre Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño”<sup>2</sup> es por el momento la última guía de manejo clínico del SAHS con aplicación en España, y en ella se lleva a cabo una reevaluación de los principales aspectos tratados cinco años antes en el DCNSAHS<sup>3</sup> aplicando el Sistema Grade de clasificación de las recomendaciones y de la calidad de la evidencia -que establece un determinado nivel de recomendación (consistente o débil) en función de la calidad (alta, moderada, baja o muy baja) de la evidencia procedente de los estudios disponibles en la literatura científica-.

En primer lugar, en esta normativa se acepta como criterio de tratamiento un IAH  $\geq 30$ , aún en los pacientes SAHS con escasa sintomatología asociada, ante evidencia demostrada de un aumento de morbi-mortalidad cardiovascular.

Se determina que la definición general de la enfermedad y las definiciones de los eventos respiratorios en el ámbito nacional -acerca de las que ya se alcanzó consenso previamente en 2005-<sup>3</sup> han de continuar vigentes, pero con matices:

- Se corrige un fallo (\*) en la traducción que se hizo para el DCNSAHS de uno de los síntomas de la definición del síndrome según el “Informe de Chicago” de 1999 de la AASM,<sup>5</sup> y se expresa con mayor exactitud que SAHS = 1 + (A o B):

1. IAR  $> 5$  asociado a uno de los siguientes síntomas,

A. Excesiva somnolencia diurna (ESD) no explicada por otras causas.

B. Dos o más de los siguientes: Asfixias repetidas durante el sueño, despertares recurrentes durante el sueño, percepción del sueño como no reparador \*, cansancio y/o fatiga durante el día, o dificultades de concentración.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

- Se reseña que no se dispone de una definición bien contrastada ni consensuada universalmente de hipopnea, pero se hace hincapié en la conveniencia de seguir considerándola como la reducción discernible ( $> 30\%$  y  $< 90\%$ ) de la amplitud de la señal respiratoria de  $> 10$  segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio toracoabdominal que se acompaña de una desaturación ( $\geq 3\%$ ) y/o un microdespertar en el EEG.
- Desde el punto de vista práctico se indica que pueden considerarse IAH e IAR como términos superponibles (e incluso incluir los ERAM como hipopneas).

Para la definición de la gravedad del SAHS se adaptan los niveles propuestos en el “Informe de Chicago” de la AASM<sup>5</sup> en función del IAH:

Leve (IAH: 5-14,9). Moderado (IAH: 15-29,9). Grave (IAH  $> 30$ ).

Al respecto de una definición para establecer el diagnóstico de sospecha de SAHS, los expertos que redactan la guía se reafirman en recomendar la valoración de la probabilidad clínica pre-test (alta, media o baja) en base a la tríada que componen la roncopatía crónica, las apneas presenciadas y el valor de la medida subjetiva de la hipersomnias diurna usando la escala de Epworth. Si bien ningún parámetro clínico aislado o en combinación con otros ha demostrado suficiente valor en el diagnóstico del SAHS, la evaluación exhaustiva es imprescindible para valorar también la actitud terapéutica a seguir. Para todo ello se readapta en un sólo algoritmo de actuación los diagramas presentados en el DCNSAHS.<sup>3</sup>

Finalmente se plantea el hecho de que la aplicabilidad de las técnicas y medidas para el manejo actual del SAHS se encuentra limitada hacia ancianos y mujeres, poblaciones acerca de las que aún existe poca evidencia conocida.

### **2.1.13.- DEFINICIONES SEGÚN AASM EN 2012**

Mediante la revisión titulada “Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events”,<sup>29</sup> la AASM pretende marcar el punto de partida de un nuevo proceso para elaborar definiciones “más flexibles y con capacidad de evolucionar acerca de los eventos respiratorios durante el sueño” -traducción literal-.

Un grupo de trabajo revisa los criterios de Chicago de 1999,<sup>5</sup> las normas de la ICSD-2 de 2005<sup>16</sup> y del manual AASM de 2007<sup>27</sup>, además de la literatura científica sobre esta enfermedad indexada en PubMed desde 2005 con los objetivos de simplificar las reglas para el diagnóstico del SAHS, valorar las nuevas técnicas de registro conforme a la máxima evidencia disponible, así como conseguir mayor concordancia entre los criterios a considerar para adultos y para edad pediátrica.

Comienza con un repaso exhaustivo acerca de qué parámetros se han de medir y con qué tipo de sensores se recomienda hacerlo (o, al menos, si se puede optar por su empleo) para establecer la presencia y la gravedad del síndrome, dejando muy claro que es imprescindible el registro en adultos de apneas, hipopneas, esfuerzos respiratorios y saturación de oxígeno, y que no hay necesidad de atender al registro de ronquidos -por la escasa cantidad y calidad técnica de los ensayos publicados sobre el tema-.

Se tratan con rigor los aspectos más controvertidos derivados de las definiciones de eventos respiratorios presentadas en el manual de 2007 de la AASM,<sup>27</sup> en especial la gran variabilidad en los resultados de los estudios de sueño al ofrecerse dos definiciones de hipopnea. Tras la revisión de la bibliografía disponible, se emiten nuevas definiciones fundamentalmente en función de las evidencias respecto al riesgo cardiovascular asociado a los

trastornos respiratorios durante el sueño, que coinciden en gran medida con las elaboradas por las sociedades científicas europeas -en concreto, son casi idénticas a las definiciones marcadas por los expertos de la SEPAR-:

- Apnea (en adultos): Caída  $\geq 90\%$  desde la línea de base pre-evento en el trazado de la señal, empleándose termistor oronasal (para estudio diagnóstico) o dispositivo de auto-CPAP (para estudio de titulación), o un sensor alternativo para apnea, durante al menos 10 segundos.

- Hipopnea (en adultos): Caída  $\geq 30\%$  desde la línea de base pre-evento en el trazado de la señal, empleándose cánula nasal (para estudio diagnóstico) o dispositivo de auto-CPAP (para estudio de titulación), o un sensor alternativo, durante al menos 10 segundos en asociación con desaturación arterial de oxígeno  $\geq 3\%$  o un arousal.

- ERAM (en adultos): Ciclo respiratorio caracterizado por un incremento del esfuerzo respiratorio o por un aplanamiento de la porción inspiratoria en el trazado de la señal, empleándose cánula nasal (para estudio diagnóstico) o dispositivo de auto-CPAP (para estudio de titulación), durante  $\geq 10$  segundos y que termina en un arousal, sin cumplir criterios para apnea o hipopnea.

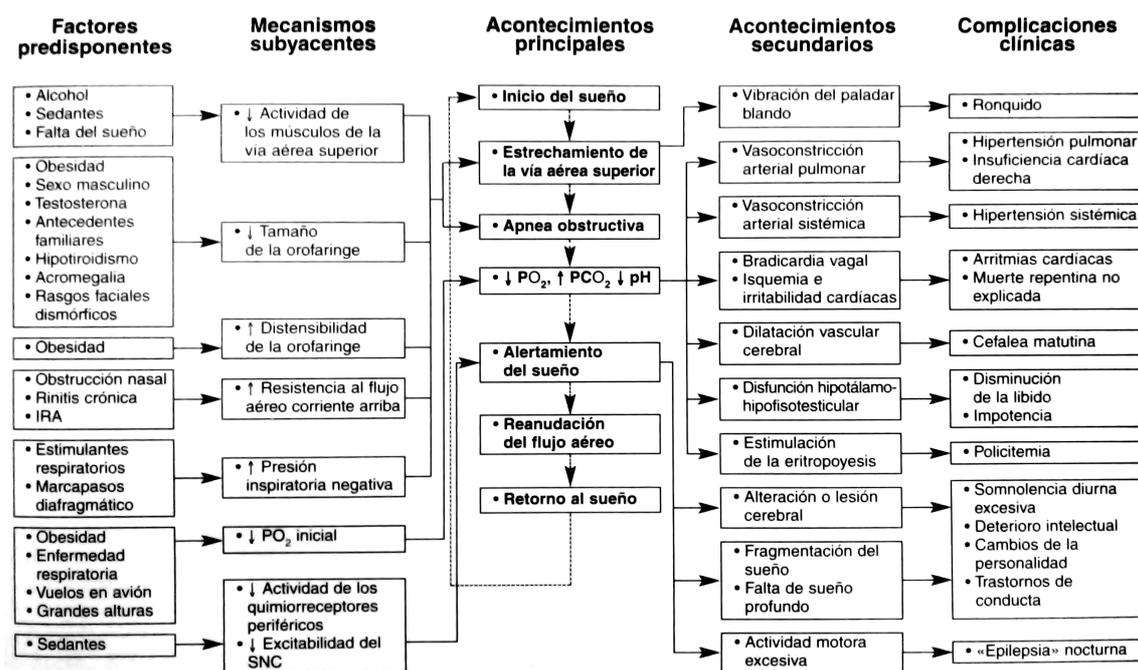
- Se recomienda hablar con propiedad de IAR frente a IAH (puesto que se ha de tener en cuenta la suma de apneas, hipopneas y ERAM).

No se establece un número concreto de eventos respiratorios por hora que se deba considerar patológico, así como tampoco se hacen consideraciones firmes acerca de la sintomatología asociada al SAHS, puesto que la AASM contempla revisar estas cuestiones en una nueva clasificación de los trastornos del sueño<sup>1</sup> -"ICSD-3", que se publica dos años más tarde (2014), pero que ya no alcanza a ser empleada como referente para la práctica clínica llevada a cabo sobre los pacientes que recoge la presente tesis-.

## 2.2.- FISIOPATOLOGÍA DEL SAHS

La fisiopatología de este síndrome es compleja y se sospecha un origen multifactorial [véase Figura 03] con interacción entre elementos anatómicos y funcionales -defectos en los reflejos protectores- ante factores predisponentes.

Figura 03.- Patogenia de la apnea obstructiva del sueño. (Modificado de Fleetham y cols).<sup>3E</sup>



La faringe humana se puede considerar un tubo colapsable que funciona como un resistor de Starling y, por tanto, su permeabilidad se puede describir utilizando el concepto de balance de presiones, existiendo fuerzas que tienden a cerrar la vía aérea (presión intraluminal negativa o de succión generada por la actividad de la bomba inspiratoria del diafragma-músculos intercostales; aumento de la presión de los tejidos extraluminales; edema tisular a nivel intramural; etc.) y otras que tratan de mantener su permeabilidad (contracción de los músculos dilatadores de la faringe, fundamentalmente): La presión transmural de la faringe es igual a la diferencia entre la presión intraluminal y la de los tejidos circundantes, por lo que la luz de esta sección de la VAS será más pequeña a medida que disminuya la presión transmural hasta que se iguale

a cero, que será el punto de presión crítica de colapso. La actividad de la musculatura dilatadora de la VAS está modulada por estímulos químicos, impulsos vasovagales y la actividad de propioceptores y barorreceptores.<sup>31</sup>

La respiración está influenciada por cambios fisiológicos que ocurren en la transición de la vigilia al sueño, y durante el descanso nocturno ya se observa una reducción del 10% al 20% de la actividad metabólica con pérdida del tono muscular en los dilatadores de la vía aérea superior superpuesto a cierto grado de estrechamiento del calibre de su luz, fruto del desequilibrio entre las fuerzas que tratan de mantenerla abierta y las que tienden a obliterarla.<sup>32</sup>

Dada la mayor resistencia al paso del aire por la VAS, durante el sueño disminuyen tanto la ventilación como el flujo inspiratorio, pudiéndose llegar a aumentar la presión parcial de dióxido de carbono en sangre junto con hipoxemia y acidosis, lo cual constituye el mecanismo más importante tanto para generar daño tisular como para activar los reflejos protectores en un episodio de apnea obstructiva. El restablecimiento del diámetro de la vía aérea tras una apnea se consigue mediante un “arousal” o despertar cerebral, que es la respuesta con la que el organismo trata de resolver la situación de parada respiratoria.<sup>33</sup>

Los episodios de apnea-hipopnea ocurren en todas las fases del sueño, en especial durante el sueño REM, momento en el que las paradas respiratorias suelen ser más largas y la desaturación arterial más profunda. Cuanto mayor es la duración de la apnea, más severo es el grado de hipoxia.<sup>34</sup>

En el marco del SAHS se presentan ciclos de apnea-hipopnea durante los periodos de descanso nocturno, y este colapso episódico de la vía aérea superior causa fragmentación del sueño e hipoxia crónica intermitente (HCI) que

desencadena estrés oxidativo e inflamación sistémica crónica. Los episodios repetidos de desoxigenación y reoxigenación inducen la producción excesiva de radicales libres de O<sub>2</sub>, citoquinas proinflamatorias, proteína C reactiva, fibrinógeno y moléculas de adhesión que promueven lesión endotelial generalizada, agregación plaquetaria y proliferación de células inflamatorias circulantes, favoreciendo todo ello aumento en la viscosidad de la sangre y el desarrollo de aterosclerosis que elevan el riesgo cardiovascular.<sup>35, 36</sup> Consecuentemente, se genera un daño sobre las funciones circulatorias, neurocognitivas y metabólicas que da lugar a las manifestaciones clínicas que conforman el síndrome.<sup>34, 37</sup>

### **2.3.- EPIDEMIOLOGÍA DEL SAHS**

Conocer la proporción de personas afectadas por una enfermedad en un entorno y momento determinados, así como la magnitud y gravedad de sus síntomas, es de gran relevancia para cubrir las necesidades asistenciales de una población y proveer con recursos adecuados a los servicios sanitarios.<sup>38</sup>

En el caso del SAHS, obtener datos precisos se hace tremendamente difícil pues, como complicación añadida a las variaciones en la propia definición del síndrome, cabe destacar que existe una preocupante tendencia a no interrelacionar los resultados obtenidos mediante PSG con la sintomatología de los sujetos más allá de una mera sospecha clínica pre-test.<sup>39</sup> En muchas ocasiones, artículos y estudios publicados consideran que basta con determinar sólo un número de eventos respiratorios patológico para establecer la presencia de esta enfermedad.

Tan serio es el problema que en el ámbito anglosajón incluso es frecuente la confusión entre la terminología empleada y los conceptos que realmente

se están investigando. En lengua inglesa, el acrónimo para SAOS es “OSAS” (obstructive sleep apnoea syndrome), siendo sin embargo mucho más empleado “OSA” (apnea obstructiva del sueño) dejando desaparecer el elemento que hace referencia al síndrome; sólo los autores más meticulosos diferencian con exactitud estos dos conceptos, y en muy escasas publicaciones se tiene en consideración el elemento hipopnea en siglas tan estrafalarias como “OSAHS” (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome) -que se emplea en el “Informe de Chicago” de 1999 de la ASDA-.<sup>5</sup> De esta simplificación resulta una confusión entre lo que tendría que considerarse SAHS o sólo trastornos respiratorios del sueño (sleep breathing disorders, “SBD”). Haciéndose eco de este problema, el grupo de trabajo “Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force” de la AASM (“American Academy of Sleep Medicine”) dicta que se emplee el acrónimo “OSA” sólo para referirse a la entidad sindrómica cuando se procede a la valoración de la clínica en su debida magnitud, tanto para sospecha y para diagnóstico como para establecer el manejo terapéutico.<sup>40</sup> Se constata que la confusión terminológica y metodológica persiste con posterioridad ya que se pueden leer nuevos avisos para que se asuma esta actualización de conceptos en artículos de autores preocupados por la limitación que esta situación supone en la tarea de establecer el verdadero alcance del síndrome.<sup>41</sup>

### **2.3.1.- PREVALENCIA DEL SAHS**

Entre 1998 y 2010 se publican una serie de estudios epidemiológicos sobre amplias muestras poblacionales en diferentes lugares del mundo que tratan de esclarecer la magnitud de la prevalencia de SAHS en ambos sexos, siguiendo unas pautas y unos criterios de inclusión similares a los empleados por Young y cols.<sup>14</sup> en su “Wisconsin Sleep Cohort Study” de 1988 para lograr la máxima comparabilidad: identificar adultos que refieren roncar habitualmente o tener paradas respiratorias durante la noche, para luego averiguar si padecen

hipersomnia diurna patológica (empleando alguna forma de medida), y en tales casos realizar una polisomnografía en laboratorio de sueño para cuantificar un índice de eventos respiratorios [véase Tabla 01] -se conocen entre los investigadores como “criterios de Chicago modificados”, aunque se idearon años antes-.

**Tabla 01.- Estudios de prevalencia del SAHS empleando PSG.**

País	Año de publicación	Autor principal	n		PREVALENCIA SAHS		IAH	Rango etario
			♂	♀	HOMBRES	MUJERES		
EEUU	1993	Young <sup>14</sup>	352	250	<b>4,0%</b>	<b>2,0%</b>	≥ 5	30-60
EEUU	1998	Bixler <sup>42</sup>	741	-	<b>3,9%</b>	-	≥ 10	20-100
	2001	Bixler <sup>43</sup>	-	1000	-	<b>1,2%</b>		
Hong Kong (China)	2001	Ip <sup>44</sup>	153	-	<b>4,1%</b>	-	≥ 5	30-60
	2004	Ip <sup>45</sup>	-	106	-	<b>2,1%</b>		
Corea	2004	Kim <sup>46</sup>	309	148	<b>4,5%</b>	<b>3,2%</b>	≥ 5	40-69
India	2009	Reddy <sup>47</sup>	1263	1242	<b>4,0%</b>	<b>1,5%</b>	≥ 5	30-65
La distribución por género se aproxima en todos los casos a la proporción habitualmente aceptada de 2:1 hombre frente a mujer.								

De este modo, se puede estimar una prevalencia de SAHS que estaría entre el 3,9% y el 4,5% en varones adultos y entre el 1,2% y el 3,2% en mujeres adultas de la población general. La variabilidad se explica ante diferentes técnicas de sensado en la PSG, no disponer de una definición única de eventos -especialmente para determinar un punto de corte patológico en el IAH o IAR-, diferencias en la construcción de las muestras y en las técnicas estadísticas empleadas para el análisis <sup>38</sup> (no existen evidencias firmes que puedan explicar las diferencias por pertenecer a distintos grupos étnicos).

La importancia de realizar un esfuerzo mayor para profundizar en el conocimiento actual acerca del SAHS se plantea como uno de los puntos de obligado desarrollo en el “Sleep Disorders Research Plan”<sup>48</sup> de 2011 emitido por los “National Institutes of Health” (NIH) -entidades federales del “Department of Health and Human Services” (HHS) del gobierno de EE.UU.- En concreto, se anima a clínicos e investigadores a **identificar las diferencias** genéticas, fisiopatológicas, medioambientales, culturales, de estilo de vida, **debidas al género y relacionadas con la edad** que supongan un riesgo para desarrollar trastornos de los ritmos circadianos y alteraciones del sueño.

### **2.3.2.- PREVALENCIA DEL SAHS EN ESPAÑA SEGÚN DURÁN Y COLS.**

El trabajo de investigación más importante sobre el SAHS en población general española es el llevado a cabo por Durán y cols,<sup>49</sup> cuyos resultados se publican en 2001, con los que se establece la prevalencia de la apnea del sueño partiendo de una muestra de 2148 personas (1050 hombres y 1098 mujeres) de Vitoria-Gasteiz de 30 á 70 años de edad, seleccionados por encuesta postal.

En una primera fase se realizan estudios poligráficos domiciliarios con un equipo MESAM IV portátil -metodología y aparato similares a los de un estudio pionero realizado en Australia por Bearpark y cols.<sup>50</sup> en 1995-, y se observa que un 21% de los individuos (283 hombres y 159 mujeres) presentan 10 ó más eventos apneicos por hora de sueño.

Más adelante, se procede a una segunda fase en la que se contrastan los resultados obtenidos previamente con los hallazgos en otros dos conjuntos de estudios: PSG en laboratorio de sueño a la cohorte de personas con presunto SAOS y PSG en laboratorio a una submuestra aleatoria de la cohorte de

presuntos sanos. De este modo se extrapolan cifras de prevalencia para el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño del 3,4% en los hombres y del 3% en las mujeres, considerando un punto de corte patológico para IAH > 10 y sumándose para el diagnóstico la presencia de excesiva somnolencia diurna.

Una característica a destacar de este estudio es que permite conocer la distribución pormenorizada en la distribución de los valores de IAH puesto que registra el porcentaje de sujetos que experimentan eventos polisomnográficos adversos para puntos de corte progresivos, y presenta los resultados según diferentes franjas de edad y en función del sexo de los pacientes.

**Figura 04.- IAH en la “Cohorte de Vitoria”. (Modificado de Durán y cols).<sup>49</sup>**

**AGE-SPECIFIC PREVALENCE RATES OF OSAH AT DIFFERENT SCORES OF THE APNEA-HYPOPNEA INDEX BASED ON POLYSOMNOGRAPHIC RESULTS FOR THE TOTAL SAMPLE OF 1,050 MEN AND 1,098 WOMEN**

Data	IAH →	Percentage of Subjects (95% Confidence Interval)				
		≥ 5	≥ 10	≥ 15	≥ 20	≥ 30
<b>Men</b>						
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)
<b>Women</b>						
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)

Se plantea la duda de cuál sería el punto de corte en el IAH más adecuado para definir el SAOS a partir de los 60 años. También invita a reflexionar sobre el valor de los “criterios de Chicago” en el diagnóstico:

“The definition of OSAH is arbitrary and it has been suggested than an AHI > 5 is a too low cutoff value, especially for elderly people. Recently, the American Academy of Sleep Medicine (AASM) proposed a consensus definition for OSAH syndrome based on an AHI > 5 plus symptoms.”

### 2.3.3.- PREVALENCIA DEL SAHS EN FUNCIÓN DEL GÉNERO

Se han postulado varias hipótesis para tratar de dar respuesta a las diferencias observadas entre hombres y mujeres tanto en la prevalencia del SAHS (proporción de 2:1 á 3:1), como en la expresión clínica y en la gravedad.

Se contempla un origen multifactorial con la interacción de variaciones estructurales (distribución de la grasa corporal, densidad de fibras en los grupos musculares, etc.) y funcionales de la vía aérea superior (mecanismos neuroquímicos de modulación de los centros de control respiratorio) junto con diferencias debidas al efecto de factores hormonales.<sup>39</sup>

Autores como Quintana-Gallego y cols.<sup>51</sup> relacionan el infradiagnóstico en el sexo femenino con aspectos socioculturales que derivan hacia menor demanda asistencial por parte de las mujeres, como por ejemplo el hecho de que sean más reticentes que los hombres a aquejarse de ronquidos.



La prevalencia del SAHS en la mujer en edades medias es menor que en los hombres, y algunos investigadores como Wahner-Roedler y cols.<sup>52</sup> y Vagiakis y cols.<sup>53</sup> observan valores de IAH más elevados en varones.

Sin embargo, con el incremento de la edad en el periodo climatérico la frecuencia de esta enfermedad tiende a igualarse en ambos sexos.<sup>54,55</sup>

Una proporción relativamente alta de progesterona frente a estrógenos puede proteger a las mujeres contra el SAHS, como sugiere la reducción de la prevalencia de apnea obstructiva descrita en estudios sobre mujeres post-menopáusicas que reciben terapia hormonal sustitutiva.<sup>56</sup>

La prevalencia de apnea obstructiva del sueño puede alcanzar del 60% al 70% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico <sup>57</sup> (caracterizado por hiperandrogenismo crónico, resistencia a la insulina, dislipemia, obesidad central, secreción errática de gonadotropinas, oligomenorrea, oligoanovulación, y presencia de quistes ováricos). Esto podría estar potencialmente relacionado con los altos niveles de andrógenos en sangre en esta enfermedad. <sup>58</sup>

#### **2.3.4.- PREVALENCIA DEL SAHS EN FUNCIÓN DE LA EDAD**

El envejecimiento da lugar de manera natural a numerosos cambios fisiológicos. Aunque la definición de adulto anciano es arbitraria, se suele aceptar esta categorización ante una edad igual o superior a los 65 años; entre otros motivos, hasta hace poco era el límite superior de edad laboral establecido en la mayor parte de los países occidentales, suponiendo en muchos individuos el paso de una vida activa hacia actitudes más sedentarias.

La mitad de los ancianos expresan molestias crónicas relacionadas con el descanso nocturno. <sup>59</sup>

Ancoli-Israel y cols. <sup>60</sup> describen por primera vez en 1991 la relación entre los problemas ventilatorios y el incremento de la edad en población general, constatando que hasta un 28% de los varones y un 20% de las mujeres de entre 65 y 99 años presentaría apnea obstructiva patológica usando como punto de corte un índice de apnea  $\geq 5$ .

Pero los datos clínicos que se obtienen de personas de edad avanzada pueden ser contradictorios. Bixler y cols. <sup>42</sup> publican que existe un incremento del fenómeno polisomnográfico de apnea obstructiva del sueño después de los 65 años y sin embargo la frecuencia del diagnóstico de SAHS disminuye.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

Durán y cols.<sup>49</sup> ponen de manifiesto que la prevalencia del SAHS se incrementa con la edad en ambos sexos, pudiendo calcularse una odds ratio de 2,2 cada 10 años a partir de un IAH  $\geq 5$ .

Se acepta por consenso que la prevalencia actual del SAHS en individuos de más de 65 años es cercana al 20% en España<sup>61</sup> -en donde el porcentaje de personas en este rango de edad alcanza en estos momentos el 29% de la población, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), con previsión del 35% para 2023-.<sup>62</sup>

Datos publicados en 2010 de un amplio trabajo llevado a cabo en 16 unidades de sueño acreditadas en hospitales españoles, sobre más de 50.000 estudios, muestran que el 24% de los mismos se realiza a pacientes mayores de 65 años, y en más del 70% de éstos el IAH es superior a 10.<sup>63</sup>

Ante estudios como el de Launois y cols.<sup>64</sup> que muestran escasa o ninguna asociación entre los trastornos respiratorios del sueño y la morbimortalidad en edades avanzadas, se ha sugerido la hipótesis de que la apnea del sueño en ancianos pueda representar una entidad específica y diferenciada de lo que en estos momentos se entiende por SAHS, para tratar de identificar aquellos casos en los que los eventos respiratorios adversos que se detectan son consecuencia de respuestas fisiológicas propias del proceso de envejecimiento y no hallazgos patológicos.

### **2.3.5.- OBESIDAD Y SAHS**

La obesidad constituye el principal factor de riesgo independiente para la aparición de apnea obstructiva del sueño. Además, entre un 60% y un 90% de los enfermos con SAHS presentan un IMC  $\geq 28$  Kg/m<sup>2</sup>.<sup>65</sup>

En la actualidad, los problemas derivados del excesivo peso corporal alcanzan dimensiones de epidemia en el mundo occidental y, ya que la obesidad es una enfermedad prevenible y tratable, todo esfuerzo en mejorar el conocimiento acerca de ella está justificado.

El incremento del peso corporal puede alterar de manera patológica la dinámica de la vía aérea durante el sueño provocando formación de depósitos de grasa parafaríngeos que causan estrechamiento de la luz de la VAS, deterioro de los mecanismos neuronales compensatorios que mantienen la permeabilidad del árbol bronquial, inestabilidad de los sistemas y núcleos de control de la respiración, y reducción de la capacidad funcional residual como resultado de un descenso en la fuerza de tracción caudal sobre la vía aérea.<sup>66</sup>

Para población general, aumentos de peso de 1 desviación estándar eleva 3 veces el riesgo de aparición de SAHS.<sup>14</sup>

Una vez establecido el SAHS, los pacientes con IAH < 15 que incrementan un 10% su peso tienen un riesgo 6 veces mayor de que empeore a un grado moderado o grave. Así mismo, existe una correlación lineal para cualquier paciente con SAHS (independientemente de su gravedad) de manera que aumentos del 1% en su peso supondrán un incremento en el IAH de un 3%.<sup>38</sup>

Se ha demostrado que a mayor obesidad mayor hipoxemia nocturna en los pacientes con SAHS, y que durante los periodos apneicos los niveles de oxígeno bajan más rápido que en los casos de control.<sup>67</sup>

Pero se ha de considerar con precaución que la obesidad puede actuar como una variable de confusión ya que se ha observado que está relacionada de manera independiente con la aparición de ESD en sujetos sin SAHS.<sup>68</sup>

### **2.3.6.- RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SAHS**

En el contexto de síndrome de apneas-hipopneas del sueño se ha observado que los ciclos reiterados de hipoxia/reoxigenación desencadenan estimulación mantenida del sistema simpático (al afectar a la plasticidad neuronal),<sup>69</sup> alteraciones en la función de los barorreceptores y disfunción endotelial (menor secreción de óxido nítrico y factores de vasodilatación vascular a la vez que liberación de citoquinas y otros mediadores de la inflamación).<sup>70</sup> Esto aumenta la presión arterial<sup>71</sup>, favorece el desarrollo de aterosclerosis<sup>35</sup> y eleva el consumo miocárdico de oxígeno con mayor riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica<sup>72,73</sup> e insuficiencia cardíaca.<sup>74</sup>

#### **- HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

El SAHS debe considerarse como una de las causas principales de hipertensión secundaria refractaria al tratamiento<sup>75, 76</sup> que se distingue de la hipertensión esencial en que los valores de los registros nocturnos no caen significativamente cuando el individuo está durmiendo (“non-dippers”).<sup>77</sup>

Un 50% de los pacientes con SAHS son hipertensos, y un 80% de los pacientes con hipertensión resistente a tratamiento tienen SAHS.<sup>2</sup>

#### **- CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

Debería considerarse la presencia clínica de enfermedad coronaria en pacientes con SAHS con mayor motivo que en la población general.<sup>3</sup>

Estudios longitudinales sobre población general muestran asociación entre apnea del sueño severa (IAH  $\geq$  30) en ancianos de más de 70 años e isquemia cardíaca.<sup>72</sup> La asociación está presente pero no es estadísticamente significativa al estudiar la evolución en el tiempo de varones menores de 50 años con un IAH  $\geq$  20.<sup>73</sup>

Se ha demostrado que el ronquido es un factor riesgo para padecer infarto con un riesgo relativo de 4,4, estando presente en un porcentaje elevado de enfermos con SAHS.<sup>78, 79</sup>

#### - INSUFICIENCIA CARDIACA

Las alteraciones durante los episodios apneicos en la oxigenación y sus consecuencias vasculares y sobre la postcarga parecen constituir un factor de riesgo en la aparición de afección miocárdica y en la progresión de la insuficiencia cardiaca congestiva.<sup>3</sup> La prevalencia de insuficiencia cardiaca en pacientes con SAHS es > 10%.<sup>2, 74</sup>

#### - ARRITMIAS

La elevada prevalencia de fibrilación auricular en pacientes obesos,<sup>80</sup> dada la estrecha relación del SAHS con el sobrepeso, sugiere que la apnea del sueño debe de ser un factor de riesgo para la aparición de arritmias rápidas;<sup>81</sup> y también por el incremento en la presión telediastólica ventricular.<sup>3</sup>

La frecuencia de aparición de bradiarritmias es muy alta en el SAHS, neuromediadas a través del intenso reflejo vagal cardioinhibidor, se han relacionado de forma directa con las desaturaciones nocturnas.<sup>3</sup>

#### - ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El aumento de riesgo para eventos cerebrovasculares adversos (principalmente ictus) que afecta a los pacientes obesos o hipertensos se ha de considerar igualmente alto ante SAHS en caso de presencia concomitante con alguna de estas entidades.<sup>2, 3</sup>

### 2.3.7.- HIPOTIROIDISMO Y SAHS

El hipotiroidismo (HpoT) es una enfermedad en la que se altera la modulación del metabolismo energético intermedio a causa de niveles séricos insuficientes de hormonas tiroideas triyodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ), teniendo como consecuencia un enlentecimiento del funcionamiento general del organismo con reducción el rendimiento físico y mental. Los agentes etiológicos más frecuentes son ingesta deficiente de yodo en la dieta (a nivel mundial, especialmente en regiones subdesarrolladas) y trastornos autoinmunes que producen disfunción glandular primaria (en entornos desarrollados).

La expresión clínica del HpoT comprende síntomas como sobrepeso, anemia, palidez cutánea, somnolencia, dificultades para la concentración, bradipsiquia, lapsus de memoria, descenso de la libido, distimia, etc. -muchos de ellos compartidos con el SAHS-.<sup>82</sup>

Para su diagnóstico se recurre al estudio analítico del eje hipotálamo-hipofisario, dado que en situación de normalidad existe una relación logarítmica lineal inversa entre la tirotrópina (TSH) y la fracción libre en suero de la tiroxina ( $T_4$  libre).<sup>83</sup> Hay que tener en cuenta que se necesitan más de 6 semanas para que la TSH hipofisaria refleje cambios en las hormonas tiroideas. Además, la concentración de  $T_4$  libre puede verse afectada ante circunstancias que desplacen la tiroxina de la globulina encargada de su fijación y transporte (TBG) como sucede en el embarazo, en presencia de mediadores de la inflamación en enfermedad grave, y con la toma medicamentos.<sup>83</sup>

En situación de hipotiroidismo, ligeras disminuciones en  $T_4$  libre producen una respuesta amplificada de TSH por encima del nivel normal de 4,5 mUI/mL.

No hay suficiente evidencia científica que permita establecer puntos de corte fijos en los niveles de hormonas tiroideas ( $T_4$  libre,  $T_4$  y  $T_3$ ) por lo que se ha de realizar un cálculo predictivo en laboratorio que establezca el rango estimado de normalidad en función del valor de TSH para cada individuo y población.<sup>84</sup>

La prevalencia de HpoT en población general en España se estima como una aproximación obtenida mediante la metodología que se sigue en Farmacia para el cálculo de utilización de su tratamiento específico, la levotiroxina sódica: Dosis Habitante Día (DHD) de hormonas tiroideas (grupo terapéutico H03 de la Anatomical Therapeutic Chemical) a través de la Dosis Diaria Definida (DDD). Y así se establece para 1996 una prevalencia nacional de hipotiroidismo tratado de 3,19 casos por 1.000 habitantes (0,32%), y para 1999, de 4,33 casos por 1000 habitantes (0,43%).<sup>85</sup>

Actualmente se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con niveles séricos de TSH > 10 mUI/mL, independientemente de la clínica, puesto que a partir de este umbral hormonal se ha demostrado un aumento del riesgo cardiovascular según recogen varios ensayos clínicos y metaanálisis.<sup>84, 86</sup>

Dado que se ha descrito una elevada prevalencia de SAHS entre los pacientes hipotiroideos, con cifras del 25% al 45%,<sup>87, 88</sup> la SEPAR considera que el HpoT puede ser tanto un “factor etiológico”<sup>89</sup> como un “factor coadyuvante” para el desarrollo del síndrome pero modificable con el tratamiento.<sup>2</sup>

En sentido contrario, respecto a la frecuencia con que el HpoT aparece en pacientes diagnosticados de SAHS, se encuentran cifras notablemente menores en los trabajos publicados [véase Tabla 02].

Los estudios más antiguos se realizan con muy escaso número de pacientes y en ellos se estima una prevalencia de hipotiroidismo con repercusión clínica de entre el 2,9% y el 3,1%. Posteriormente se muestran valores mucho más elevados de hasta el 10% de concomitancia con hipotiroidismo en pacientes con SAHS, y una clara asimetría en la distribución por sexos con mayor prevalencia en mujeres que llega al 20,6%. -Es reseñable destacar que se incurre reiteradamente en una malinterpretación acerca de los datos del artículo de Kapur y cols.<sup>90</sup> sobre una serie de pacientes de Washington D.C. ampliamente citada por otros autores, de manera que es fácil leer referencias a una errónea prevalencia de hipotiroidismo ya conocido previamente en pacientes con SAHS del 5,1%, cuando en realidad esa cifra procede de 336 pacientes estudiados por sospecha de SAHS sin constatación de exactamente a cuántos les afecta el síndrome apneico-.

La prevalencia de HpoT en pacientes que cumplan criterios de SAHS en nuestro país no ha sido suficientemente investigada. Sólo se ha realizado un trabajo sobre pacientes con SAHS establecido, llevado a cabo por García-Salmones y cols.<sup>91</sup> y expuesto como póster en 2005 en el XXXVIII Congreso Nacional SEPAR. En este estudio con datos de 206 casos diagnosticados mediante PSG, únicamente 1 individuo con bocio pretóxico que evoluciona a hipotiroidismo franco presenta sintomatología, y así se calcula una prevalencia anecdótica (dado lo pequeño de la muestra) del 0,49%.<sup>3</sup> Puede parecer que este valor se aproxima al de la prevalencia de HpoT en población general en España, sin embargo se sitúa en una magnitud entre 6 y 20 veces menor que las cifras en series de pacientes con SAHS de otros países. El DCNSAHS del GES cita datos de otros investigadores nacionales que también se acercan a la prevalencia de HpoT en población general, pero las muestras recogidas para estos trabajos son sólo de pacientes con sospecha de SAHS.<sup>3</sup>

**Tabla 02.- Estudios de prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.**

<b>Autor principal País y Año</b>	<b>n</b>	<b>SAHS + Hipotiroidismo</b>	<b>SAHS + HSND</b>	<b>Media de edad</b>
Lin <sup>87</sup> Taiwan 1992	65	<b>3,1%</b> Dx previo: 0% Nuevo Dx: 3,1%	0%	49,7
Winkelman <sup>92</sup> EEUU 1996	103	<b>2,9%</b> Dx previo: 1% Nuevo Dx: 1,9%	---	43.9
Kapur <sup>90</sup> EEUU 1998	284	<b>0%</b>	1,4%	50,2
Skjodt <sup>93</sup> Canadá 1999	124	<b># #</b> Nuevo Dx: 2,4%	---	---
Miller <sup>94</sup> EEUU 2003	75 ♀	<b>9,3% ♀</b> Dx previo: 0% ♀ Nuevo Dx: 9,3% ♀	---	49,8 ♀
García-Salmones <sup>91</sup> España 2005	209	<b>0,49%</b>	0,49%	---
BaHammam <sup>95</sup> Arabia Saudí 2011	271	<b>10%</b> Dx previo: 9,6% Nuevo Dx: 0,4%	10%	48,7
	169 ♂	<b>3,6% ♂</b> Dx previo: 3,6% ♂ Nuevo Dx: 0% ♂	7,7% ♂	44,8 ♂
	102 ♀	<b>20,6% ♀</b> Dx previo: 20,2% ♀ Nuevo Dx: 0,4% ♀	13,7% ♀	54,5 ♀
<p>HSND.- Hipotiroidismo subclínico de nuevo diagnóstico.</p> <p># #- Debido a la metodología escogida por Skjodt y cols, partiendo de 290 sujetos con sospecha de apnea del sueño, se pierden en la fase de selección 166 individuos, destacando los propios autores entre éstos la presencia de 3 casos más en los que se confirma SAHS con diagnóstico previo de hipotiroidismo clínico que no llegan a ser computados.</p>				

No se recomienda solicitar estudios de hormonas tiroideas en pacientes con SAHS de forma habitual a menos que presenten síntomas sugestivos, que estén en tratamiento por esta enfermedad y no tengan un control reciente, o que pertenezcan a un grupo de riesgo: diabéticos tipo 1, antecedentes de enfermedad autoinmune (especialmente Tiroiditis de Hashimoto en algún miembro de la familia), cardiópatas con fibrilación auricular y mujeres mayores de 60 años.<sup>96</sup> Sin embargo, dada la superposición de la presentación clínica del SAHS e hipotiroidismo (letargo, tendencia al sueño, etc.), algunos autores defienden el cribaje para prevenir diagnósticos incorrectos alegando que, si se va a pedir una analítica para detectar un síndrome metabólico o medir el perfil de riesgo cardiovascular, añadir una determinación de TSH puede resultar un componente costo-efectivo del estudio protocolizado de la patología del sueño, ya que la enfermedad tiroidea no siempre es fácil de diagnosticar.<sup>3</sup>

La situación denominada hipotiroidismo “subclínico” consiste en el hallazgo de niveles de TSH elevados sin signos ni síntomas asociados ni causa conocida. Se especula si hasta un 4% de aquellos que lo presentan podría desarrollar disfunción tiroidea en el transcurso de un año.<sup>97</sup> Se recomienda una reevaluación analítica a las 12 semanas para constatar la persistencia del hallazgo y para estudiar la presencia o no de anticuerpos antiTPO (desenmascarando estadios iniciales de tiroiditis autoinmune).<sup>83</sup> En el caso de los pacientes con SAHS y esta anomalía, no se han apreciado cambios en la presentación del cuadro, ni en la gravedad, ni otras complicaciones, por lo que no está indicada modificación alguna en el manejo terapéutico<sup>96</sup> (salvo ante TSH > 10 mUI/mL).

### **2.3.8.- OTROS FACTORES A CONSIDERAR EN EL SAHS**

#### **- CONSUMO DE ALCOHOL Y SUSTANCIAS QUÍMICAS SEDANTES**

Fármacos como benzodiazepinas y barbitúricos, determinadas drogas de abuso y las bebidas alcohólicas comparten el mecanismo fisiopatológico de disminuir el tono muscular a varios niveles, por lo que se recomienda su control dentro de las medidas básicas del manejo del SAHS. Sin embargo, la evidencia científica al respecto de la repercusión en esta enfermedad del alcoholismo crónico y de los miorrelajantes es escasa y con resultados dispares.

Se ha demostrado que el consumo puntual de alcohol aumenta de manera inmediata la resistencia en la VAS durante la vigilia al disminuir la actividad de la musculatura dilatadora de la faringe.<sup>98</sup> El estudio de los efectos de la administración de alcohol cercano la hora de acostarse confirma que existe un impacto negativo durante el periodo de sueño inmediatamente posterior predisponiendo a la aparición de apnea obstructiva del sueño.<sup>99</sup>

Además, la ingesta de alcohol en hombres asintomáticos aumenta la incidencia de eventos respiratorios adversos y de la desaturación arterial de oxígeno durante el sueño, efecto que persiste durante una noche adicional incluso cuando ya no se consume alcohol.<sup>100</sup>

#### **- HÁBITO TABÁQUICO**

A pesar de que se han establecido varios mecanismos que pudieran agravar o desencadenar SAHS por exposición al tabaco -como irritación de la VAS o efectos constrictores mediados por la nicotina- no hay una evidencia firmemente establecida, y se da el caso de resultados antagónicos en dos artículos de referencia (el trabajo de Wetter y cols.<sup>101</sup> frente al “Sleep Heart Health Study”<sup>102</sup>).

## - DIABETES MELLITUS

Los trastornos ventilatorios del sueño y la diabetes mellitus comparten varios factores de riesgo como son la hipertensión arterial y el sobrepeso. Los pacientes con SAHS muestran elevada resistencia periférica a la insulina (mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de diabetes tipo 2).<sup>103</sup>

Pero, tras analizar los resultados de varios estudios longitudinales, no se puede considerar de manera concluyente la diabetes mellitus como factor de riesgo para el SAHS y, una vez más, se encuentran estudios sobre amplias cohortes con hallazgos contradictorios (por ejemplo, ausencia de diferencias significativas en la “Wisconsin Sleep Cohort”<sup>104</sup> confrontado con el trabajo de Botros y cols.<sup>105</sup> dónde se establece asociación independiente entre ambas entidades).

## - DORMIR EN DECÚBITO SUPINO

Algunos pacientes sólo tienen apneas obstructivas al adoptar la posición de decúbito supino,<sup>3</sup> y en esa posición se ha descrito que todos los enfermos de SAHS se agravan.<sup>106</sup> Se puede definir SAHS postural cuando el IAH en la posición en decúbito supino es al menos el doble que en decúbito lateral.<sup>107</sup>

## - CONGESTIÓN NASAL

No existe asociación entre congestión nasal y SAHS, pero en un artículo de Young y cols.<sup>108</sup> en el que lo que se establece es riesgo para desarrollar ronquido en pacientes con congestión crónica severa (con una odds ratio de 3,3) se menciona que una proporción de éstos también debe de tener frecuentes episodios de apnea e hipopnea.

### 2.3.9.- MORTALIDAD Y CÁNCER EN EL SAHS

La evidencia acumulada sugiere que hay un exceso de mortalidad asociado al SAHS no tratado.<sup>3</sup>

Según se indica en sendos análisis de dos de las más amplias cohortes de población general (“Wisconsin Sleep Cohort”<sup>55</sup> y “Sleep Heart Health Study”<sup>109</sup>) la mortalidad se incrementa con la gravedad del SAHS: sujetos con IAH  $\geq 30$  tenían una hazard ratio (HR) -medida de supervivencia- ajustada para todas las causas de mortalidad de 3,0 (IC 95%: 1,4–6,3;  $p < 0,05$ ) y de 1,46 (IC 95%: 1,14–1,85;  $p < 0,05$ ) respectivamente comparado con aquellos que tenían un IAH  $< 5$ . Resultados similares se obtuvieron para la mortalidad cardiovascular en ambos estudios y la exclusión de aquellos pacientes a los que se les trata la apnea del sueño no cambió los resultados.<sup>39</sup>

El tratamiento de larga evolución con CPAP y el buen cumplimiento terapéutico (adecuada adhesión por parte del paciente) en sujetos con SAHS moderado y grave con infarto isquémico previo se asocia a una reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular, con un HR de 1,58 (IC 95%: 1,01–2,49;  $p = 0,04$ ).<sup>110</sup>

Sobre la cohorte de Wisconsin, 22 años después del comienzo del seguimiento, se realiza el primer estudio poblacional que analiza la asociación entre SAHS y cáncer de cualquier tipo, y se llega a establecer correlación según un modelo dosis-respuesta entre la severidad del SAHS y la mortalidad.<sup>111</sup> Se observa que el SAHS grave (IAH  $\geq 30$ ) es un predictor independiente de mortalidad por cáncer con una HR de 4,8 (IC 95%: 1,7–13,3;  $p < 0,05$ ). Además, dado que la hipoxia que conlleva la apnea obstructiva del sueño promueve el crecimiento tumoral al estimular la angiogénesis, sobre esta misma cohorte

también se estudia la repercusión de la intensidad de las desaturaciones nocturnas en la mortalidad por cáncer, y se obtienen resultados aún más contundentes al emplear como marcador de gravedad un índice oximétrico: considerando como punto de corte análogo para SAHS grave el percentil de distribución 97% del CT90, la incidencia de muerte (HR) por cáncer es de 8,6 (IC 95%: 2,6–28,7;  $p < 0,05$ ).<sup>111</sup>

Pero, en relación al estudio de la posible asociación entre SAHS y cáncer, a pesar de que varios trabajos sugieren que efectivamente exista -sobre todo medida por marcadores oximétricos- y que pudiera ocupar el segundo lugar por detrás de las enfermedades cardiovasculares,<sup>112</sup> los datos disponibles son escasos todavía y los resultados no son plenamente reproducibles -en buena medida debido a las limitaciones inherentes a diseños que no contemplan esta labor como objetivo principal, ni se centran en tipos concretos de estirpes histológicas-.<sup>113</sup>

#### **2.4.- PROCESO DIAGNÓSTICO DEL SAHS**

La sospecha de SAHS es el principal motivo de derivación de los pacientes a las Unidades de Sueño, donde se confirma en el 75-80% de los casos.<sup>5, 114</sup>

Para una adecuada detección de pacientes en riesgo o sospechosos de SAHS, en la evaluación clínica rutinaria son necesarias una meticulosa exploración de la vía aérea superior junto con una anamnesis que incluya diversos aspectos tanto de la vigilia como del descanso nocturno. Se debe animar a familiares y allegados a participar de forma activa en la entrevista orientada, dada la repercusión que los síntomas también tienen sobre ellos.<sup>115</sup>

Los antecedentes personales sobre patología cardiovascular constituyen un aspecto de suma importancia a recabar.<sup>116, 117</sup>

La Normativa sobre Diagnóstico y Tratamiento del SAHS de 2010 de la SEPAR<sup>2</sup> recomienda la solicitud de un perfil analítico metabólico que incluya hemograma, bioquímica básica y perfil lipídico para todos los pacientes. Otras pruebas complementarias como radiografía de tórax, electrocardiograma y espirometría forzada y determinación de hormonas tiroideas sólo serán solicitadas en caso de sospecha de enfermedad concomitante.

Seguir en consulta especializada el algoritmo de actuación diagnóstico-terapéutica que recomienda la SEPAR<sup>2</sup> permite establecer un riesgo clínico pre-test en base a síntomas guía, al IMC y a la existencia o no de comorbilidad cardiovascular, para priorizar la urgencia con la que se ha completar el estudio y seleccionar la prueba diagnóstica más adecuada.

El índice de eventos respiratorios (IAR ó IAH) por hora de sueño o de registro se obtiene empleando diferentes tipos de equipo de diagnóstico, que se clasifican en niveles según el número de parámetros o canales que detectan:

- Nivel I (equipos de referencia): Para empleo en laboratorio o unidad del sueño, capaces de grabar de 14 á 16 canales indicativos para medidas neurológicas, respiratorias y parámetros del sueño.<sup>118</sup>
- Nivel II: Portátiles, para estudios domiciliarios, que registran al menos 7 canales que deben de incluir saturación de O<sub>2</sub>, dos canales para flujo aéreo o esfuerzo respiratorio, ECG, EOG y EMG mentoniano.<sup>118</sup>
- Nivel III: Generalmente portátiles, graban al menos 4 canales que han de incluir saturación de oxígeno, dos canales para flujo aéreo o esfuerzo respiratorio, y otro canal para ECG. No tienen capacidad para discriminar periodos de vigilia o sueño, frente a los de nivel I y II que sí lo permiten.<sup>118</sup>
- Nivel IV: Equipos de 1 ó 2 canales, o que no encajan en otras categorías.<sup>118</sup>

#### **2.4.1.- SINTOMATOLOGÍA DEL SAHS. GENERALIDADES**

Las manifestaciones clínicas que afectan a los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño son consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas que experimentan:

a) Por la desestructuración y fragmentación del sueño aparecen síntomas neurológicos y psiquiátricos: Hipersomnias; irritabilidad; distimia, depresión y pérdida de apetito sexual; pérdida de memoria y deterioro intelectual; agitación durante el sueño; trastornos de la conducta y de la personalidad; disminución de la habilidad motora; etc.

b) La hipoxia intermitente da lugar a: cefalea matutina; HTA; arritmias cardíacas transitorias; alteraciones en la regulación de los ejes hormonales con nicturia, poliglobulia, impotencia y retraso del crecimiento en niños; complicaciones cardiovasculares severas como HTP, arritmias crónicas e infartos; etc.

Se suelen clasificar según se trate de síntomas diurnos (somnolencia, sensación de sueño no reparador, cansancio, cefalea, irritabilidad, apatía, depresión, dificultades para la concentración, pérdida de memoria, etc.) o nocturnos (ronquidos, apneas observadas, episodios asfícticos, movimientos anormales durante el sueño, diaforesis, despertares frecuentes, nicturia en adultos, enuresis en niños, pesadillas, sueño agitado, insomnio, etc.)

Apenas existen estudios diseñados para aportar datos de certeza acerca de la frecuencia de aparición de los diferentes síntomas en pacientes con diagnóstico establecido en firme de SAHS. La mayoría de las guías de manejo de la enfermedad citan resultados de las sucesivas revisiones de la “Wisconsin Sleep Cohort Study”<sup>14</sup> y del “Sleep Heart Health Study”,<sup>6</sup> pero se trata de trabajos de investigación diseñados en realidad para estimar la prevalencia de la

apnea del sueño (sólo la cohorte de Wisconsin), las consecuencias de los trastornos ventilatorios durante el sueño y sus desenlaces, así como detectar factores de riesgo asociados.

#### **2.4.2.- SÍNTOMAS DEL SAHS SEGÚN GÉNERO**

Los síntomas referidos por las mujeres varían con respecto a los expresados por los hombres -por ejemplo, hay estudios que evidencian mayores puntuaciones globales en la ESS en varones-.<sup>119</sup> Además de que los síntomas típicos no siempre están presentes, también se pueden aquejar de síntomas depresivos, ansiedad, fatigabilidad, astenia y cefalea; es decir, un cuadro clínico más complicado de valorar que dificulta el diagnóstico de SAHS y que suele generar derivaciones incorrectas a servicios sanitarios.<sup>120, 121</sup> Algunos estudios destacan que los hombres tienen con mayor frecuencia testigos de sus peculiaridades durante el sueño, lo que no sucede así a las mujeres, por lo que el ronquido y los episodios de apnea tienden a ser infraobservados.<sup>51, 120</sup>

En los últimos años se han presentado los resultados de dos trabajos con el objetivo de estudiar las diferencias por género -independientemente de la edad- en pacientes remitidos a unidades de sueño hospitalarias a los que se les confirma el diagnóstico de SAHS [véase Tabla 03]:

- El primero se publica en 2004 y se realiza en Sevilla por especialistas del Hospital Universitario Virgen del Rocío.<sup>51</sup> Se define apnea como cese completo del flujo aéreo durante al menos 10 segundos, e hipopnea como reducción del flujo aéreo  $\geq 50\%$  acompañado de un decremento  $\geq 4\%$  en la saturación de  $O_2$  respecto a la línea de base. El diagnóstico de SAHS se establece en pacientes con un IAH  $\geq 10$  eventos por hora (sin contabilizar ERAM). Se desconoce qué valor se le asigna a la sintomatología en el proceso.

**Tabla 03.- Estudios de prevalencia de los síntomas del SAHS según género.**

	Quintana-Gallego <sup>51</sup> España 2004			Wahner-Roedler <sup>52</sup> EE.UU. 2007		
	♂ (n = 970)	♀ (n = 196)	Total (n = 1166)	♂ (n = 267)	♀ (n = 139)	Total (n = 406)
# Cansancio o falta de energía	<b>58,1%</b>	<b>76%</b>	* 61,1%	<b>53,2%</b>	<b>66,9%</b>	* 57,9%
Cefalea matutina	<b>30,3%</b>	<b>63,8%</b>	* 35,8%	<b>12,7%</b>	<b>17,3%</b>	14,3%
Depresión	<b>12,7%</b>	<b>35,7%</b>	* 16,6%	--	--	--
# Despertares nocturnos	<b>55,5%</b>	<b>77,6%</b>	* 59,2%	--	--	--
# Dificultad para la concentración	--	--	--	<b>22,1%</b>	<b>25,9%</b>	* 23,4%
# Hipersomnias diurnas	<b>84,6%</b>	<b>85,7%</b>	84,8%	<b>50,2%</b>	<b>51,8%</b>	50,7%
Insomnio	<b>15%</b>	<b>29,5%</b>	* 17,3%	<b>23,2%</b>	<b>33,8%</b>	* 26,9%
# Pausas observadas	<b>72,1%</b>	<b>67,3%</b>	* 70,6%	--	--	--
Ronquidos	<b>96,8%</b>	<b>95,9%</b>	96,6%	<b>69,7%</b>	<b>66,9%</b>	68,7%
Sudores nocturnos	--	--	--	<b>12,4%</b>	<b>23%</b>	16%
# Sueño no reparador	--	--	--	<b>43,3%</b>	<b>48,2%</b>	45,1%

# Síntoma en la definición del SAHS del "Informe de Chicago" de 1999 de la AASM. <sup>5</sup>  
\* Diferencias estadísticamente significativas entre géneros.

- El segundo se publica en 2007 y se lleva a cabo por el laboratorio de sueño "Mayo Clinic Sleep Disorder Center" de Rochester (Minnesota). Se define apnea obstructiva como cese del flujo aéreo de al menos 10 segundos a pesar de esfuerzo respiratorio, e hipopnea como un decremento en el flujo aéreo de al menos un 30% durante al menos 10 segundos acompañado por un decremento

en la saturación de la oxihemoglobina de al menos el 4%. SAHS se define bien como un IAH  $\geq 15$ , o bien como un IAH de 5 á 14 más insomnio, excesiva somnolencia diurna, trastornos del ánimo, cognición alterada, hipertensión arterial, enfermedad isquémica cardiaca o antecedentes de infarto.

#### **2.4.3.- SÍNTOMAS DEL SAHS EN FUNCIÓN DE LA EDAD**

Está extendida la opinión razonada de que los pacientes de edad más avanzada experimentan cambios en la percepción de las circunstancias que afectan a su condición de salud y que alteran su actividad cotidiana. Particularmente, hay trabajos que logran constatar un declive en la capacidad para fijar nuevos recuerdos a mayor edad.<sup>122</sup>

El SAHS comparte con el envejecimiento alteraciones en la fisiología que modifican la esfera cognitiva tanto para dar lugar a déficits como para poner en marcha mecanismos compensadores activadores cerebrales.<sup>123, 189, 190</sup>

En el ICSD-1 de 1990 los expertos de la "ASDA" consideran que la queja típica del anciano con SAOS es el insomnio y no la hipersomnolencia diurna.<sup>15</sup> Sobre los pacientes de la cohorte de Wisconsin, Young y cols.<sup>124</sup> observan que el registro de roncadors desciende progresivamente a partir de los 50 años.

En 2015, Martínez-García y cols.<sup>125</sup> publican los resultados de un estudio multicéntrico llevado a cabo en nuestro país para investigar los efectos de la presión positiva continua (CPAP) sobre una muestra de pacientes con SAHS severo (IAH  $\geq 30$ ) mayores de 70 años, y de características muy concretas: que no hayan recibido tratamiento previo con CPAP, que no presenten síndrome de apnea central del sueño, sin insuficiencia respiratoria, sin cardiopatía previa

reseñable, sin alteraciones cognitivas y con una puntuación en la ESS que no sea igual o superior a 18 (puesto que los autores lo consideran una situación incapacitante). Aunque se trata de una subpoblación particular (que probablemente presente limitaciones a la hora de extrapolar las observaciones acerca de ella hacia ancianos afectados de este síndrome “en general”), la recogida inicial de los datos clínicos permite conocer algunos aspectos no suficientemente estudiados hasta ahora antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes son distribuidos en dos grupos que se analizan en paralelo (de 115 y 109 sujetos), y se les realiza durante la anamnesis una encuesta de items cerrados que recoge la versión validada en castellano del “Quebec Sleep Questionnaire” (QSQ) sobre calidad de vida y registra la presencia o no de cinco síntomas nocturnos, cuyas frecuencias son: ronquidos del 95,7% al 99,1% de los casos; apneas observadas del 78,3% al 73,4%; pesadillas del 20,9% al 18,3%; episodios asfícticos del 33,9% al 22,9%; y nicturia con una media de 2,23 á 1,92 micciones por noche.

#### **2.4.4.- SOSPECHA PREVIA DE SAHS. SÍNTOMAS GUÍA**

La Normativa de la SEPAR de 2010 <sup>2</sup> expone que es “comúnmente aceptado” definir el SAHS tanto empleando criterios técnicos como atendiendo a determinados síntomas que no pueden ser explicados por otras causas, tal y como se describe en el “Informe de Chicago” de la AASM de 1999 <sup>5</sup> -concretamente, se trata de la excesiva somnolencia diurna (ESD), asfixias repetidas durante el sueño, despertares recurrentes durante el sueño, percepción del sueño como no reparador, cansancio o fatiga durante el día, y dificultades de concentración-. Sin embargo, no se indica expresamente que dicha forma de definir la enfermedad deba utilizarse o considerarse vigente para

España -tampoco se dice lo contrario-, y es una cuestión controvertida puesto que ninguno de estos síntomas (aislado o en combinación con otros) ha demostrado suficiente valor por sí mismo para el diagnóstico de certeza si no se ponen en relación con un índice de eventos respiratorios adversos obtenido con un equipo validado, dado que aparecen con elevada frecuencia en individuos sanos y pueden estar ausentes en pacientes con SAHS.

Lo que sí que recomienda la SEPAR en su “Normativa sobre Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño”<sup>2</sup> es clasificar a los pacientes con sospecha de SAHS según un riesgo clínico “pre-test” alto, medio o bajo de probabilidad “pretest” atendiendo a la existencia de comorbilidad cardiovascular, IMC mayor de 30 y la presencia de una “**tríada clínica principal**” de síntomas guía: ronquidos, apneas observadas o excesiva somnolencia diurna (ESD) en función de la puntuación obtenida en el test subjetivo de Epworth:

- **La roncopatía crónica** y el SAHS comparten mecanismos fisiopatológicos, y la mayoría de los enfermos con apnea del sueño roncan -una concomitancia registrada entre el 90% y el 95% de los sujetos,<sup>13</sup> según las series-. Estudios en nuestro país indican que el ronquido se observa entre un 10% y un 30% de las mujeres y hasta entre un 50% y un 60% de los hombres adultos; pero del total de los roncadores en España sólo del 5% al 15 % de los casos se debe al SAHS.<sup>188</sup> En el resto de las ocasiones se trata de una roncopatía simple benigna y no está demostrada su progresión natural sin tratamiento hacia apnea del sueño (aunque sea el síntoma con mayor sensibilidad), por lo tanto su presencia como síntoma único no es suficiente para la realización de una prueba de sueño con intención diagnóstica de SAHS. (A pesar de que en los grandes trabajos epidemiológicos llevados a cabo sobre población general en los años 80 en EE.UU. se demuestra asociación entre el ronquido habitual autorreferido y la

hipertensión arterial, el angor pectoris y el infarto de miocardio,<sup>126, 127</sup> se da la circunstancia de que en ellos prácticamente no se realizan estudios de sueño que permitan confirmar la presencia real de ronquidos ni determinar cuántos de estos presuntos roncadores experimentan apnea del sueño).

- Mayor especificidad para SAHS tienen **las apneas o pausas asfícticas durante el sueño** que se presentan repetidamente durante la misma noche,<sup>3</sup> especialmente si son prolongadas. Pero para confirmar este síntoma tiene que ser observado por otras personas que lo puedan relatar, lo que supone una gran limitación para completar correctamente la anamnesis.

- **La hipersomnia diurna**, o tendencia a dormirse involuntariamente, es poco específica y poco sensible pero su presencia no explicada por circunstancias evidentes (ya que es fisiológica en el periodo postprandial y durante el embarazo)<sup>3</sup> es suficiente para justificar la realización de un estudio de sueño. Es el síntoma al que mayor importancia se da porque es susceptible de ser medido empleando diferentes técnicas, lo que permite establecer la intensidad clínica del SAHS. De manera costo-efectiva se utiliza la **Escala de Somnolencia de Epworth (ESS)** [véase Tabla 04], diseñada para ser cumplimentada por el propio sujeto: consta de ocho preguntas en las que se exponen diferentes situaciones y el paciente debe establecer qué posibilidades tendría de adormilarse;<sup>128</sup> se puntúa de 0 á 24, y los estudios realizados para su validación sobre población española sugieren que el punto de corte a partir del cual se considera patológica es 12.<sup>129, 130</sup> Puede hablarse de Exceso de Somnolencia Diurna (ESD) al alcanzar o superar el punto de corte establecido.

Aunque es una escala universalmente aceptada, su reproducibilidad es variable y la interpretación de algunas preguntas puede cambiar debido a diferencias socioculturales.

**Tabla 04.- Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) para España.  
(Modificado de Izquierdo-Vicario y cols.<sup>129</sup>).**

Situaciones	Posibilidades de adormilarse			
	Nunca	Pocas	Es posible	Grandes
Sentado leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado inactivo en lugar público ¿teatro, reunión..?	0	1	2	3
Como pasajero en un coche durante una hora seguida	0	1	2	3
Descansado 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 el tráfico	0	1	2	3
<b>una total</b>	<i>En España, <math>\geq 12 = \text{ESD}</math></i>			

La tríada de síntomas guía sugeridos para establecer sospecha pre-test de SAHS se ve limitada ante una serie de circunstancias que dificultan su aplicabilidad hacia pacientes de edad avanzada:

- El registro del ronquido se reduce progresivamente a partir de los 50 años.
- Frecuentemente, los ancianos no tienen testigos de las pausas nocturnas.
- El cuestionario de Epworth no está validado para sujetos de edad avanzada.

#### **2.4.5.- POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA**

La confirmación del diagnóstico del SAHS se lleva a cabo empleando como test de referencia o “gold standard” la polisomnografía convencional nocturna (PSG, nivel I) vigilada por un técnico de laboratorio, obteniéndose un registro continuo de una serie de variables neurofisiológicas, respiratorias y cardiacas. Con ello se determina el índice de alteración respiratoria (IAR) que

recoge la frecuencia de apneas + hipopneas + ERAM por hora de sueño teniendo en cuenta su duración y morfología. Todo ello aporta información acerca de la cantidad y la calidad del sueño. Esta técnica es estandarizada en 1968 por dos neurofisiólogos de la Universidad de California (UCLA), Rechtschaffen y Kales,<sup>131</sup> y el valor de su aplicabilidad en el estudio de la apnea obstructiva es establecido en 1979 por Douglas y cols,<sup>132</sup> neumólogos del Hospital de la Ciudad de Edimburgo -y este equipo de especialistas en 1993 revalúa su trabajo<sup>133</sup> y lo actualiza para el empleo de sistemas computerizados-.

Con la PSG se logran aunar registros de flujo oro-nasal medido con neumotacógrafo, termistor (sensor termopar tipo E) o cánula nasal (conectada a barotransductor), con datos de esfuerzos respiratorios mediante bandas toraco-abdominales, de saturación de oxígeno con pulsioximetría periférica, de la postural corporal con sensores posicionales, de los ronquidos recogidos con un micrófono, de la frecuencia cardíaca mediante electrocardiograma (ECG), del tono muscular mentoniano y tibial mediante electromiograma (EMG), de los movimientos oculares con electrooculograma (EOG) y de las ondas corticales del cerebro realizando un electroencefalograma (EEG).<sup>2,3</sup>

Los continuos despertares provocan una fragmentación del sueño y una excesiva actividad motora.<sup>34</sup> La capacidad que la PSG tiene para monitorizar las ondas cerebrales en las diferentes fases del sueño permite emplearla en el diagnóstico diferencial entre múltiples enfermedades y trastornos del sueño que no son únicamente SAHS, como el insomnio, las crisis convulsivas, el síndrome de piernas inquietas, la narcolepsia y las parasomnias.<sup>134</sup>

#### **2.4.6.- EVENTOS RESPIRATORIOS Y DETERMINACIÓN DEL IAR**

Los principales eventos respiratorios durante el sueño que se registran mediante PSG se valoran atendiendo a los siguientes criterios definitorios:

- **APNEA:** Ausencia o reducción de más de 10 segundos de duración y superior al 90% de la señal respiratoria registrada mediante termistor y cánula nasal o neumotacógrafo.<sup>29</sup> Se describen dos tipos básicos: obstructiva, en presencia de esfuerzo respiratorio; y central, en ausencia de esfuerzo detectado mediante bandas toraco-abdominales. Además, se puede observar una combinación de ambos tipos de eventos que se denomina apnea mixta, la cual habitualmente comienza como una apnea central que finaliza de forma obstructiva.<sup>2,3</sup>

- **HIPOPNEA:** Es importante indicar que no se dispone de una definición de hipopnea bien contrastada ni existe consenso universal al respecto.<sup>2</sup> El Grupo Español de Sueño recomienda en la práctica clínica tomar como definición la reducción discernible superior al 30% e inferior al 90% de la amplitud de la señal respiratoria de más 10 segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio toraco-abdominal que se acompaña de una desaturación mayor o igual al 3% o de un microdespertar en el EEG.<sup>2,3</sup>

- **ERAM** (esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares): Periodo superior a 10 segundos de duración de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (idealmente detectado por un incremento progresivo de la presión esofágica) que acaba con un microdespertar sin reducción evidente de la amplitud de flujo respiratorio; aunque también puede detectarse por periodos cortos de limitación del flujo seguidos por microdespertar.<sup>2,3</sup>

Al cociente del sumatorio de estos eventos entre las horas de sueño se le denomina índice de alteración respiratoria (IAR), que es el principal de los parámetros empleados para establecer el diagnóstico y la gravedad del SAHS.<sup>2</sup> La inclusión de ERAM es relativamente reciente por lo que cociente que ha venido siendo más usado es el índice de apneas-hipopneas (IAH), aunque ambos índices se pueden considerar superponibles y emplearse indistintamente.<sup>2</sup>

#### 2.4.7.- ÍNDICES OXIMÉTRICOS Y CT90

La oximetría en los estudios de sueño cuantifica la saturación de oxihemoglobina en sangre periférica mediante espectrofotómetros de longitud de onda dual (luz roja de 660 nm e infrarroja de 940 nm) que permiten distinguir la hemoglobina oxidada de la reducida ya que absorben cantidades distintas de la luz de los haces transcutáneos emitidos por la sonda del oxímetro.<sup>135</sup>

El IAH es un índice que no refleja la intensidad de los eventos respiratorios, que está relacionada con la duración y la severidad de la hipoxia que sufre el enfermo, ya que pacientes con IAH similar pueden tener diferentes grados de desaturación de oxihemoglobina.<sup>136</sup> Estas diferencias alteran la apreciación y la expresión de los síntomas.<sup>137</sup> Se ha observado que los pacientes con excesiva somnolencia diurna (ESD) tienen peores índices de oxigenación nocturna con mayor duración de las apneas que aquellos que no presentaban hipersomnia diurna, a pesar del hecho de que ni el IAH, ni otros parámetros neurofisiológicos como el índice de despertares, ni la distorsión global sobre la arquitectura del sueño sean significativamente diferentes.<sup>138</sup> Sin embargo, se ha descrito la paradoja de que la calidad del sueño referida por los pacientes con SAHS grave es mejor cuanto más severa es la hipoxemia nocturna, probablemente debido al deterioro en la percepción antes mencionado.<sup>139</sup>

Actualmente, no existe una prueba clínica cuantitativa universalmente aceptada que permita medir la intensidad y gravedad de los episodios de hipoxia crónica intermitente (HCI) que se producen en el SAHS, pero disponemos de diversos índices oximétricos calculados automáticamente por los equipos:

- ÍNDICES SIMPLES Y DE TENDENCIA CENTRAL: Como son la saturación mínima de oxígeno (**SaO<sub>2</sub> min**) y la saturación media de oxígeno (**SaO<sub>2</sub> med**) observadas durante el registro nocturno.

- **ODI** (índice de desaturación de la oxihemoglobina): Es el cociente entre el número total de desaturaciones de oxihemoglobina dividido entre el tiempo de registro expresado en horas. Se designa de esta forma al cómputo resultante de un conjunto tres componentes con mucha variabilidad entre estudios, puesto que los límites en los parámetros de los que dependen se establecen de forma arbitraria según el criterio de cada investigador para cada trabajo; éstos son:

1.- Umbral de certeza (“certain treshold”): Corresponde a la intensidad del pico de desaturación que se va a registrar expresado porcentualmente sobre un valor base. Se incluye en la notación técnica del parámetro, y así se indican desaturaciones  $\geq 3\%$  como ODI3, se hace referencia a que se presta atención a descensos  $\geq 4\%$  con la expresión ODI4, etc.

2.- Tiempo de finalización (“lasting time”): Corresponde al tiempo que debe durar el descenso de la saturación para que sea considerado significativo. Se suelen encontrar estudios que contemplan duraciones de 1 s, de 3 s. o de 5 segundos.

3.- Línea de base: De entre las muchas posibilidades, los tres métodos más usados para determinar el valor basal sobre el que tomar la referencia para medir la intensidad de las desaturaciones son una media del nivel de oxígeno registrado durante toda la noche, una media de los 3 primeros minutos del registro oximétrico nocturno,<sup>140</sup> y una media de los valores de saturación de oxihemoglobina  $\geq 80\%$  (“mean of the top 20%”) en el minuto previo al momento actual de sensado.<sup>141</sup>

- **ÍNDICES DE TIEMPO**: Pueden emplearse parámetros tan sencillos como el tiempo de desaturación (**TD**) que recoge el número de minutos que un paciente pasa con una saturación de  $O_2$  inferior a la normal durante el sueño, o bien usarse porcentajes acumulativos de tiempo en el que el paciente presenta una

saturación arterial de oxihemoglobina por debajo de un determinado umbral (CT), habitualmente el 90% (CT90) o el 80% (CT80).<sup>3</sup>

La insuficiencia respiratoria se define cuando los valores de presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) se sitúan por debajo de 60 mmHg (8,0 kPa) de manera mantenida en el tiempo. Como técnica alternativa se puede emplear la pulsioximetría, aceptándose como valor indicativo de insuficiencia respiratoria una saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) inferior a 90% -las cifras que se obtienen se correlacionan bien con las que proporciona la CO-oximetría de sangre arterial, con un margen de error inferior al 2%-. Estos valores no son arbitrarios sino que se sustentan en la curva de disociación de la hemoglobina, marcando un punto de inflexión en la misma: Por encima del 90% de SaO<sub>2</sub>, grandes cambios en la PaO<sub>2</sub> apenas modifican el contenido arterial de oxígeno; sin embargo, por debajo del 90% de SaO<sub>2</sub>, pequeños cambios en la PaO<sub>2</sub> provocan grandes caídas del contenido arterial de O<sub>2</sub> favoreciendo la aparición de hipoxia tisular.<sup>142</sup>

Se habla de desaturación nocturna franca ante una SaO<sub>2</sub> med < 90% y un CT90 > 30%, con lo que puede llegar a establecerse la necesidad de indicar oxigenoterapia -situación más típica en pacientes con EPOC-.<sup>143</sup>

La utilidad diagnóstica del CT90 no está suficientemente establecida, aunque se le atribuye cierta capacidad predictiva de SAHS. Algunos autores encuentran que está fuertemente correlacionado de forma lineal con el valor del IAH (coeficiente  $r = 0,81$  tomando como punto de corte patológico 10 eventos/hora;  $p < 0,001$ ) en los pacientes con SAHS.<sup>144</sup> Pero los trabajos disponibles acerca de la puesta en valor del CT90 constan de series descriptivas con escaso número de individuos y se debe de profundizar más en el estudio acerca de esta opción.<sup>145</sup>

- **ÍNDICES DE VARIABILIDAD:** Como el índice delta ( $\Delta$  Index), que se corresponde con el sumatorio de las diferencias en la saturación de oxígeno entre intervalos sucesivos (habitualmente de 12 segundos) dividido por el número de lecturas menos 1.<sup>146, 147</sup>

#### **2.4.8.- GRAVEDAD DEL SAHS**

Atendiendo a las indicaciones de la Normativa sobre el Diagnóstico y Tratamiento del SAHS elaborada por la SEPAR en 2011, actualmente se clasifica la gravedad de este síndrome como LEVE (IAH: 5-14,9); MODERADO (IAH: 15-29,9); GRAVE (IAH > 30), adaptado del estudio de McNicholas de 2008.<sup>2, 148</sup>

Además, se ha sugerido que la gravedad del SAHS debería estratificarse valorando conjuntamente las cifras de IAH a la par que la de las variables que marcan la severidad de la hipoxia crónica intermitente.<sup>137</sup> El CT90 es un potente predictor independiente de la elevación de la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR), que es tanto marcador de inflamación sistémica como de riesgo cardiovascular en el SAHS.<sup>145</sup>

#### **2.4.9.- POLIGRAFÍA RESPIRATORIA**

En muchos entornos sanitarios todavía se afrontan serias dificultades para disponer de polisomnografía, pero para aquellos pacientes con alta sospecha clínica de SAHS existen alternativas más baratas y accesibles como es la poligrafía respiratoria (PR, nivel III) que permite establecer el diagnóstico con suficiente grado de certeza, tanto en hospitales como en domicilios.<sup>2</sup>

En esta técnica se simplifica el registro al prescindir de EEG, EOG y EMG, monitorizando sólo las variables respiratorias y cardíacas. Aunque la PR no permite valorar la arquitectura ni la duración real del sueño - obviamente, no

puede emplearse con propiedad para detectar arousals-, al cociente del sumatorio de los eventos respiratorios frente al número de horas de registro también se le designa indistintamente como IAH o IAH.

La imposibilidad para discriminar momentos de vigilia frente a sueño real es la principal desventaja de la PR que puede llegar a infraestimar la severidad del SAHS. Sin embargo, la PR se considera una alternativa aceptable para el diagnóstico de SAHS en pacientes con alta probabilidad clínica (pendientes de confirmación) siempre y cuando se lleve a cabo un estudio de validación de rendimiento diagnóstico para el equipo comercializado que se vaya a usar.<sup>3</sup> La metodología estadística más recomendable para investigar concordancia entre dos mediciones clínicas es la desarrollada por Bland y Altman.<sup>149</sup>

Un metaanálisis llevado a cabo por Ross y cols.<sup>150</sup> en el año 2000 revisa 25 dispositivos diferentes y calcula cifras de sensibilidad entre el 78% y el 100% y de especificidad entre el 62% y el 99,5% para la poligrafía respiratoria como prueba diagnóstica de SAHS.

#### **2.4.10.- OXIMETRÍA NOCTURNA**

Tanto en situaciones de dificultad para el acceso a pruebas más completas como en casos de urgencia en los que estaría desaconsejado demorar el tratamiento para un paciente hasta que se le pueda realizar PSG o PR, la oximetría nocturna (nivel IV) permite instaurar provisionalmente medidas terapéuticas en pacientes con elevada sospecha clínica de SAHS y valores espirométricos normales.<sup>3, 141</sup>

En España en 2003, el Grupo Español de Sueño indica que hasta un 3% de los diagnósticos de SAHS se había realizado mediante esta técnica en centros hospitalarios que aún no disponían de otros recursos.<sup>3</sup>

Se ha estudiado el valor de la oximetría nocturna domiciliaria como método de screening para SAHS mostrando que una CT90 < 0,79% descarta este síndrome con una sensibilidad del 84%.<sup>151</sup>

## **2.5.- TRATAMIENTO DEL SAHS EN ADULTOS**

El abordaje terapéutico del síndrome de apneas-hipopneas del sueño debe ser multidisciplinar e individualizado según la gravedad de la enfermedad y la presencia de determinados factores concomitantes.<sup>3</sup> Sus objetivos son normalizar el sueño, disminuir la desaturación de la hemoglobina, mitigar la sintomatología, mejorar la calidad de vida, minimizar los riesgos cardiovasculares y la siniestralidad -tanto vial, como doméstica y laboral-,<sup>4</sup> y finalmente reducir la mortalidad.<sup>152</sup>

De igual importancia que el manejo inicial es el adecuado seguimiento del paciente. Así mismo, pese a que los costes del diagnóstico y tratamiento puedan parecer elevados, no lo son si se comparan con los que se generan de forma directa e indirecta en caso de dejar que la enfermedad progrese sin evaluación ni supervisión.<sup>153</sup>

Aunque el tratamiento de primera elección es el dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) nasal, no es una opción única ni excluyente frente a otras medidas higiénicas, protésicas o quirúrgicas.

### **2.5.1.- MEDIDAS HIGIÉNICAS DEL SUEÑO**

Los malos hábitos a la hora de conciliar el sueño, condicionados por horarios irregulares o rutinas inadecuadas, son la causa más frecuente de excesiva somnolencia diurna. Es conveniente evitar la privación de horas de sueño y crear un ambiente tranquilo con una temperatura suave. Dentro de

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

estas medidas se incluyen el cese del hábito tabáquico <sup>101</sup> y la abstinencia alcohólica <sup>99</sup> además de evitar los depresores del sistema nervioso central (como las benzodiacepinas) <sup>154</sup> y el dormir en decúbito supino. <sup>155</sup>

### **2.5.2.- DIETA EN EL SAHS**

La pérdida ponderal puede ser curativa en obesos. Se ha demostrado que reducciones del 10% del peso llegan a disminuir el IAH y mejoran la sintomatología. <sup>156</sup> Se debe recomendar dieta y cambio de estilo de vida a pacientes con IMC > 25. <sup>2</sup>

### **2.5.3.- CPAP NASAL**

Los dispositivos de este tipo que actúan como una válvula neumática ejerciendo presión positiva constante en la vía aérea superior evitan su colapso y corrigen las pausas respiratorias disminuyendo significativamente el IAH, lo cual redundaría en una normalización de la estructura del sueño y los valores de saturación de la hemoglobina. <sup>157</sup>

Es un tratamiento indicado en todo paciente con IAH  $\geq$  5 sintomático, o bien ante IAH  $\geq$  30 en casos asintomáticos. La única contraindicación absoluta es la fístula de líquido cefalorraquídeo. <sup>3</sup>

La CPAP nasal debe usarse de forma continuada con un uso mínimo de 3,5 h/noche, y este buen cumplimiento es capaz de normalizar las cifras de tensión arterial con una importante reducción de la morbi-mortalidad asociada al SAHS. <sup>71</sup> Al descenso del riesgo cardiovascular también contribuye que el tratamiento con presión positiva reduce los niveles séricos de proteína C reactiva e interleucina-6. <sup>158</sup>

La mejoría sobre las capacidades cognitivas -especialmente respecto a la ESD y la capacidad de atención- reduce el riesgo de accidentes de tráfico.<sup>159</sup>

Dos trabajos recientes españoles han constatado la efectividad del tratamiento con CPAP en mujeres con SAHS moderado o severo (IAH  $\geq 15$ ) y en pacientes ancianos de más de 70 años de edad con SAHS severo (IAH  $\geq 30$ ), hallándose mejoraría de la calidad de vida, de los síntomas relacionados con la apnea del sueño, de los síntomas depresivos y la ansiedad, y de algunos aspectos neurocognitivos en edad avanzada.<sup>125, 160</sup>

Para la titulación inicial de la CPAP, es decir, determinar la presión óptima que se va a aplicar a cada paciente, debería emplearse la polisomnografía (PSG) de noche completa, pues es la técnica con la que mejor se aprecia si ha habido corrección de los distintos fenómenos patológicos respiratorios y neurológicos. Pero existen otras opciones más económicas como son la PSG de noche partida para pacientes con IAH  $> 20$ , sistemas validados autoajustables (“auto-CPAP”) y además, de forma provisional, un ajuste empírico mediante ciertas fórmulas matemáticas en espera de la titulación con otros dispositivos.<sup>161</sup>

#### **2.5.4.- OTROS TRATAMIENTOS NO INVASIVOS**

- Corrección de la congestión nasal: Los corticoides tópicos nasales mejoran la tolerancia al tratamiento con CPAP.<sup>162</sup>

- Corrección del hipotiroidismo: Con levotiroxina oral se ha observado reducción del IAH en pacientes con SAHS.<sup>163, 164</sup> Incluso se han observados casos de normalización de los niveles séricos de TSH tras el tratamiento con CPAP, aunque pueden permanecer disminuidos hasta 7 meses después de su inicio.<sup>165</sup>

- Oxígeno suplementario: Sólo tiene indicación en caso de insuficiencia respiratoria -sea cual sea su causa- que no se haya resuelto a los tres meses de

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

tratamiento con CPAP nasal.<sup>2</sup>

- Teóricamente es posible que fármacos como la aspirina y las estatinas que disminuyen la expresión de mediadores de la inflamación tengan un efecto beneficioso o protector en pacientes con SAHS, y quizás pueda ser una alternativa terapéutica a considerar en pacientes que no toleren la CPAP.<sup>3, 166</sup>

### **2.5.5.- DISPOSITIVOS PROTÉSICOS**

Tienen como objetivo aumentar el espacio en la vía aérea superior. Es fundamental poder contactar con un odontólogo y un laboratorio de prótesis dentales, que tengan experiencia en el modelado y ajuste de dispositivos orales, con los que exista un contacto laboral estrecho. Dependiendo de su mecanismo se dividen en 4 grupos:<sup>167</sup>

- Aparatos de elevación del velo del paladar y reposicionamiento de la úvula (ASPL): No se utilizan actualmente.
- Aparatos de reposicionamiento anterior de la lengua (TRD): Sólo se emplean en determinadas aplicaciones dentales.
- Dispositivos de avance mandibular (DAM): Son los más utilizados.
- Dispositivos orales con presión positiva (OPAP): No se utilizan actualmente.

Los dispositivos de avance mandibular -que se introducen en la boca modificando la posición de la mandíbula, lengua y otras estructuras de soporte de la VAS- poseen un efecto dosis dependiente: por cada 2 mm de adelantamiento de la mandíbula se mejora un 30% el número y la gravedad de las desaturaciones. Son alternativas terapéuticas eficaces en el tratamiento del ronquido y del SAHS leve-moderado con bajo IMC y con desaturaciones de escasa entidad.<sup>168</sup>

También pueden ser útiles los DAM en pacientes con síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior (RAVAS) y como segunda elección en pacientes que no toleren la CPAP nasal, que tengan riesgo quirúrgico elevado o no sean candidatos a la cirugía.<sup>2</sup>

### **2.5.6.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL SAHS**

La indicación de la cirugía en el área maxilofacial y en el ámbito de la Otorrinolaringología tiene tres grandes vertientes: la urgencia vital, el fracaso del tratamiento con CPAP, o bien el tratamiento de SAHS leve o moderado con importante roncopatía asociada. Las técnicas principales son:

- Cirugía nasal: Puede favorecer la tolerancia a CPAP en casos de obstrucción por desviación del tabique nasal, pólipos, etc.<sup>3</sup>
- Osteotomía y avanzamiento maxilomandibular, cirugía multinivel o en fases de Stanford: Técnica muy intervencionista que queda reservada a fracasos de la CPAP nasal, o bien a pacientes que la rechazan de entrada.<sup>169</sup>
- Cirugía palatofaríngea o uvulopalatofaringoplastia (UPPP): Es la técnica más conocida y empleada. La UPPP logra mejorar el ronquido en un 80-90% de los casos durante el primer año, aunque luego sus resultados descienden al 50%.<sup>3</sup> La tasa de éxito de resolución de apneas se sitúa en torno al 40-50%, pero su indicación se ha de hacer en función de la gravedad del SAHS.<sup>2</sup> Se ha encontrado que el CT90 es tan buen predictor independiente de éxito quirúrgico en la cirugía velofaríngea como el IAH.<sup>170</sup>
- Cirugía reductora de la base de lengua: Pueden obtenerse tasas de éxito de hasta el 40% en casos de SAHS leve o leve-moderado.<sup>2</sup>

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

- Traqueotomía: Es la única opción con eficacia atestiguada en pacientes con un SAHS muy grave con riesgo vital ante la imposibilidad de aplicar otra alternativa terapéutica.<sup>3</sup>

## **2.6.- SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON SAHS**

Se recomiendan revisiones al mes, cada 3 meses durante el primer año, a los 6 meses el segundo año y después anualmente y siempre que las circunstancias de la enfermedad del paciente lo requieran.<sup>2</sup>

En todo paciente en tratamiento con CPAP, ante un cumplimiento bajo (inferior a 3 h/noche) debe indagarse por una parte si existe mejoría sintomática y por otra las posibles causas, como los efectos secundarios. Los más comunes entre éstos son congestión nasal, epistaxis, irritación cutánea, conjuntivitis, sequedad faríngea y sensación frío, molestias y dificultad para conciliar el sueño por el ruido, y aerofagia. La decisión de retirada del tratamiento en estos casos por mal cumplimiento debe individualizarse.<sup>2</sup>

En caso de reaparición de sintomatología relacionada con el SAHS o de variaciones significativas en el peso corporal (a partir de un 10%) estaría indicado un nuevo estudio de titulación.<sup>2</sup>

En el abordaje multidisciplinar del seguimiento del SAHS también debe participar activamente la Atención Primaria, en su faceta de atención integral, dadas sus características propias de accesibilidad, continuidad de la atención, conocimiento de la comorbilidad y del entorno familiar, social o laboral de los pacientes. El especialista en Medicina Familiar y Comunitaria debe además

contemplar la posibilidad de captar pacientes con SAHS prestando atención a los síntomas que pueden servir para establecer sospecha diagnóstica y a la valoración del riesgo cardiovascular asociado. La Atención Primaria es el entorno ideal para controlar la evolución de la sintomatología (en especial de la somnolencia patológica) una vez establecido con certeza el síndrome, vigilar el cumplimiento de aquellos pacientes que sólo reciben tratamiento higiénico-dietético y detectar la presencia de efectos secundarios.<sup>3</sup>

Se ha pretendido que desde Atención Primaria se controle la utilización de CPAP según la prescripción, que se evalúe su eficacia y que se detecte el incumplimiento.<sup>3</sup> Pero este planteamiento queda en gran medida fuera de las capacidades de un médico de cabecera, y para ello se contratan los servicios de diferentes empresas externas que suministran y revisan los equipos, todos los cuales llevan hoy en día sistemas informatizados de registro en tarjetas de memoria.

Ante la persistencia de síntomas o aparición de efectos secundarios no tolerables (sobre todo en pacientes tratados con CPAP), se adelantará la revisión en la Unidad del Sueño.<sup>171</sup>

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

### Capítulo 3

## **OBJETIVOS**

Se establecen cuatro objetivos principales:

**OBJETIVO PRINCIPAL 1.-** Determinar la prevalencia de los síntomas \* contemplados en los “criterios de Chicago”<sup>5</sup> cuando se lleva a cabo el estudio inicial del SAHS en pacientes a los que se les confirmaría la enfermedad mediante los mismos, en dos hospitales distintos y analizando si existen diferencias en función del género o de edad avanzada.

**OBJETIVO PRINCIPAL 2.-** Analizar en qué medida el valor del porcentaje acumulativo de tiempo dormido en el que el paciente ha presentado una saturación de oxígeno por debajo del 90% (CT90) se correlaciona de forma lineal con el valor del índice de apnea-hipopnea del sueño (IAH) antes de instaurar tratamiento para la enfermedad en dos muestras independientes de pacientes que cumplen criterios de SAHS, según el género y el rango de edad de los individuos.

\*.- Propuestos en el informe “Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research” de la AASM de 1999 y recogidos tanto en el DCNSAHS<sup>3</sup> como en la “Normativa sobre Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño”<sup>2</sup> de la SEPAR de 2010.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

**OBJETIVO PRINCIPAL 3.-** Determinar la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes que cumplen criterios de SAHS en el momento de su diagnóstico en dos muestras poblacionales españolas independientes entre sí.

**OBJETIVO PRINCIPAL 4.-** Valorar si existen diferencias en la severidad del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) determinada tanto por el valor que alcanza el IAH como por el índice oximétrico CT90 entre pacientes que presentan concomitancia con hipotiroidismo y pacientes sin datos de hipofunción tiroidea conocida en muestras poblacionales de dos centros hospitalarios en distintas áreas sanitarias.



Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## Capítulo 4

**HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Se establecen cuatro hipótesis de trabajo, una para cada uno de los objetivos principales:

**1.-** La prevalencia de los síntomas a considerar en el estudio diagnóstico del SAHS es diferente si se comparan muestras poblacionales de regiones españolas alejadas geográficamente.

**2.-** En los pacientes que cumplen criterios de SAHS, antes de ser tratados, conforme aumenta el porcentaje acumulativo de tiempo dormido en el que presentan una saturación de oxígeno por debajo del 90% (CT90) también aumenta de forma lineal el valor del índice de apnea-hipopnea del sueño (IAH).

**3.-** La prevalencia de pacientes que cumplen criterios de SAHS en España y que presentan concomitancia con hipotiroidismo en el momento en que son estudiados inicialmente en consulta especializada es más alta que la prevalencia de hipotiroidismo tratado en población general.

**4.-** La severidad del SAHS en el momento de su diagnóstico en aquellos pacientes que presentan concomitancia con hipotiroidismo es mayor que la de los pacientes sin datos de hipofunción tiroidea conocida tanto si se atiende al registro de los valores de IAH como si se estudia el registro del CT90.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## Capítulo 5

**MATERIAL Y MÉTODOS****5.1.- TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio transversal con carácter tanto descriptivo como analítico sobre dos grupos independientes de pacientes que cumplen criterios de SAHS en centros hospitalarios de diferentes áreas sanitarias.

**5.2.- ÁMBITOS DE POBLACIÓN**

Se escogen dos centros públicos en permanente evolución para alcanzar criterios de excelencia, con plantillas altamente cualificadas y en los que se integran labores asistenciales, de docencia y de investigación:

**A)** El Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), de 825 camas de capacidad, que pertenece a la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana, atiende de forma integral a la población de los municipios del área de salud denominada Departamento 19, que comprende parte de la ciudad de Alicante más Agost, Monforte del Cid y Sant Vicent del Raspeig (en total de más 275.000 habitantes). Es además centro de referencia a nivel interdepartamental para toda la provincia (cobertura para cerca de 1.900.000 personas) desde que fuera refundado en el año 2003 a partir de la antigua Residencia Sanitaria “20 de Noviembre” (desde 1956) incorporando el Hospital Materno-Infantil (1972) y el Centro de Diagnóstico (1979).<sup>172, 173</sup> La

comarca de L'Alacantí, de clima suave y cálido, se encaja en los límites entre la llanura litoral aluvial del bajo Segura y la zona en que las estribaciones de las Cordilleras Penibéticas alcanzan el Mediterráneo. Comprende grandes áreas densamente habitadas de la conurbación Alicante-Elche y partidas rurales de poblamiento disperso entre pequeños bancales y huertas. Es la región con mayor crecimiento poblacional de España, que ha recibido y sigue recibiendo inmigración interna (acudiendo desde Albacete y Granada gran número de personas en las décadas de 1960 y 1970) y a extranjeros de muy variado origen (destacando las colonias argelina, británica, holandesa, noruega, y en los últimos años rusa). Supone un entorno con grandes desigualdades sociales, donde coexisten urbanizaciones residenciales de lujo junto a importantes bolsas de pobreza, pero predominan las barriadas de clase media.<sup>174</sup>

**B)** Por su parte, el Hospital General de Tomelloso (HGT), incluido en la red asistencial del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), de 224 camas de capacidad, es inaugurado el 9 de marzo de 2007 y con ello el Gobierno de Castilla-La Mancha asume el reto de posicionar el centro hospitalario entre los mejores a la vanguardia del país. Su área de salud de casi 70.000 habitantes está integrada por las localidades de Argamasilla de Alba, Cinco Casas, Socuéllamos y Pedro Muñoz además de Tomelloso (todos en la provincia de Ciudad Real).<sup>175, 176</sup> Se encuadra en una subcomarca dedicada a la agricultura extensiva dentro del conjunto de grandes aberturas que componen La Mancha Alta, a una altura media de 700 metros sobre el nivel del mar, con clima mediterráneo continentalizado, en la que sus habitantes se concentran en grandes municipios sin presencia de poblamiento disperso. A pesar de la crisis económica de los últimos años, se trata de un entorno que no se ve especialmente afectado, sino al contrario: es relativamente próspero, sin grandes desigualdades sociales, con escasa conflictividad e incluso se produce un progresivo aumento poblacional.<sup>177</sup>

### **5.3.- MUESTRA POBLACIONAL**

Accediendo a las historias clínicas, de entre los pacientes remitidos con sospecha clínica de SAHS a los Servicios de Neumología del HGUA y del HGT son incluidos todos aquellos con la mayoría de edad legal sanitaria a los que se realiza PSG o PR y de los que se dispone de datos registrados suficientes para reevaluar la presencia de este síndrome bajo criterios uniformes.

#### **5.3.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN [véase Tabla 05]**

- Edad mayor o igual a 16 años.
- Presencia de excesiva somnolencia diurna (ESD) no explicada por otras causas, o bien de dos o más de estos otros síntomas: asfixias repetidas durante el sueño (codificado como pausas observadas), despertares recurrentes durante el sueño, percepción de sueño no reparador, cansancio o fatiga durante el día, y dificultad para la concentración.
- Registros de poligrafía o polisomnografía con IAR o IAH  $\geq 5$ .

#### **5.3.2.- CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

Aquellas circunstancias que limitan el diagnóstico de certeza de SAHS:

- Diagnósticos previos a la realización del estudio de sueño de insuficiencia respiratoria ( $\text{SaO}_2 < 90\%$  ó  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg), síndrome overlap, síndrome de obesidad-hipoventilación y trastornos restrictivos.
- Tratamiento previo con CPAP o con oxigenoterapia domiciliaria.
- Registros de poligrafía o polisomnografía inferiores a 360 minutos.
- Registros polisomnográficos con menos de 180 minutos de sueño.

- Presencia de síndrome de apnea central (definida por un registro de eventos respiratorios con más del 50% de apneas centrales asociadas a respiración periódica de Cheyne-Stokes).

### **5.3.3.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Al no tratarse de un estudio observacional no se contempla ningún criterio de exclusión que fuerce a sacar a un sujeto de la muestra seleccionada más adelante.

### **5.3.4.- CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO**

Para obtener cifras con suficiente aceptabilidad estadística -es decir, para saber con una probabilidad determinada que los datos que se calculan tienen ese mismo valor o parecido en el universo sobre el que se trabaja-, surge la necesidad de establecer un tamaño muestral mínimo que asegure, conforme a la población asignada a cada centro hospitalario, un margen de error del 5% para un intervalo de confianza del 95% en unos entornos de los cuales se desconoce el grado de diversidad en los resultados para la mayoría de los parámetros que se van a estudiar (por ausencia de trabajos previos). Así pues, se acepta una heterogeneidad del 50% ante la previsión del escenario más duro.

La estimación del número mínimo de individuos en cada grupo se resuelve a partir la fórmula de distribución gaussiana -ya que el teorema del límite central demuestra que, en condiciones muy generales, la suma de muchas variables aleatorias independientes se aproxima a una distribución normal-,<sup>178</sup> en donde:

**n.-** Es el tamaño mínimo de la muestra que queremos calcular.

**N.-** Es el tamaño del universo sobre el que se trabaja.

**Z.-** Es el coeficiente de desviación del valor medio aceptado para lograr el nivel de confianza que se busca: en este caso, para un nivel del 95%, este parámetro es  $Z = 1,96$ .

**e.-** Es el margen de error máximo que se admite: para este caso es 0,05 (es decir, un 5%).

**p.-** Es la heterogeneidad que se asume (cuando no es conocida previamente) para el universo estudiado: se contempla un valor adverso máximo de 0,5 (es decir, el 50%).

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}$$

**A)** Para el Hosp. General Universitario de Alicante (HGUA), atendiendo a una población de 275000 personas, la muestra mínima calculada es  $n = 384$  sujetos.

**B)** Para el Hospital General de Tomelloso (HGT), que da cobertura a un área de 70000 personas, la muestra poblacional mínima debe ser  $n = 382$  individuos.

### 5.3.5.- PERIODOS DE MUESTREO

**A)** Para el HGUA, se revisan los historiales de los pacientes remitidos a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño entre enero de 1998 y diciembre de 2008.

**B)** En el HGT se recogen los datos de las historias clínicas de los pacientes remitidos al Servicio de Neumología desde consultas de Atención Primaria, Neurología, ORL o Medicina Interna entre mayo de 2011 y julio de 2013.

**Tabla 05.- Criterios de inclusión en la presente tesis.**

<b>1 + (A ó B)</b>	
<b>1.-</b> Pacientes de 16 años de edad o mayores con  IAH ó IAH $\geq$ 5  asociado a los siguientes síntomas:	
<b>+</b>	
<b>A.-</b> Excesiva somnolencia diurna (ESD) no explicada por otras causas.	<b>B.-</b> Dos o más de los siguientes:
	<b>B.1.-</b> Asfixias repetidas durante el sueño. <b>B.2.-</b> Despertares recurrentes durante el sueño. <b>B.3.-</b> Percepción del sueño como no reparador. <b>B.4.-</b> Cansancio o fatiga durante el día. <b>B.5.-</b> Dificultad para la concentración.

#### **5.4.- VARIABLES DEL ESTUDIO**

- **Género:** Sexo fenotípico. [Cualitativa dicotómica].
- **Edad:** Expresada en años [cuantitativa discreta]
- **Grupo etario:** Recodificación en dos estratos de la variable previa conforme a si la edad del sujeto es < 65 años o bien si es ≥ 65 años. [Cualitativa dicotómica].
- **Somnolencia referida:** Percepción diurna de pesadez y torpeza de los sentidos motivada por gana de dormir.<sup>179</sup> [Cualitativa dicotómica].
- **Escala de Epworth:** Valor obtenido al completar la versión validada para España del cuestionario diseñado para evaluar la ESD. [Cuantitativa discreta, acotada entre 0 y 24].
- **ESD (Exceso de somnolencia diurna):** Hipersomnia patológica establecida cuando la medición obtenida tras aplicar el cuestionario de Epworth da una puntuación por encima o igual a 12 puntos. [Cualitativa dicotómica].
- **Pausas observadas:** Constatación por parte de un allegado que es testigo de interrupciones de la respiración durante los periodos de sueño del paciente. [Cualitativa dicotómica].
- **Despertares recurrentes:** Interrupciones bruscas y reiteradas del sueño de las que se hacen conscientes los pacientes. [Cualitativa dicotómica].
- **Sueño no reparador:** Percepción subjetiva por parte del paciente de mala calidad del sueño. [Cualitativa dicotómica].
- **Cansancio o fatiga diurna:** Sensación temprana de falta de fuerzas ante actividades habituales.<sup>179</sup> [Cualitativa dicotómica].
- **Dificultad para la concentración:** Percepción por el paciente de problemas para atender o reflexionar profundamente.<sup>179</sup> [Cualitativa dicotómica].

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

- **IAH** (índice de apnea-hipopnea): Suma del número de apneas e hipopneas por hora de sueño registrada mediante polisomnografía. [Cuantitativa continua].
- **IAR** (índice de alteración respiratoria): Suma del número de apneas, hipopneas y ERAM, bien por hora de sueño registrada con PSG, o bien por hora de registro en cama si se emplea PR (poligrafía respiratoria) validada conforme a la Normativa 2010 de la SEPAR. <sup>2</sup> [Cuantitativa continua].

**NOTA.-** Conforme a lo permitido por la SEPAR, <sup>2</sup> se considera que IAH e IAR son parámetros superponibles, y como tal se agrupan en una variable denominada **IAH\_IAR**.

- **CT90**: Porcentaje acumulativo de tiempo con saturación de oxígeno por debajo del 90% durante el tiempo de sueño o de registro poligráfico. [Cuantitativa continua, acotada entre 0 y 100].
- **Hipotiroidismo**: Casos en los que se tenga registrado como antecedente del paciente, o que en el momento del diagnóstico de SAHS se encuentre recibiendo tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica, o bien ante niveles séricos de TSH > 4,5 mUI/mL junto con niveles bajos de T<sub>4</sub> libre conforme al rango predictivo de normalidad calculado por cada laboratorio en aquellos sujetos a los que se realiza determinación bioquímica de perfil tiroideo. [Cualitativa dicotómica].

## **5.5.- ELABORACIÓN DE LAS BASES DE DATOS**

### **5.5.1.- CONTENIDOS**

Para cada grupo de pacientes (para cada hospital) se realizan sendas bases de datos en las que se recoge la información más relevante para llevar a cabo este estudio consultando directamente las historias clínicas archivadas.

### 5.5.2.- ANONIMIZACIÓN Y OCULTAMIENTO DE DATOS

El registro de los números de historia clínica compromete la identidad de un paciente al llevar a cabo el análisis estadístico, por lo tanto esta información se ha disociado de la base de datos principal mediante la atribución de un número de referencia aleatorizado a cada sujeto. La equivalencia entre ambos se custodia en una base de datos separada para cuyo acceso, en caso de que sea necesario, se procedería a consulta previa con un comité de ética asistencial.

### 5.6.- MEDIOS DISPONIBLES

#### 5.6.1.- POLISOMNÓGRAFO Y POLÍGRAFOS RESPIRATORIOS

**A)** La Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño (UTRS) del HGUA dispone de un área separada de la planta de hospitalización donde se pueden realizar simultáneamente dos estudios nocturnos con vigilancia por personal de Enfermería con formación específica.

- Para PSG, **SomnoStar Alpha<sup>®</sup> α4100** de SensorMedics, actualmente rama del consorcio estadounidense CareFusion Corporation & BD (Becton, Dickinson and Company). Es un equipo de diagnóstico de nivel I con registro de 16 canales: cuatro canales de EEG para los sensores de ondas corticales en posiciones C3A2, O1A2, C4A1 y O2A1; dos para flujo aéreo empleando simultáneamente cánula nasal y termistor; dos para esfuerzo respiratorio captado mediante bandas de resistencia torácica y abdominal; uno para saturación de oxígeno mediante pulsioxímetro de dedo; uno para ECG de la derivación V2 modificada; uno para ronquidos con micrófono selectivo; uno para EOG; uno para posición corporal;

un canal para EMG submentoniano y otros dos de actividad en musculatura tibial en ambas piernas. Clasifica automáticamente las distintas fases del sueño aplicando la sistemática descrita por Rechtschaffen y Kales,<sup>131</sup> y detecta “awakenings” y “arousals” siguiendo los criterios de definición marcados por la “American Sleep Disorders Association”.<sup>180</sup> La colocación de los electrodos para el registro del EEG se realiza según el Sistema Internacional 10-20.<sup>181</sup>

- Para PR, **BITMED**® **NGP140** de Meditel Ingeniería Médica, adquirida por SÍBELGroup (Zaragoza y Barcelona, España), con software XGPLaB® de la misma empresa y sensor pulsioxímetro para dedo modelo 6836-800 - 8000SM-W020® de Nonin Medical Inc. (EEUU). Se trata de un dispositivo de poligrafía cardiorrespiratoria de nivel III con registro continuo de 10 canales: dos canales para flujo respiratorio medido con cánula nasal y por termistor; dos para esfuerzo respiratorio con sensores de estiramiento de bandas torácica y abdominal por tecnología piezoeléctrica; uno para saturación de O<sub>2</sub> en sangre periférica; uno para pulso periférico; uno para posición corporal con sensor de giro de bola; un canal para ronquido y otros dos para movimiento de la piernas, estos tres con sensor de piezocristal. Este equipo ha sido validado en la misma UTRS y ha demostrado alcanzar buena concordancia con la PSG en la medición de los eventos respiratorios, ofreciendo un alto rendimiento diagnóstico.<sup>182</sup>

**B)** En el **Hospital General de Tomelloso** no hay un espacio específico habilitado para la realización de estudios de sueño, por lo tanto sólo se pueden llevar a cabo estudios poligráficos domiciliarios a pacientes con alta sospecha clínica de SAHS. -Aquellos casos que precisan de la realización de una PSG son derivados al Hospital Virgen de la Luz de Cuenca o al Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan-.

Se dispone del equipo de nivel III **Alice PDx**® Respiroics de Philips Healthcare (Best, Países Bajos), portátil, con capacidad de almacenar en una tarjeta de memoria los registros de hasta 25 canales para que más tarde sean visualizados en un PC mediante el programa Philips Respiroics Sleepware. Habitualmente se emplean 8 canales: dos canales para flujo respiratorio oro-nasal medido con cánula nasal y por termistor oral; dos para esfuerzo respiratorio con sensores de estiramiento de bandas torácica y abdominal; uno para saturación de O<sub>2</sub> en sangre periférica; uno para pulso periférico; uno para el ronquido; y finalmente, un canal de registro de la posición corporal.

Para este equipo, de fácil manejo por los pacientes y que es sencillo de explicar por los técnicos, la propia corporación Philips patrocina en 2009 un estudio de validación sobre una muestra de 22 pacientes con sospecha clínica de SAHS que son asignados a dos brazos paralelos de forma aleatoria: a un grupo se les estudia con un equipo de nivel I de PSG Alice 5® Respiroics, y al otro se le realiza una PR con el Alice PDx®. A pesar de la pequeña muestra de sujetos en el estudio, se establece que este dispositivo alcanza una elevada concordancia con la PSG en la medición de los eventos respiratorios del 91,2% (coeficiente kappa de Cohen del 89%), con alta sensibilidad (hasta del 94,9%) y alta especificidad (hasta del 98,6%).<sup>183</sup>

### **5.6.2.- EQUIPAMIENTO INFORMÁTICO**

La labor de documentación se lleva a cabo gracias a conexión de Internet privada, pero se cuenta con certificados corporativos para acceder a las bibliotecas y suscripciones on-line concedidos a sus Facultativos por el Servicio Castellano-Manchego de Salud (SESCAM) para ser empleados en tareas de investigación.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

Para el análisis estadístico se dispone de distribuciones del paquete informático SPSS Statistics<sup>®</sup> versiones 17.0 (Nie, Bent & Hull, 2008) & 23.0 (IBM, 2014) bajo licencias profesionales cedidas por el esposo de la investigadora principal. La redacción de este trabajo se realiza con suite ofimática de código abierto LibreOffice 4.3.5.2 (2014) desarrollada por The Document Foundation.

Los equipos que se emplean son ordenadores portátiles de uso privado:

- ACER Aspire E1-572 con sistema operativo Microsoft Windows 8.1<sup>®</sup> 64-bit.
- ACER Aspire ONE (AOA) 150 - Bb con sistema operativo Microsoft Windows XP<sup>®</sup> Service Pack 3 Home Edition.

### **5.6.3.- PRESUPUESTO**

Para la impresión del volumen que recoge la presente tesis doctoral, la investigadora principal establece un presupuesto (a sufragar por ella misma) de 500 € que costee los trabajos de edición, maquetado y offset.

No se requieren partidas concretas de presupuesto para materiales. Los escasos fungibles y fotocopias que se necesitan no suponen un problema que dé lugar a detener el estudio por escasez de fondos.

Tampoco hace falta abonar sueldos a personal auxiliar, dado que la investigadora principal se hace cargo de la mayoría de las tareas en virtud de su compromiso personal con el desarrollo de esta actividad.

Sólo será necesario un desembolso de dinero extra (aún no mensurable) en caso de que se opte por dar a conocer a la comunidad científica los resultados de este estudio asistiendo a congresos o simposios, en conceptos de elaboración del soporte de difusión, inscripción, alojamiento y desplazamiento.

### **5.7.- ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Como paso inicial en la resolución de los objetivos de la tesis se exploran las variables obtenidas.

Se analiza la distribución de los valores de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para establecer o descartar si siguen el modelo normal (caso concreto dentro del modelo lineal), y de ser así se valora la homogeneidad de las varianzas según la prueba de Levene.<sup>184, 185</sup>

Luego se procede a la descripción de cada una de las variables recogidas:

- Para las variables cuantitativas se contemplan como medidas de tendencia central y de dispersión: la media y la desviación estándar si siguen una distribución normal, o la mediana y el rango intercuartílico en caso contrario.
- Para las variables cualitativas, se expresa la frecuencia absoluta y se calcula la frecuencia relativa como un tanto por ciento (que es de hecho el cálculo de la prevalencia).

Además se estudian las diferencias que pueden aparecer entre ambos grupos muestrales:

- La relación entre variables cualitativas se estudia mediante el test  $\chi^2$  (Chi-Cuadrado).
- La relación entre variables cualitativas con 2 categorías y variables cuantitativas se analiza mediante el test t de Student en caso de distribución normal o mediante el test U de Mann-Whitney de no ser así.<sup>185</sup>

El análisis de la correlación lineal entre los valores del CT90 y los del IAH o IAR (variables cuantitativas continuas) se puede llevar a cabo bien mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson en caso de normalidad o bien

por el método de correlación de rangos  $\rho$  (rho) de Spearman en caso de no seguir dicha distribución.<sup>185</sup>

El rango de un coeficiente de correlación lineal oscila entre -1 y +1, indicando asociaciones negativas o positivas respectivamente -negativo: una variable asciende y mientras que la otra desciende; positivo, ambas ascienden o descienden a la vez-. 0 cero quiere decir ausencia de correlación lineal -aunque puede que exista otro tipo de correlación y no necesariamente independencia-.<sup>186</sup>

Se expresan distintas escalas de interpretación, siendo una de las más empleadas para investigación en Ciencias de la Salud la siguiente (en valores absolutos):<sup>186</sup>

- Rango de 0,00 á 0,25: Correlación lineal escasa o nula.
- Rango de 0,26 á 0,50: Correlación lineal débil.
- Rango de 0,51 á 0,75: Correlación lineal entre moderada y fuerte.
- Rango de 0,76 á 0,94: Correlación lineal entre fuerte y perfecta.
- Un rango de correlación lineal con valores de 0,95 o superiores en el campo de las ciencias biológicas, y en especial con datos humanos, es excesivamente bueno para ser cierto: se deben de revisar los cálculos pues se incurre en algún error de proceso.<sup>186</sup>

En caso de que sí se logre determinar linealidad, es posible llegar a conocer el incremento en promedio del CT90 respecto a un incremento concreto del IAH (o IAR): se procede al análisis estadístico de regresión lineal simple para el cálculo del coeficiente de determinación  $R^2$ , que se representa como la línea de ajuste en diagramas de dispersión de datos.<sup>184</sup>

Para todas las pruebas anteriores, se considera que se alcanza grado de significación estadística cuando se obtiene un valor de  $p < 0,05$ .

### **5.8.- ASPECTOS ÉTICOS**

Uno de los propósitos de este estudio es integrar la actividad investigadora con el ejercicio diario de la práctica clínica, de modo que para el empleo de recursos asistenciales y el manejo de información relativa a los pacientes, la investigadora principal y su Tutor/Director de Tesis se ciñen estrictamente a los protocolos establecidos por el Servicio Castellano-Manchego de Salud y la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana respecto a privacidad de datos.

Es deseo de la investigadora principal y su Tutor/Director de Tesis dejar expresamente reflejado mediante estas líneas que ambos se comprometen a seguir las recomendaciones de la Declaración de Helsinki adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial de la World Medical Association (WMA) en junio de 1964 sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos -revisados por el Secretariado de la WMA el 5 de mayo de 2015-.<sup>187</sup>

La procedencia de los datos requeridos deriva de la práctica asistencial en las consultas de cada Servicio de Neumología, por lo que es necesario disponer de las certificaciones corporativas pertinentes para el acceso a historiales y a las aplicaciones de gestión de historia clínica informatizada utilizadas en cada hospital.

Dado el tipo de diseño del estudio, no se dispone del consentimiento directo de los pacientes, pero tampoco se realizan intervenciones adicionales sobre ellos de las que pudieran derivarse riesgos o perjuicios. Sí que se dispone del visto bueno de las respectivas Jefaturas de los Servicios de Neumología de los centros hospitalarios correspondientes para llevar a cabo la consulta de los historiales clínicos requeridos. Por todo esto se presenta una memoria del proyecto al Comité de Investigación del Hospital General de Tomelloso y se le solicita visto bueno para el protocolo de investigación y permiso para poder desarrollar el presente trabajo: autorización que es concedida el 24 de septiembre de 2013.



Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## Capítulo 6

**PRESENTACIÓN DE RESULTADOS****6.1.- TAMAÑO DE LAS MUESTRAS**

Se revisan las historias clínicas de los pacientes remitidos por sospecha de SAHS a consulta especializada en centros hospitalarios de dos áreas sanitarias independientes y se seleccionan los pacientes que cumplen los criterios previamente expuestos en el Capítulo 5 Material y Métodos. Y así:

**A)** En el Hospital General Universitario de Alicante (**HGUA**) se accede a los historiales de los pacientes estudiados por la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño (UTRS) entre el 01 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2008, obteniéndose una selección de **2937 individuos** (para una n mínima calculada en 384 sujetos).

**B)** En el Hospital General de Tomelloso (**HGT**) se examinan los datos de las historias clínicas de los pacientes remitidos al Servicio de Neumología durante el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de mayo de 2011 y el 31 de julio de 2013, cumpliéndose los criterios en un grupo de **440 individuos** (para una n mínima calculada en 382 sujetos).

De esta forma, en este estudio se incluye un total de 3377 personas seleccionadas, y se da la concordancia de que todas ellas fueron efectivamente diagnosticadas de SAHS tras sus respectivos estudios clínicos.

## **6.2.- PREVALENCIA DE SÍNTOMAS QUE PUEDEN EMPLEARSE COMO CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAHS. EXPLORACIÓN DE LAS VARIABLES**

En la **Tabla 06** se describe la **distribución** por género y edad de los individuos **de cada grupo muestral**; la frecuencia con que se registran los parámetros clínicos estudiados, además de la distribución de los valores calculados mediante la Escala de Epworth, la de los valores de IAH o IAR, y lo mismo para los valores de CT90 obtenidos al revisar los historiales de los pacientes seleccionados en el HGUA y en el HGT. Al aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov a las variables cuantitativas se observa que tan sólo la variable Edad en el HGT sigue una distribución según el modelo normal en sus valores, así que todas ellas por igual se expresan como mediana y rango intercuartílico. Para presentar las variables cualitativas se indican la frecuencia absoluta y el porcentaje sobre el total de cada hospital.

También se presenta el valor de p resultante del análisis comparativo entre los datos observados en las muestras de ambos centros asistenciales asumiendo como hipótesis de contraste la existencia de diferencias entre las dos poblaciones.

Hay diferencias estadísticamente significativas entre el Hospital General Universitario de Alicante y el Hospital General de Tomelloso para la distribución por géneros entre los individuos de cada muestra; para la puntuación en la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) y al establecer el exceso de somnolencia diurna (ESD); para la frecuencia de aparición de despertares recurrentes nocturnos y la frecuencia de percepción subjetiva de sueño no reparador; para la distribución de los valores de los índices de los eventos respiratorios apneicos IAH o IAR; e igual ocurre respecto a las cifras del índice oximétrico CT90.

**Tabla 06.- Características de las muestras. Prevalencia global de síntomas y signos.**

	<b>HGUA</b> n = 2937	<b>HGT</b> n = 440	<b>Valor de p</b>
<b>Género</b> <sup>A</sup>	Hombres 2179 (74,2%)	Hombres 304 (69,1%)	0,024 *
	Mujeres 758 (25,8%)	Mujeres 136 (30,9%)	
<b>Edad (años)</b> <sup>B</sup> {Z de K-S (p-valor para Z)}	56 (47 - 65) { Z = 2,0 (p = 0,001) }	54 (44 - 65) { Z = 0,8 (p = 0,509) }	0,062
<b>Grupo etario</b> <sup>A</sup>	< 65 años 2174 (74%)	< 65 años 329 (74,8%)	0,737
	≥ 65 años 763 (26%)	≥ 65 años 111 (25,2%)	
<b>Somnolencia referida</b> <sup>C</sup>	82,5% n = 2422	80,5% n = 354	0,304
<b>Escala de Epworth</b> <sup>B</sup> {Z de K-S (p-valor para Z)}	12 (8 - 15) { Z = 4,3 (p < 0,001) }	13 (11 - 15) { Z = 2,6 (p < 0,001) }	< 0,001 *
<b>ESD</b> <sup>C</sup>	56,6% n = 1662	72,7% n = 320	< 0,001 *
<b>Pausas observadas</b> <sup>C</sup>	81,1% n = 2382	81,6% n = 359	0,807
<b>Despertares</b> <sup>C</sup>	45,3% n = 1329	40% n = 176	0,039 *
<b>Sueño no reparador</b> <sup>C</sup>	37,7% n = 1107	46,1% n = 203	0,001 *
<b>Cansancio o fatiga diurna</b> <sup>C</sup>	48,2% n = 415	45,7% n = 201	0,267
<b>Dificultad para la concentración</b> <sup>C</sup>	35,9% 1054	39,8% n = 175	0,114
<b>IAH o IAR (eventos/hora)</b> <sup>B</sup> {Z de K-S (p-valor para Z)}	36,0 (20,0 - 59,0) { Z = 5,1 (p < 0,001) }	27,5 (17,5 - 42,9) { Z = 2,3 (p < 0,001) }	< 0,001 *
<b>CT90 (%)</b> <sup>B</sup> {Z de K-S (p-valor para Z)}	9,7 % (1,6% - 34,2%) { Z = 11,3 (p < 0,001) }	14,9 % (4,4% - 37,9%) { Z = 3,4 (p < 0,001) }	< 0,001 *
<p><b>A.-</b> Variable cualitativa: Frecuencia absoluta y porcentaje sobre cada hospital.</p> <p><b>B.-</b> Variable cuantitativa: Mediana y rango intercuartílico.</p> <p>{Nota.- Tan sólo la variable Edad en el HGT sigue una distribución según el modelo normal}.</p> <p><b>C.-</b> SIGNO o SÍNTOMA (var. cualitativa): PREVALENCIA para cada hospital y frec. absoluta.</p> <p>*.- Existen diferencias estadísticamente significativas (se acepta la hipótesis alternativa del contraste).</p>			

No se encuentran diferencias significativas entre ambas muestras respecto al cómputo de edad y a las frecuencias de aparición de somnolencia diurna, episodios de pausas asfícticas durante el sueño, cansancio o fatiga diurna, y dificultad para la concentración.

Dada la disparidad apreciada, se considera que no se han de aunar en un solo grupo ambas muestras, y cada una de ellas -cada hospital- se analiza de forma independiente.

En las Tablas 06, 07 y 08 se exponen los datos procedentes del estudio de SAHS atendiendo a las diferencias según género y grupo de edad. Al observar detenidamente estos valores, se constatan diferencias estadísticamente significativas más a menudo en el grupo de mayor tamaño muestral que es el del HGUA, aunque las tendencias son similares en ambas muestras para la mayoría de los parámetros.

Respecto a la **hipersomnia** [véase **Tabla 07**], se constata con significación estadística en ambos hospitales mayor prevalencia tanto para la **somnolencia referida** como para la registrada bajo el término **excesiva somnolencia diurna (ESD)** -que se establece aplicando el Cuestionario de Epworth (ESS) a partir de la puntuación de 12- en hombres menores de 65 años frente a mujeres del mismo grupo etario, con la excepción del subgrupo del HGUA de somnolencia referida.

Conforme avanza la edad, también se observa una disminución estadísticamente significativa tanto en hombres como en mujeres en Alicante respecto a estos tres parámetros de hipersomnia, con excepción del subgrupo de mujeres para somnolencia referida.

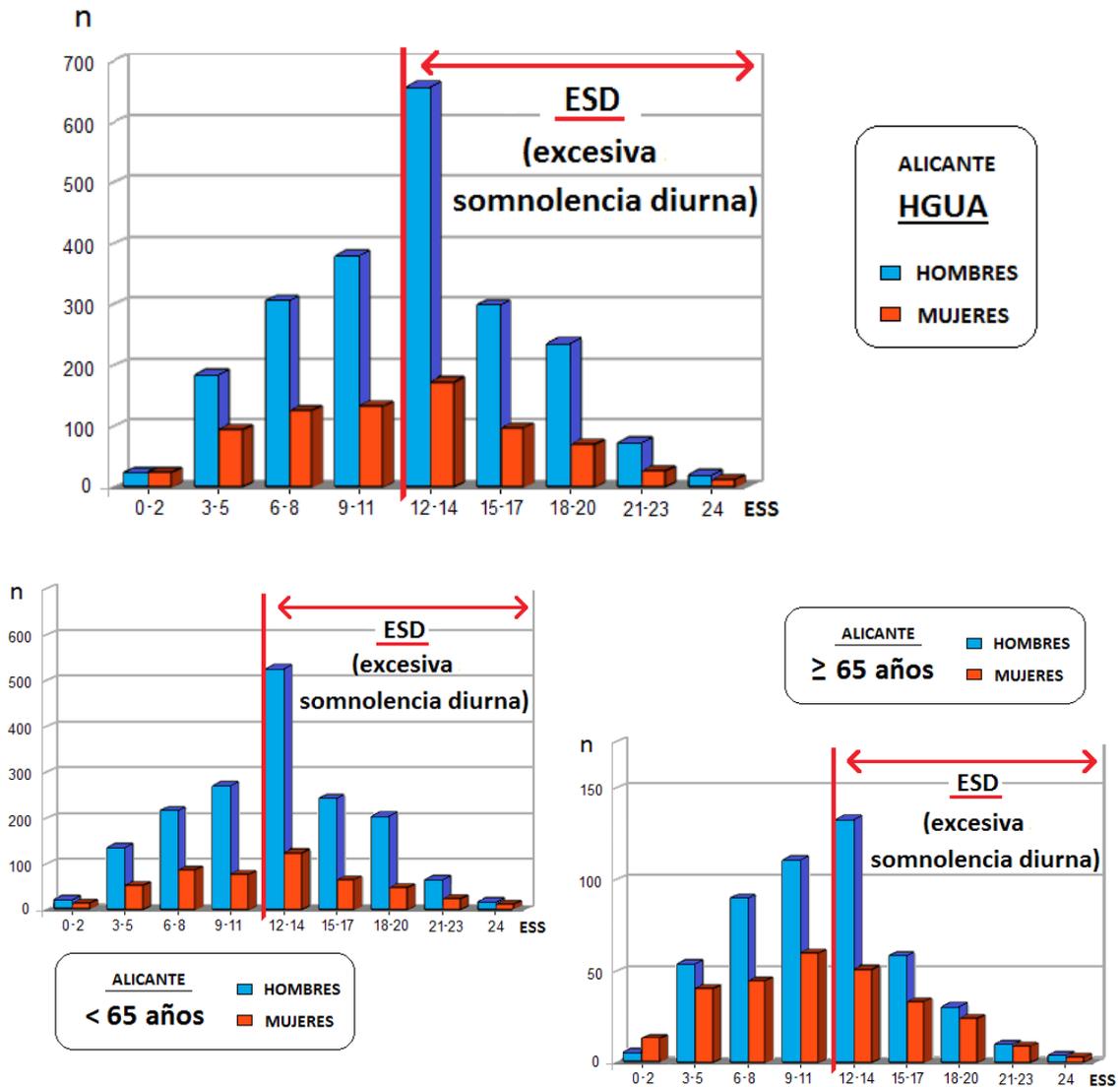
La percepción de la sensación de quienes refieren somnolencia está magnificada frente al registro de ESD en todos los subgrupos de individuos.

**Tabla 07.- Hipersomnia en pacientes con criterios de SAHS según género y edad.**

	Hospital General Universitario de ALICANTE (HGUA)			Hospital General de TOMELLOSO (HGT)		
	HOMBRES	MUJERES	Valor de p por género	HOMBRES	MUJERES	Valor de p por género
<b>Somnolencia referida</b> <sup>A</sup>						
< 65 años	84,1% n = 1419	83,7% n = 407	p = 0,866	82,1% n = 197	70,8% n = 63	p < 0,025 *
≥ 65 años	76,4% n = 375	81,3% n = 221	p = 0,119	89,1% n = 57	78,7% n = 37	p = 0,135
----- Valor de p grupo etario	p < 0,001 *	p = 0,382		p = 0,181	p = 0,318	
<b>Escala de Epworth</b> <sup>B</sup>						
< 65 años	12 (9 - 16)	12 (8 - 15)	p = 0,006 *	13 (12 - 16)	12 (9 - 14)	P < 0,001 *
≥ 65 años	11 (8 - 14)	11 (6 - 14)	p = 0,261	14 (12 - 16)	13 (9 - 15)	p = 0,047 *
----- Valor de p grupo etario	p < 0,001 *	p = 0,009 *		p = 0,462	p = 0,236	
<b>ESD</b> <sup>A</sup>						
< 65 años	62,1% n = 1048	53,9% n = 262	p = 0,001 *	76,3% n = 183	62,9% n = 56	p = 0,016 *
≥ 65 años	47,7% n = 234	43,4% n = 118	p = 0,257	79,7% n = 51	63,8% n = 30	p = 0,063
----- Valor de p grupo etario	p < 0,001 *	p = 0,005 *		p = 0,562	p = 0,917	
<b>DIFERENCIA entre la frecuencia con que se refiere somnolencia y el registro de ESD</b>						
< 65 años	$\Delta = -22\%$	$\Delta = -29,8\%$		$\Delta = -5,8\%$	$\Delta = -8,9\%$	
≥ 65 años	$\Delta = -28,7\%$	$\Delta = -37,9\%$		$\Delta = -9,4\%$	$\Delta = -14,9\%$	
<p><b>A.-</b> Prevalencia para cada hospital y frecuencia absoluta.</p> <p><b>B.-</b> Variable cuantitativa sigue una distribución de valores según el modelo norma: Mediana y rango intercuartílico.</p> <p>*.- Existen diferencias estadísticamente significativas (se acepta la hipótesis alternativa del contraste).</p>						

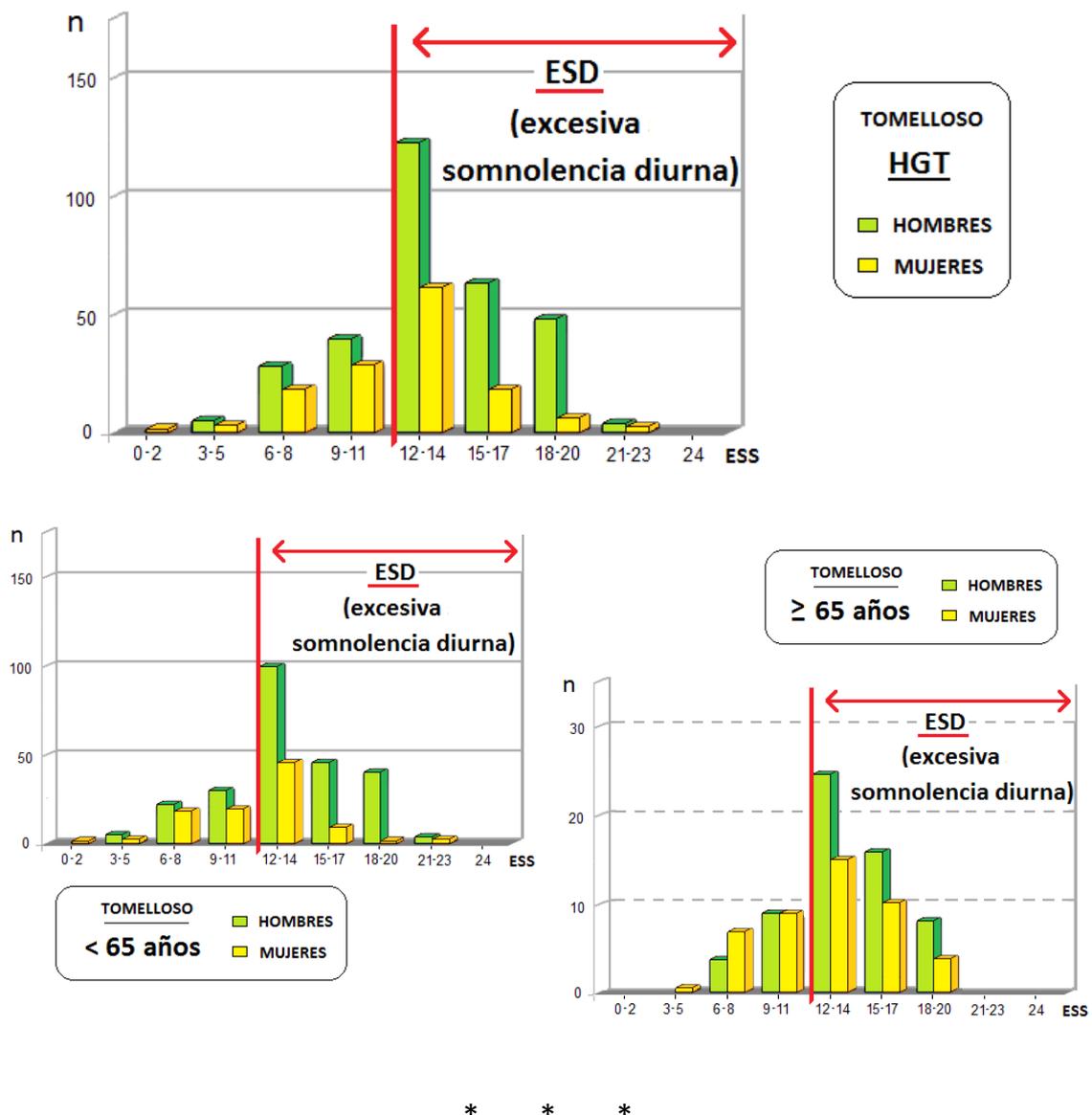
Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

**Figura 05.- Distribución de los valores de la ESS en el Hosp. Gral. Univ. de Alicante.**



En la distribución de los valores registrados con la **Escala de Somnolencia de Epworth (ESS)** para estos pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño, se observa un enorme predominio del rango de 12 á 14 puntos en hombres de ambos hospitales y en mujeres del HGT, y para todas las edades. Se trata del rango inferior entre los que denotan excesiva somnolencia diurna (ESD). Sólo en los subgrupos de mujeres del HGUA la distribución es más progresiva (aunque sigue habiendo mayor número de individuos en el rango de 12 á 14 pts). Por otra parte, el registro de valores extremos <3 y >20 puntos es casi anecdótico en pacientes con SAHS de edad más avanzada.

**Figura 06.- Distribución de los valores de la ESS en el Hosp. General de Tomelloso.**



Acerca de las **pausas observadas** y la **dificultad para mantener la concentración** [véase **Tabla 08**] se aprecian con significación estadística mayores prevalencias en varones frente a mujeres para los dos segmentos etarios y en ambos hospitales. Segmentando por grupo etario los resultados ya no son tan similares para estos parámetros, y se encuentra significación estadística sólo para algunos subgrupos de Alicante: se relatan con menor frecuencia pausas conforme avanza la edad tanto en hombres como en mujeres; sin embargo,

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

**Tabla 08 (I).- Síntomas sugeridos como criterios clínicos de SAHS según género y edad.**

	Hospital General Universitario de ALICANTE (HGUA)			Hospital General de TOMELLOSO (HGT)		
	HOMBRES	MUJERES	Valor de p por género	HOMBRES	MUJERES	Valor de p por género
<b>Pausas Observadas</b>						
<b>&lt; 65 años</b>	<b>86,8%</b> <b>n = 1466</b>	<b>71%</b> <b>n = 345</b>	$p < 0,001 *$	<b>89,6%</b> <b>n = 215</b>	<b>65,2%</b> <b>n = 58</b>	$p < 0,001 *$
<b>≥ 65 años</b>	<b>81,3%</b> <b>n = 399</b>	<b>63,2%</b> <b>n = 172</b>	$p < 0,001 *$	<b>87,5%</b> <b>n = 56</b>	<b>63,8%</b> <b>n = 30</b>	$p = 0,003 *$
-----	-----	-----		-----	-----	
Valor de p grupo etario	$p = 0,002 *$	$p = 0,028 *$		$p = 0,634$	$p = 0,877$	
<b>Despertares</b>						
<b>&lt; 65 años</b>	<b>41%</b> <b>n = 692</b>	<b>55,8%</b> <b>n = 271</b>	$p < 0,001 *$	<b>35,8%</b> <b>n = 86</b>	<b>34,8%</b> <b>n = 31</b>	$p = 0,866$
<b>≥ 65 años</b>	<b>43,8%</b> <b>n = 215</b>	<b>55,5%</b> <b>n = 151</b>	$p = 0,002 *$	<b>46,9%</b> <b>n = 30</b>	<b>61,7%</b> <b>n = 29</b>	$p = 0,122$
-----	-----	-----		-----	-----	
Valor de p grupo etario	$p = 0,269$	$p = 0,948$		$p = 0,106$	$p = 0,003 *$	
Prevalencia para cada hospital y frecuencia absoluta.						
*.- Existen diferencias estadísticamente significativas (se acepta la hipótesis alternativa del contraste).						

aumenta la prevalencia de quejas por dificultad para la concentración en hombres de mayor edad frente los menores de 65 años.

Las quejas por **despertares** y por **sueño no reparador** [Tabla 08] se registran con significación estadística para menor prevalencia en hombres frente a mujeres en ambos segmentos de edad y en los dos hospitales, salvo en los subgrupos de despertares en el HGT. Además, para estos síntomas se constatan diferencias significativas respecto al segmento etario únicamente para mujeres, de manera que hay menor prevalencia en menores de 65 años frente a las de más edad, excepto en el subgrupo de despertares del HGUA.

**Tabla 08 (II).- Síntomas sugeridos como criterios clínicos de SAHS según género y edad.**

	Hospital General Universitario de ALICANTE (HGUA)			Hospital General de TOMELLOSO (HGT)		
	HOMBRES	MUJERES	Valor de <i>p</i> por género	HOMBRES	MUJERES	Valor de <i>p</i> por género
<b>Sueño no reparador</b>						
<b>&lt; 65 años</b>	<b>24,3%</b> <b>n = 410</b>	<b>65%</b> <b>n = 316</b>	<i>p</i> < 0,001 *	<b>35%</b> <b>n = 84</b>	<b>65,2%</b> <b>n = 58</b>	<i>p</i> < 0,001 *
<b>≥ 65 años</b>	<b>28,3%</b> <b>n = 139</b>	<b>89%</b> <b>n = 242</b>	<i>p</i> < 0,001 *	<b>26,6%</b> <b>n = 17</b>	<b>93,6%</b> <b>n = 44</b>	<i>p</i> < 0,001 *
----- Valor de <i>p</i> grupo etario	----- <i>p</i> = 0,071	----- <i>p</i> < 0,001 *		----- <i>p</i> = 0,203	----- <i>p</i> < 0,001 *	
<b>Cansancio diurno</b>						
<b>&lt; 65 años</b>	<b>41,3%</b> <b>n = 697</b>	<b>46,9%</b> <b>n = 228</b>	<i>p</i> = 0,027 *	<b>32,1%</b> <b>n = 77</b>	<b>40,4%</b> <b>n = 36</b>	<i>p</i> = 0,156
<b>≥ 65 años</b>	<b>63,3%</b> <b>n = 311</b>	<b>69,5%</b> <b>n = 189</b>	<i>p</i> = 0,087	<b>82,8%</b> <b>n = 53</b>	<b>74,5%</b> <b>n = 35</b>	<i>p</i> = 0,284
----- Valor de <i>p</i> grupo etario	----- <i>p</i> < 0,001 *	----- <i>p</i> < 0,001 *		----- <i>p</i> < 0,001 *	----- <i>p</i> < 0,001 *	
<b>Dificultad concentrac.</b>						
<b>&lt; 65 años</b>	<b>41,2%</b> <b>n = 696</b>	<b>18,1%</b> <b>n = 88</b>	<i>p</i> < 0,001 *	<b>49,6%</b> <b>n = 119</b>	<b>22,5%</b> <b>n = 20</b>	<i>p</i> < 0,001 *
<b>≥ 65 años</b>	<b>46,4%</b> <b>n = 228</b>	<b>15,4%</b> <b>n = 42</b>	<i>p</i> < 0,001 *	<b>46,9%</b> <b>n = 30</b>	<b>12,8%</b> <b>n = 6</b>	<i>p</i> < 0,001 *
----- Valor de <i>p</i> grupo etario	----- <i>p</i> = 0,040 *	----- <i>p</i> = 0,350		----- <i>p</i> = 0,700	----- <i>p</i> = 0,171	
Prevalencia para cada hospital y frecuencia absoluta.						
*.- Existen diferencias estadísticamente significativas (se acepta la hipótesis alternativa del contraste).						

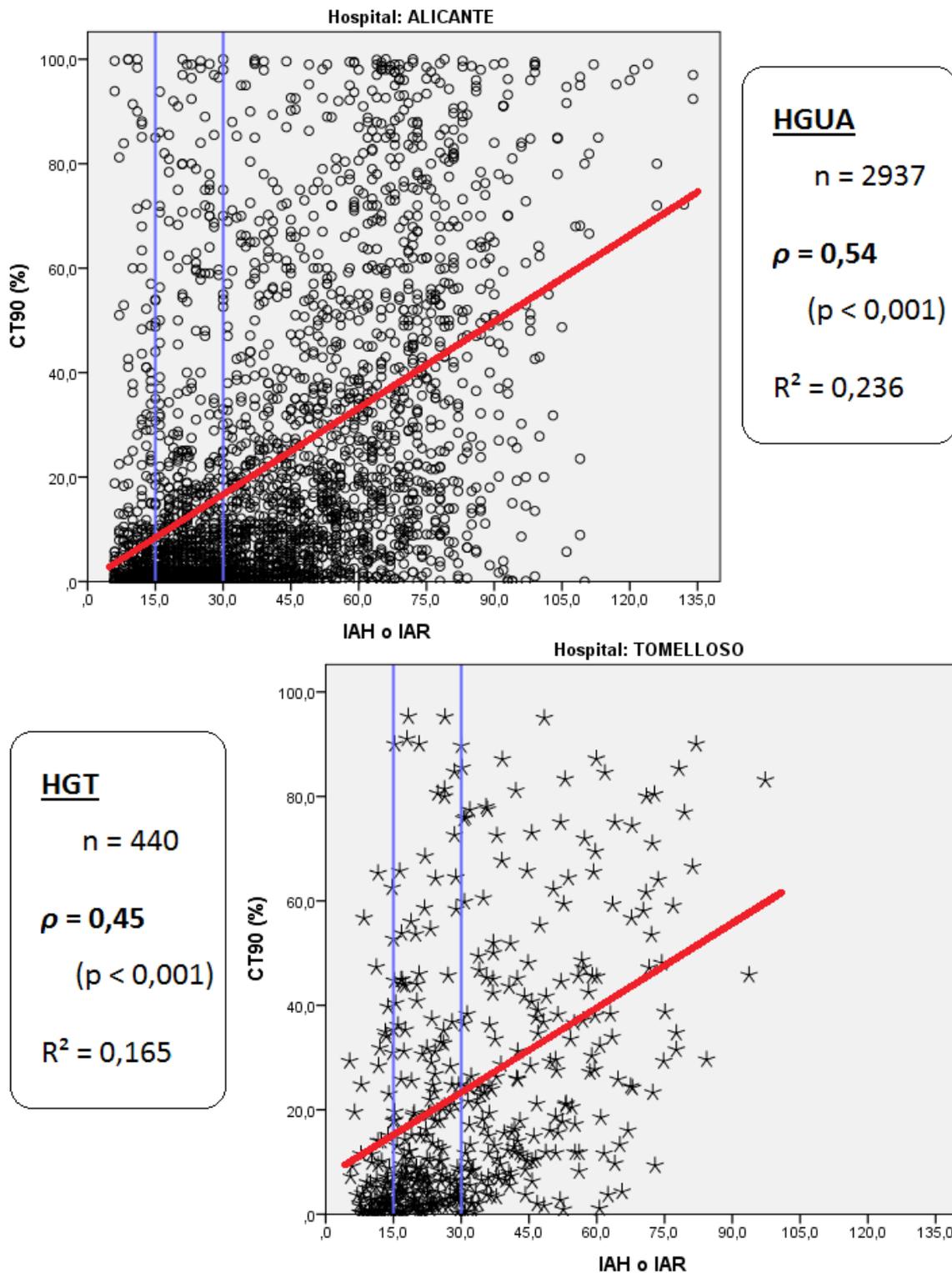
Hay cambios estadísticamente significativos conforme avanza la edad en la prevalencia del síntoma **cansancio** (o **fatiga diurna**) [Tabla 08] aumentando para ambos géneros y en ambos hospitales. En los pacientes menores de 65 años de Alicante también tiene significación el aumento de prevalencia en el registro de este síntoma para mujeres frente a hombres.

### **6.3.- CORRELACIÓN LINEAL ENTRE EL CT90 Y EL IAH Ó EL IAR EN PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE SAHS, SEGÚN GÉNERO Y GRUPO ETARIO**

Al estudiar los parámetros obtenidos de la PSG o la PR [Tabla 09] se observa significación estadística en el aumento de las cifras tanto de IAH o IAR como de CT90 en hombres menores de 65 años frente a mujeres de la misma edad en ambos hospitales, excepto para CT90 en Alicante. Por otra parte, se constatan valores significativamente mayores del índice oximétrico CT90 conforme avanza la edad para ambos sexos y en las dos muestras poblacionales.

**Tabla 09.- Índices de severidad en pacientes con criterios de SAHS según género y edad.**

	Hospital General Universitario de ALICANTE (HGUA)			Hospital General de TOMELLOSO (HGT)		
	HOMBRES	MUJERES	Valor de <i>p</i> por género	HOMBRES	MUJERES	Valor de <i>p</i> por género
<b>IAH o IAR</b>						
<b>&lt; 65 años</b>	<b>36</b> (20 - 61)	<b>30</b> (15 - 54,2)	<i>p</i> < 0,001 *	<b>30</b> (18,3 - 46,8)	<b>21,6</b> (14,8 - 31,9)	<i>p</i> < 0,001 *
<b>≥ 65 años</b>	<b>40</b> (25 - 55)	<b>36</b> (19,2 - 58)	<i>p</i> = 0,102	<b>28,8</b> (20 - 47,8)	<b>24,8</b> (17,3 - 42,3)	<i>p</i> = 0,259
-----	-----	-----		-----	-----	
Valor de <i>p</i> grupo etario	<i>p</i> = 0,170	<i>p</i> = 0,051		<i>p</i> < 0,950	<i>p</i> = 0,169	
<b>CT90</b>						
<b>&lt; 65 años</b>	<b>8,2 %</b> (1,2% - 31,3%)	<b>7,5 %</b> (1,1% - 31,5%)	<i>p</i> = 0,700	<b>14,1 %</b> (4,2% - 35,3%)	<b>7,6 %</b> (2,6% - 29%)	<i>p</i> = 0,028 *
<b>≥ 65 años</b>	<b>14,4 %</b> (3,2% - 40%)	<b>18,8 %</b> (4,4% - 52,8%)	<i>p</i> = 0,050	<b>28,2 %</b> (9,8% - 58%)	<b>25,8 %</b> (6,2% - 67,7%)	<i>p</i> = 0,654
-----	-----	-----		-----	-----	
Valor de <i>p</i> grupo etario	<i>p</i> < 0,001 *	<i>p</i> < 0,001 *		<i>p</i> = 0,001 *	<i>p</i> = 0,001 *	
Variables cuantitativas expresadas como mediana y rango intercuartílico.						
{Nota.- Ninguna de estos índices sigue una distribución de valores según el modelo normal}.						
*.- Existen diferencias estadísticamente significativas (se acepta la hipótesis alternativa del contraste).						

**Figura 07.- Correlación GLOBAL entre el CT90 y el IAH o IAR en pacientes con criterios de SAHS**

{Nota.- En las Figuras 07 y 08 [páginas siguientes], que son los gráficos de dispersión de datos de las variables CT90 e IAH o IAR, se siguen convencionalismos habitualmente usados en la mayoría de las publicaciones revisadas para representar este tipo de distribuciones: en el eje de abscisas (“X”) aparecen valores de IAH o IAR, y en el de ordenadas (“Y”), valores de CT90}.

Se evidencia con significación estadística que existe una correlación lineal positiva entre el índice oximétrico CT90 y los índices de eventos patológicos IAH o IAR tras calcular el coeficiente  $\rho$  (“rho”) de Spearman en ambas muestras [véase Figura 07] con cifras globales de:

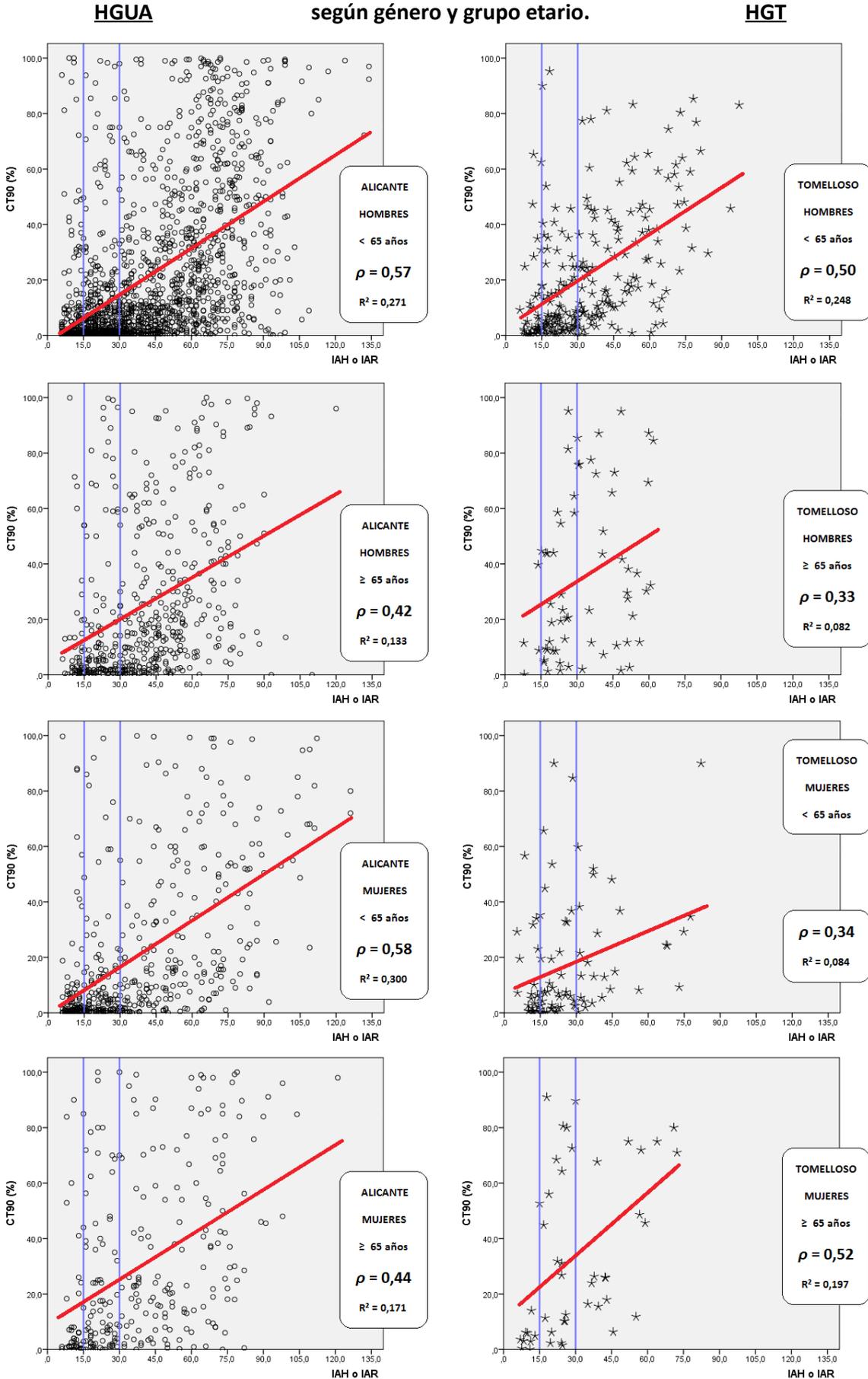
- A)** En el Hosp. General Universitario de Alicante (**HGUA**), la correlación lineal global es  $\rho = 0,54$  ( $p < 0,001$ ) con coef. de determinación  $R^2 = 0,236$ .
- B)** En el Hospital General de Tomelloso (**HGT**), la correlación lineal global es  $\rho = 0,45$  ( $p < 0,001$ ) con coeficiente de determinación  $R^2 = 0,165$ .

**Tabla 10.- Correlación entre el CT90 y el IAH o IAR en pacientes con criterios de SAHS.**

<u>Rho de Spearman</u>	Hospital General Universitario de ALICANTE (HGUA)			Hospital General de TOMELLOSO (HGT)		
	HOMBRES	MUJERES	Parcial por grupo etario	HOMBRES	MUJERES	Parcial por grupo etario
< 65 años	$\rho = 0,57$ ( $p < 0,001$ ) n = 1688 $R^2 = 0,271$	$\rho = 0,58$ ( $p < 0,001$ ) n = 486 $R^2 = 0,300$	$\rho = 0,57$ ( $p < 0,001$ ) n = 2174 $R^2 = 0,277$	$\rho = 0,50$ ( $p < 0,001$ ) n = 240 $R^2 = 0,248$	$\rho = 0,34$ ( $p < 0,001$ ) n = 89 $R^2 = 0,084$	$\rho = 0,46$ ( $p < 0,001$ ) n = 329 $R^2 = 0,209$
≥ 65 años	$\rho = 0,42$ ( $p < 0,001$ ) n = 491 $R^2 = 0,133$	$\rho = 0,44$ ( $p < 0,001$ ) n = 272 $R^2 = 0,171$	$\rho = 0,42$ ( $p < 0,001$ ) n = 753 $R^2 = 0,145$	$\rho = 0,33$ ( $p < 0,001$ ) n = 64 $R^2 = 0,082$	$\rho = 0,52$ ( $p < 0,001$ ) n = 47 $R^2 = 0,197$	$\rho = 0,42$ ( $p < 0,001$ ) n = 111 $R^2 = 0,130$
Parcial por género	$\rho = 0,54$ ( $p < 0,001$ ) n = 2179 $R^2 = 0,237$	$\rho = 0,54$ ( $p < 0,001$ ) n = 758 $R^2 = 0,244$		$\rho = 0,45$ ( $p < 0,001$ ) n = 304 $R^2 = 0,180$	$\rho = 0,42$ ( $p < 0,001$ ) n = 136 $R^2 = 0,135$	

También se constata dicha correlación lineal positiva para todos los subgrupos poblacionales que se valoran segmentando las muestras por género y rango etario [véase Tabla 10 y Figura 08].

**Figura 08.- Correlación entre el CT90 y el IAH o IAR en pacientes con criterios de SAHS, según género y grupo etario.**

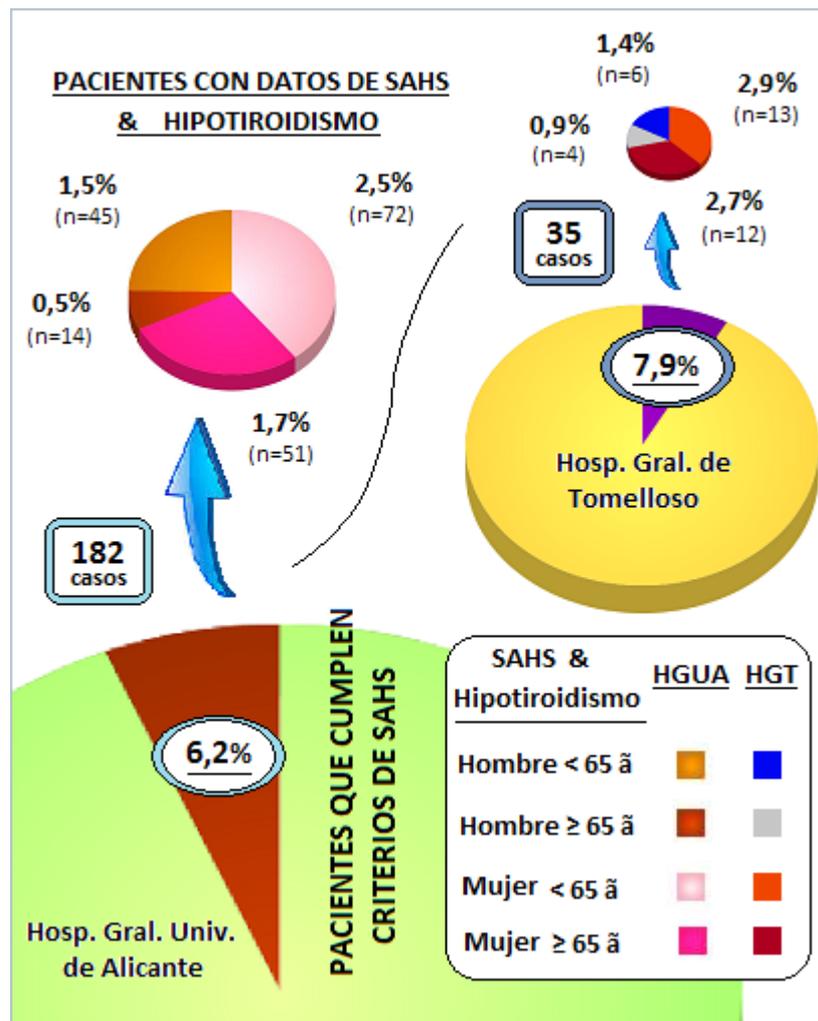


#### 6.4.- PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE SAHS

- A)** En el Hosp. General Universitario de Alicante (**HGUA**), ante 182 casos de HpoT sobre un total de 2937 individuos, la prevalencia es del **6,2%.\***
- B)** En el Hospital General de Tomelloso (**HGT**), ante 35 hipotiroideos sobre un total de 440 individuos que cumplen criterios de SAHS, la prevalencia es del **7,9%.\***

\*.- No existen diferencias estadísticamente significativas entre las muestras ( $p = 0,175$ ).

**Figura 09.- Distribución de los casos de hipotiroidismo dentro de las muestras.**



En la Figura 09 se describen las particularidades de la distribución de los pacientes con HpoT concomitante en contexto de SAHS para cada población hospitalaria, apreciándose el escaso número de sujetos que se logra identificar para cada subgrupo de género y rango de edad pese a partir de un gran tamaño muestral inicial.

**Tabla 11.- Proporción entre sexos de la concomitancia de HpoT y SAHS.**

- De un total de 2179 <b>hombres</b> con SAHS estudiados en el <b>HGUA</b> , se tienen datos de HpoT en <b>59</b> , lo que supone un <b>2,7%</b> de <b>concomitancia</b>	<b>Proporción</b> ♂ : ♀ <b>1 : 6</b>
- De un total de 758 <b>mujeres</b> con SAHS estudiadas en el <b>HGUA</b> , se tienen datos de HpoT en <b>123</b> , lo que supone un <b>16,2%</b> de <b>concomitancia</b>	
- De un total de 304 <b>hombres</b> con SAHS estudiados en el <b>HGT</b> , se tienen datos de HpoT en <b>10</b> , lo que supone un <b>3,3%</b> de <b>concomitancia</b>	<b>Proporción</b> ♂ : ♀ <b>1 : 5,6</b> <b>( ≈ 1 : 6 )</b>
- De un total de 136 <b>mujeres</b> con SAHS estudiadas en el <b>HGT</b> , se tienen datos de HpoT en <b>25</b> , lo que supone un <b>18,4%</b> de <b>concomitancia</b>	

**Tabla 12.- Proporción según grupo etario de la concomitancia de HpoT y SAHS.**

- De entre 2174 <b>menores de 65 ã</b> con SAHS estudiados en el <b>HGUA</b> , se tienen datos de HpoT en <b>117</b> , lo que supone un <b>5,4%</b> de <b>concomitancia</b>	<b>Proporción</b> < 65 ã : ≥ 65 ã <b>1 : 1,6</b>
- De entre 763 <b>mayores de 64 ã</b> con SAHS estudiados en el <b>HGUA</b> , se tienen datos de HpoT en <b>65</b> , lo que supone un <b>8,5%</b> de <b>concomitancia</b>	
- De entre 329 <b>menores de 65 ã</b> con SAHS estudiados en el <b>HGT</b> , se tienen datos de HpoT en <b>19</b> , lo que supone un <b>5,8%</b> de <b>concomitancia</b>	<b>Proporción</b> < 65 ã : ≥ 65 ã <b>1 : 2,5</b>
- De entre 111 <b>mayores de 64 ã</b> con SAHS estudiados en el <b>HGUA</b> , se tienen datos de HpoT en <b>16</b> , lo que supone un <b>14,4%</b> de <b>concomitancia</b>	

El cálculo independiente para cada subconjunto [véanse Tablas 11 y 12] permite ajustar los datos para confrontarlos al margen de las variaciones observadas en el proceso de exploración de las variables [véase Tabla 06].

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

### **6.5.- GRAVEDAD DEL SAHS EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SEGÚN EL IAH Ó IAR Y EL CT90**

**Tabla 13.- Gravedad del SAHS en pacientes con o sin HIPOTIROIDISMO.**

<b>HGUA</b>	<b><u>SAHS con HpoT</u></b> n = 182	<b>SAHS sin HpoT</b> n = 2755	<i>Valor de p</i>
<b>IAH o IAR</b>	<b>36,5</b> (20,0 - 63,0)	<b>36,0</b> (20,0 - 58,0)	0,523
<b>CT90</b>	<b>16,3 %</b> ( 4,0 % - 59,2 % )	<b>9,4 %</b> ( 1,5 % - 32,8 % )	< 0,001 *
<b>HGT</b>	<b><u>SAHS con HpoT</u></b> n = 35	<b>SAHS sin HpoT</b> n = 405	<i>Valor de p</i>
<b>IAH o IAR</b>	<b>29,2</b> ( 18,5 - 41,8 )	<b>27,1</b> (17,4 - 43,3)	0,957
<b>CT90</b>	<b>17,9 %</b> ( 3,1 % - 45,6 % )	<b>14,0 %</b> ( 4,7 % - 37,2 % )	0,713
<b>Nota.-</b> Se trata de variables cuantitativas cuyos valores no siguen una distribución según el modelo normal, por lo que se expresan como mediana y rango intercuartílico.			
*.- Existen diferencias estadísticamente significativas (se acepta la hipótesis alternativa del contraste).			

Hay diferencias estadísticamente significativas en la muestra del Hospital General Universitario de Alicante al analizar la severidad del SAHS atendiendo al índice oximétrico CT90 que alcanza un mayor valor en pacientes con hipotiroidismo concomitante frente aquellos sin datos de hipofunción tiroidea [véase Tabla 13].

No se evidencian diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los centros al estudiar el nivel de gravedad marcado por el valor del IAH o IAR comparando en función de concomitancia o no con hipotiroidismo.

**Tabla 14.- Gravedad del SAHS en pacientes con o sin hipotiroidismo según género y edad.**

	Hospital General Universitario de ALICANTE (HGUA)			Hospital General de TOMELLOSO (HGT)		
♂	<u>Con HpoT</u>	<u>Sin HpoT</u>	Valor de p	<u>Con HpoT</u>	<u>Sin HpoT</u>	Valor de p
<b>&lt; 65 años</b>	n = 45	n = 1643		n = 6	n = 234	
<b>IAH</b>	<b>40</b> (22 – 70)	<b>35</b> (20 – 61)	p = 0,146	<b>45,6</b> (31,3 – 58,7)	<b>29,5</b> (17,8 – 46,6)	p = 0,070
<b>CT90</b>	<b>14%</b> (4,7% - 62,8%)	<b>8%</b> (1,1% - 30,7%)	p = 0,012 *	<b>20,2 %</b> (12,6% - 64,1%)	<b>13,6 %</b> (4,1% - 35,2%)	p = 0,263
<b>≥ 65 años</b>	n = 14	n = 477		n = 4	n = 60	
<b>IAH</b>	<b>49,5</b> (28,5 – 63)	<b>40</b> (24 – 54,5)	p = 0,097	<b>27,5</b> (19,9 – 47,6)	<b>28,8</b> (20 – 47,8)	p = 0,989
<b>CT90</b>	<b>46,6 %</b> (6,4% - 69,4%)	<b>14,1 %</b> (3% - 39,6%)	p = 0,032 *	<b>22,3 %</b> (14,3% - 62,8%)	<b>29,3 %</b> (9,1% - 58,5%)	p = 0,883
<b>♀</b>	<u>Con HpoT</u>	<u>Sin HpoT</u>	Valor de p	<u>Con HpoT</u>	<u>Sin HpoT</u>	Valor de p
<b>&lt; 65 años</b>	n = 72	n = 414		n = 13	n = 76	
<b>IAH</b>	<b>37</b> (17,2 – 56,5)	<b>29</b> (15 – 54)	p = 0,321	<b>19,9</b> (15 – 31,4)	<b>22</b> (14,3– 32,9)	p = 0,972
<b>CT90</b>	<b>10 %</b> (2,1% - 51,2%)	<b>7 %</b> (1% - 27,8%)	p = 0,082	<b>3,4 %</b> (1,5% - 40,1%)	<b>7,6 %</b> (2,7% - 24,4%)	p = 0,758
<b>≥ 65 años</b>	n = 51	n = 221		n = 12	n = 35	
<b>IAH</b>	<b>31</b> (20 – 58)	<b>37</b> (19 – 59,5)	p = 0,527	<b>27</b> (17,4 – 42)	<b>24,5</b> (17,3 – 42,3)	p = 0,826
<b>CT90</b>	<b>30 %</b> (6,5% - 60%)	<b>17,4 %</b> (3,9% - 45,9%)	p = 0,176	<b>20,9 %</b> (3,9% - 47,8%)	<b>26 %</b> (6,3% - 71%)	p = 0,464
<b>Nota.-</b> Se trata de variables cuantitativas cuyos valores no siguen una distribución según el modelo normal, por lo que se expresan como mediana y rango intercuartílico.						
*.- Existen diferencias estadísticamente significativas (se acepta la hipótesis alternativa del contraste).						

Segmentando las muestras por género y edad [véase Tabla 14], para un análisis más detallado de la gravedad en diferentes subgrupos, también se constatan diferencias significativas entre los valores del CT90 registrándose mayor severidad en hombres con hipotiroidismo concomitante en el HGUA frente a individuos sin esta enfermedad, para los dos grupos etarios.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## Capítulo 7

# **DISCUSIÓN**

Con la presente tesis doctoral se busca dar respuestas a varias cuestiones acerca de aspectos procedentes de la práctica asistencial, que surgen tanto desde la observación que se lleva a cabo con la actividad diaria en consulta especializada como al plantearse la aplicabilidad de las recomendaciones que se dan en las principales guías de manejo clínico del SAHS.

Se establecen una serie de hipótesis para resolver de manera progresiva unos objetivos que se interrelacionan. Y así, en primer lugar, con la intención de optimizar la utilidad de los datos obtenidos protocolizadamente en los estudios de sueño, se determina la prevalencia en distintas poblaciones españolas de sintomatología especialmente reseñable porque es sugerida como parte de la definición del diagnóstico de SAHS.<sup>2</sup>

Luego, en segundo término, se reevalúa la correlación lineal entre los índices IAH o IAR y el índice oximétrico CT90 -se comparan los parámetros de referencia para conocer la gravedad del síndrome con una variable que informa acerca del grado de hipoxia durante el sueño-.

Después, ante la elevada frecuencia observada de alteraciones tiroideas en los dos grupos de pacientes, se calcula la prevalencia del hipotiroidismo con repercusión clínica en pacientes que cumplen criterios de SAHS en los ámbitos geográficos estudiados.

Finalmente, se valora si la severidad con que se presenta el SAHS es diferente en los subgrupos de pacientes hipotiroideos frente a aquellos sin déficit hormonal o funcional atendiendo tanto a los valores de IAH o IAR como de CT90, ante la posibilidad de que la condición de hipoxia crónica nocturna se modifique cuando aparecen alteraciones en los mecanismos reguladores del metabolismo intermedio -procesos que modulan el empleo del oxígeno en el organismo-.

Otro aspecto de gran importancia a la hora de interpretar y extrapolar más adelante los datos de este estudio es determinar si las características de ambas muestras poblacionales (alejadas geográficamente y recogidas en momentos diferentes) son equivalentes.

### **7.1.- DE LA COMPARABILIDAD ENTRE LAS DOS MUESTRAS POBLACIONALES**

Al comparar los dos grupos de pacientes seleccionados se observan diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros registrados [véase Tabla 06]. Valorando la repercusión clínica de estos hallazgos se aprecia:

- Rangos de valores que clasifican la severidad del SAHS como grave en los pacientes del grupo del HGUA (Alicante), con una mediana para el **IAH o IAR** de 36 eventos respiratorios por hora; mientras que se considera moderada la gravedad de los pacientes con SAHS del grupo del HGT (Tomelloso), con una mediana para el IAH o IAR de 27,5 eventos respiratorios por hora (valor de  $p < 0,001$ ).
- Que el porcentaje acumulativo de tiempo dormido en el que el paciente ha presentado una saturación de oxígeno por debajo del 90% (**CT90**) es 1,53 veces

mayor en el grupo de Tomelloso frente al grupo de Alicante, con cifras del 9,7% frente al 14,9% respectivamente (valor de  $p < 0,001$ ).

- Respecto a la **hipersomnía**, a pesar de que la somnolencia referida es alta en ambos grupos y se sitúa entre el 80,5% y el 82,5% para Tomelloso y Alicante (respectivamente, y sin diferencias significativas;  $p = 0,304$ ), al determinar la presencia de excesiva somnolencia diurna (**ESD**) sí que se aprecia una prevalencia 1,28 veces mayor en Tomelloso que en Alicante, con cifras del 72,7% y del 56,6%, respectivamente, con significación estadística (valor de  $p < 0,001$ ). Los pacientes que acuden a la consulta tienen una percepción magnificada del síntoma al confrontarlo con el signo medible validado. La Escala de Epworth informa de que la hipersomnía se experimenta de forma algo más intensa en los pacientes del grupo del HGT frente al del HGUA (con significación estadística y valor de  $p < 0,001$ ; medianas de 13 y 12, respectivamente), pero este dato “puro” tiene menor utilidad clínica que la variable ESD obtenida a partir de ella.

- Que la prevalencia de la sensación de **sueño no reparador** en la muestra de Alicante es del 37,7% y la registrada en Tomelloso es del 46,1%, siendo 1,22 veces mayor con significación estadística (valor de  $p = 0,001$ ).

- Que la diferencia observada en la prevalencia de **despertares nocturnos**, es algo menor aunque también con significación estadística, siendo para el HGT del 40% y para el HGUA del 45,3%, que es 1,13 veces mayor (valor de  $p = 0,039$ ).

- Que la diferencia estadísticamente significativa en la **distribución por géneros** entre los sujetos de ambas muestras no se traduce en una diferencia clínica en la proporción hombre/mujer que suponga necesariamente desigualdad, puesto que tanto 2,9:1 en Alicante como 2,2:1 en Tomelloso (valor de  $p = 0,024$ ) se encuentran dentro del rango de relación descrito en la literatura científica, donde se acepta que existe variabilidad entre 3:1 y 2:1.<sup>2</sup>

No se aprecian diferencias clínica ni estadísticamente significativas, además de en la somnolencia referida (ya expuesto en la reseña acerca de la hipersomnía), en:

- El rango de **distribución por edad** de los sujetos de ambos grupos, con medianas de 56 y 54 años para Alicante y Tomelloso (respectivamente, con un valor de  $p = 0,062$ ). Y tampoco existen diferencias al segmentar las muestras en subgrupos con respecto a un punto de corte para edad menor de 65 años (74% en el HGUA y 74,8% en el HGT) frente a sujetos con 65 o más años (26% en Alicante y 25,2% en Tomelloso; valor de  $p = 0,737$ ).
- La prevalencia de las **pausas observadas**: 81,1% en el HGUA y 81,6% en el HGT (valor de  $p = 0,807$ ).
- La prevalencia con que se refiere **cansancio o fatiga diurna**: 48,2% en Alicante y 45,7% en Tomelloso (valor de  $p = 0,267$ ).
- La prevalencia de quejas acerca de **dificultad en la concentración**: 35,9% en el HGUA y 39,8% en el HGT (valor de  $p = 0,114$ ).

A la vista de todos estos datos, y dado especialmente que las variaciones en los valores de los índices respiratorios IAH o IAR y de CT90 son muy importantes para resolver algunas de las hipótesis y objetivos de esta tesis, se decide considerar que ambas muestras poblacionales han de ser estudiadas por separado para evitar interferencias por culpa de las diferencias estadísticamente significativas que se observan, aunque en paralelo para permitir confrontar resultados y valorar reproducibilidad.

Para resumir brevemente la información global que aporta el cálculo de la prevalencia de estos síntomas y signos que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS, es destacable que más de cuatro quintas partes de los

pacientes tienen testigos de pausas observadas durante el sueño, mientras que para el resto de los síntomas (contados por el propio sujeto) se registran frecuencias sólo de entre un tercio y menos de la mitad de los casos. Respecto a la presencia de excesiva somnolencia diurna (ESD), a pesar de la variabilidad observada, se puede considerar que la frecuencia es moderada o alta, afectando de más de la mitad a casi tres cuartas partes de los individuos seleccionados.

## **7.2.- ACERCA DE LOS SÍNTOMAS QUE PUEDEN EMPLEARSE COMO CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAHS EN FUNCIÓN DEL GÉNERO Y LA EDAD**

Al estudiar de forma pormenorizada los datos de la prevalencia de los distintos síntomas en función del género y del grupo de edad en el que se sitúan los pacientes [véanse las Tablas 06, 07 y 08] se observan tendencias similares en las dos muestras poblacionales. Como ya se ha expuesto en el capítulo anterior, se constatan diferencias estadísticamente significativas más a menudo en el grupo de mayor tamaño muestral, que es el del Hospital General de Alicante.

Comenzando a valorar los distintos aspectos de la **hipersomnia** [véase Tabla 07], queda bien reflejado que la percepción del parámetro **somnolencia referida** se encuentra magnificada respecto al valor obtenido mediante la escala validada de Epworth (**ESS**), que se reformula en excesiva somnolencia diurna (**ESD**) considerando el punto de corte patológico en 12. La desigualdad se observa con más intensidad en la muestra de pacientes del HGUA, en dónde la variación entre la prevalencia de somnolencia referida y de ESD oscila en un rango que va desde el 22% (hombres, < 65 años) al 37,9% (mujeres, ≥ 65 años) frente al HGT en donde este rango de variación se encuentra entre el 5,8% (hombres, < 65 años) y el 14,9% (mujeres, ≥ 65 años).

Al observar las prevalencias de ESD y de somnolencia referida se aprecia la tendencia de que son mayores en hombres frente a mujeres, para casi todos los subgrupos en ambos hospitales y para todas las edades, así como mayor puntuación en la escala ESS sobre varones. Diferencias estadísticamente significativas entre géneros son constatables para la mayoría de los subgrupos de pacientes menores de 65 años. Se trata de resultados similares a los de Baldwin y cols.<sup>119</sup> que evidencian mayor puntuación global en la ESS para hombres frente a mujeres, con una odds ratio de 0,77 (CI 0,66-0,90;  $p < 0,001$ ) ante somnolencia patológica usando como punto de corte 10 en la cohorte del "Sleep Heart Health Study".

El punto de corte patológico para la Escala de Somnolencia de Epworth en nuestro país se establece en 12 tras dos estudios llevados a cabo sobre población española de mediana edad en 1997 y 1999<sup>129, 130</sup> -aunque en la bibliografía anglosajona se considera anormal cuando es mayor o igual de 10-; pero por encima de 65 años esta herramienta aún no ha sido validada y está en duda si aplicar el mismo punto de corte, dado que algunos items y referentes de la escala no son acordes con las actividades -el acto de conducir- ni las circunstancias -disminución de la agudeza visual- de personas de edad avanzada.

Conforme aumenta la edad (e independientemente del género), la tendencia en los parámetros de **hipersomnias** acerca de la que se halla significación estadística es una disminución de la prevalencia de las quejas por somnolencia, menores puntuaciones en la ESS y menor prevalencia de ESD en los subgrupos del Hospital General de Alicante -en Tomelloso, la tendencia por edad es la contraria, pero los valores de  $p$  no permiten desligarla del azar-. Estos aspectos no se han estudiado por el momento en población mayor de 65 años como segmento diferenciado en ningún trabajo, y no se dispone de datos

publicados con los que poder comparar los resultados; aunque sí se han sugerido en este sentido una serie de hipótesis al respecto, como que los pacientes SAHS de más edad experimentan disfunciones cognitivas o que se llegan a habituar a la sensación de somnolencia diurna.<sup>189, 190</sup>

No existen demasiados análisis acerca de la distribución de los valores que se obtienen con el Cuestionario de Epworth (ESS) en pacientes con SAHS establecido; lo más semejante es la descripción que realizan Baldwin y cols.<sup>119</sup> sobre la cohorte del “Sleep Heart Health Study” compuesta por pacientes con diferentes tipos de alteraciones ventilatorias del sueño. Las diferencias observadas en esta tesis con respecto a la serie americana son grandes [véanse Figuras 05 y 06]: en lugar de hallarse una distribución conforme a un modelo gaussiano con medias y medianas para ambos géneros en el rango de 6 á 8 puntos, los registros de los pacientes españoles con SAHS se sitúan con un notable predominio en el rango de 12 á 14 puntos (incluyendo las medianas), con muy escasa frecuencia de valores extremos <3 y >20 puntos.

Hay testigos que relatan **pausas respiratorias** durante el sueño del paciente con mayor frecuencia en los grupos de hombres (entre un 81,3% y un 89,6%) respecto de los de mujeres (entre un 63,2% y un 71%), [véase Tabla 08] con diferencias estadísticamente significativas en los dos tramos etarios y en ambos centros. Este hallazgo es concordante con el estudio de Quintana-Gallego y cols.<sup>51</sup> sobre una cohorte de pacientes con SAHS en Sevilla (72,1% ♂ y 67,3% ♀,  $p = 0,002$ ). Es de sentido común pensar que existen condicionantes socioculturales que fomentan que todo esto suceda, pudiéndose simplificar con que quiénes acompañan a las mujeres durante el sueño (frecuentemente varones) no prestan el mismo grado de atención al descanso de sus parejas -al contrario, si una mujer es quien trata de descansar al lado de un hombre, suele

ser más consciente de este tipo de eventos-. Por otra parte, se aprecia la tendencia de que a mayor edad las pausas observadas se registran con menor frecuencia en ambos géneros y en ambos hospitales, alcanzándose significación estadística en el grupo de Alicante. De nuevo, se trata de datos no estudiados previamente contemplando los mismos segmentos de edad.

En lo que respecta a la prevalencia de **despertares nocturnos** [Tabla 08], es mayor en mujeres que en hombres en ambos grupos de edad, mostrando únicamente significación estadística en el HGUA (55,8% ♀ < 65 ã y 41% ♂ < 65 ã,  $p < 0,001$ ; y 55,8% ♀ ≥ 65 ã y 43,8% ♂ ≥ 65 ã,  $p = 0,002$ ). Estas diferencias por género también se ponen de manifiesto por Quintana-Gallego y cols.<sup>51</sup> (77,6% ♀ y 55,5% ♂,  $p < 0,001$ ), pese a que la magnitud de la prevalencia es mayor en la serie de Sevilla. Las tendencias que se observan en las diferencias por género en el HGT son discordantes y no alcanzan significación estadística. Puede contemplarse que conforme avanza la edad hay cierta tendencia al aumento de la prevalencia de despertares nocturnos, aunque sólo es constatable de manera estadísticamente significativa en el subgrupo de mujeres del hospital de Tomelloso (34,8% ♀ < 65 ã y 61,7% ♀ ≥ 65 ã,  $p = 0,003$ ). No se encuentran más datos en la literatura disponible con los que comparar según segmentos etarios.

La prevalencia de la sensación de **sueño no reparador** es mayor en mujeres frente a hombres de manera estadísticamente significativa para ambos grupos de edad y en los dos hospitales [Tabla 08], y se trata del parámetro en el que se observan mayores variaciones entre géneros. Además, en los subgrupos de mujeres de edad más avanzadas de ambos centros, el valor de esta prevalencia se presenta aún más elevado, con significación estadística -mientras que en los hombres no se aprecian diferencias con la edad-. Así pues, si se observan primero los datos del HGUA, estos incrementos en la frecuencia con

que se refiere sueño no reparador van desde el 24,3% ♂ < 65 años al 65% ♀ < 65 años ( $p < 0,001$ ) y luego hasta el 89% ♀  $\geq 65$  años ( $p < 0,001$ ); pero las cifras son todavía mayores al mirar la progresión en el HGT, del 35% ♂ < 65 años al 65,2% ♀ < 65 años ( $p < 0,001$ ), llegándose incluso a alcanzar el 93,6% ♀  $\geq 65$  años ( $p < 0,001$ ). Sólo Wahner-Roedler y cols.<sup>52</sup> contemplan el estudio de la sensación de sueño no reparador en pacientes con SAHS en relación al género, sin encontrar diferencias significativas, pero registrando una prevalencia de similar magnitud. Hasta este momento, no se han publicado datos concernientes a la edad sobre este parámetro en la literatura científica disponible.

Las mayores diferencias con significación estadística respecto al síntoma de **cansancio o fatiga diurna** [véase Tabla 08] se establecen al compararse los dos segmentos de edad, tanto para ambos géneros como en ambas muestras poblacionales, con cifras en Alicante para menores de 65 años de 41,3% (♂) y 46,9% (♀) que ascienden en pacientes de 65 o más años hasta 63,3% (♂) y 69,5% (♀); y con valores en Tomelloso para menores de 65 años de 32,1% (♂) y 40,4% (♀) que llegan en pacientes de edad más avanzada hasta 82,8% (♂) y 74,5% (♀) -en todos los casos con un valor de  $p < 0,001$ -. En trabajos anteriores no se estudian cambios por edad en este parámetro, aunque sí hay referencias bibliográficas respecto a variaciones por género. En este sentido, los datos de esta tesis indican una tendencia general acerca de que la queja es expresada con mayor frecuencia por mujeres frente a hombres, pero sólo se constata con significación estadística para el subgrupo de menores de 65 años en el HGUA (41,3% ♂ < 65 años y 46,9% ♀ < 65 años,  $p = 0,027$ ). Los mismos cambios en la prevalencia por género también los hallan como diferencias estadísticamente significativas Quintana-Gallego y cols.<sup>51</sup> (58,1% ♂ y 76% ♀,  $p < 0,001$ ) así como Wahner-Roedler y cols.<sup>52</sup> (53,2% ♂ y 66,9% ♀,  $p = 0,01$ ); sin embargo, las cifras que alcanza esta frecuencia en las series de Sevilla y de Rochester (MN) es

sensiblemente mayor.

La **dificultad para la concentración** [Tabla 08] es un síntoma muy poco manifestado por las mujeres en comparación con los hombres, observándose que esta diferencia por género es estadísticamente significativa siempre con un valor de  $p < 0,001$  para todos los subgrupos (tanto por hospital como por rango etario), con cifras que van del 12,8% al 22,5% en mujeres frente a un intervalo del 41,2% al 49,6% en hombres. Es difícil establecer una tendencia uniforme al comparar por segmentos de edad, aunque entre los dos subgrupos con mayor número de individuos existe significación estadística aceptable; y así, para hombres en el HGUA las prevalencias son del 41,2%  $< 65$  años y del 46,4%  $\geq 65$  años ( $p = 0,040$ ). Se trata un parámetro muy poco tenido en cuenta para estudio en la literatura científica disponible y apenas se menciona acompañado de datos contrastables, salvo por parte Wahner-Roedler y cols.<sup>52</sup> que estiman una prevalencia del 23,4% en Rochester (Minnesota) sin encontrar diferencias significativas con relación al género.

### **7.3.- SOBRE LA RELACIÓN LINEAL ENTRE EL IAH O IAR Y EL CT90**

Se observa la tendencia de valores de **IAH o IAR** más elevados en hombres respecto a mujeres para ambos tramos de edad en ambas muestras poblacionales, pero sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas **entre géneros** en los subgrupos de pacientes menores de 65 años, y así: las medianas de los eventos respiratorios adversos por hora son IAH de 36 (♂) frente a 30 (♀) en Alicante ( $p < 0,001$ ), e IAH de 30 (♂) frente a 21,6 (♀) en Tomelloso ( $p < 0,001$ ) [véase Tabla 09]. A pesar de estas cifras, es reseñable que la repercusión clínica es diferente en cada hospital: para la mayoría de los

pacientes del HGUA el nivel de gravedad alcanzado corresponde a SAHS grave; pero la mayoría de las mujeres de menos de 65 años en el HGT alcanza sólo un nivel de gravedad moderado mientras que los hombres sí se sitúan en el nivel de gravedad superior. Resultados similares de valores de IAH más elevados en hombres que en mujeres con significación estadística se publican por Wahner-Roedler y cols.<sup>52</sup> y por Vagiakis y cols;<sup>53</sup> pero sin embargo no se dan cambios en el nivel de gravedad clínica entre subgrupos por género -se aprecia SAHS moderado en la mayoría de los individuos del primer estudio y grave en la mayoría de los hombres y mujeres del segundo-.

No se constatan diferencias significativas en el **IAH o IAR** segmentando sólo **por grupo etario** las muestras de pacientes recogidas en esta tesis, aunque sí que se da una tendencia general al alza del IAH con la edad más avanzada coincidiendo con los datos conforme al conocimiento disponible.<sup>2, 49, 60</sup>

La tendencia global de los cambios registrados en el índice oximétrico **CT90** con **respecto al género** de los sujetos que forman parte de las muestras analizadas para esta tesis es similar al comportamiento del IAH, y sus valores son más altos en hombres que en mujeres, pero con sutileza y siendo costoso hallar significación estadística, de modo que ésta sólo se constata para el subgrupo de pacientes menores de 65 años de edad diagnosticados de SAHS en el Hospital General de Tomelloso: las medianas son CT90 = 14,1 % (♂) frente a 7,6 % (♀) ( $p = 0,028$ ) [véase Tabla 09]. Se da la circunstancia de que si se observan las cifras para el subgrupo de edad más avanzada en el Hosp. Gral. Univ. de Alicante el CT90 es mayor en mujeres, apareciendo en este caso particular una tendencia inversa, pero son datos que se encuentran en el límite de la significación estadística. No se encuentran publicados trabajos que valoren las diferencias en este parámetro respecto al género.

Al investigar la información que aporta el **CT90** acerca de la gravedad del síndrome de apneas-hipopneas del sueño **a diferentes edades** se aprecia que a partir de los 65 años se incrementan sus cifras de forma estadísticamente significativa para ambos sexos y hospitales (con valores de  $p \leq 0,001$ ). Así, las medianas en el HGUA son 8,2 % ( $\sigma < 65$  ã) frente a 14,4 % ( $\sigma \geq 65$  ã), y 7,5 % ( $\varphi < 65$  ã) frente a 18,8 % ( $\varphi \geq 65$  ã); mientras que en el HGT son 14,1 % ( $\sigma < 65$  ã) frente a 28,2 % ( $\sigma \geq 65$  ã), y 7,6 % ( $\varphi < 65$  ã) frente a 25,8 % ( $\varphi \geq 65$  ã). Tampoco se han publicado estudios que analicen las diferencias en el CT90 por grupo etario.

El análisis de la **interrelación entre el CT90 y el IAH o IAR** que se realiza mediante el método de correlación de rangos  $\rho$  (“rho”) de Spearman (por no seguir estos parámetros una distribución normal en las muestras poblacionales) indica una asociación lineal positiva estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambos índices polisomnográficos para todos y cada una de los subgrupos y segmentos que se estudian -es decir, siempre que los valores de uno de ellos ascienden se constata a la vez que los valores del otro también lo hacen- [véase Tabla 10].

Este tipo de correlación se adapta a una dinámica muy influenciada por el tamaño muestral y por el grado de dispersión en los valores observados, de modo que se manifiesta con más intensidad en los segmentos con mayor número de sujetos y en aquellos con mayor homogeneidad en las cifras de los parámetros. Así pues, llega a alcanzarse un rango que permite plantear la posibilidad de que se esté registrando una correlación lineal positiva de moderada a fuerte para los pacientes de ambos sexos menores de 65 años en el Hospital General Universitario de Alicante, con  $\rho = 0,57$  ( $\sigma$ ) y  $\rho = 0,58$  ( $\varphi$ ) respectivamente, y también en el pequeño subconjunto de mujeres de edad

mayor o igual a 65 años de la muestra de pacientes del Hospital General de Tomelloso ( $n = 47$ ) con un coeficiente  $\rho = 0,52$  ( $p < 0,001$ ).

Para el resto de los subgrupos que se generan al segmentar por género y grupo etario la fuerza de la asociación se encuentra en el rango de probabilidad de asociación débil, aunque en todo momento se alcanza significación estadística que permite aceptar que se está ante un fenómeno que efectivamente se rige según una correlación lineal positiva ( $p < 0,001$ ).

Es importante recordar que la prueba de Spearman no informa acerca de la concordancia ni de la causalidad entre los valores de las variables comparadas, sino acerca de en qué medida una recta sería la línea que con más fuerza representa el mejor ajuste a partir de los puntos generados en un diagrama de dispersión [véanse Figuras 07 y 08]. Para poder inferir diferencias y tener una medida útil de la importancia de la correlación observada entre los distintos subgrupos y segmentos muestrales definidos para esta tesis se tiene que prestar atención al coeficiente de determinación  $R^2$ , que es el incremento en promedio del CT90 respecto a un incremento concreto del IAH o IAR. Es imprescindible en todo momento considerar con gran prudencia la relevancia lógica y teórica que tienen los datos obtenidos para evitar llegar a conclusiones no acertadas, puesto que para comparar modelos de correlación sobre la base de  $R^2$  el tamaño muestral debe de ser igual o lo más parecido posible.

Los resultados de esta tesis son similares a los publicados por Li y Jin<sup>144</sup> en 2009, quienes estudian la correlación entre CT90 e IAH sobre población china, aunque en su trabajo se obtienen cifras que sugieren una asociación lineal positiva aún más fuerte ( $r = 0,81$  con  $p < 0,001$  para un punto de corte patológico de IAH en 10).

En España, Durán y cols.<sup>49</sup> con los valores de la cohorte de Vitoria, en 2001 describen una relación entre IAH y fenómenos de desaturación nocturna, en términos que también dan idea de mayor repercusión de la hipoxia a mayor número de eventos ventilatorios nocturnos adversos: el hecho de presentar un IAH  $\geq 15$  se asocia de forma estadísticamente significativa a un aumento en el porcentaje de sujetos con saturación de O<sub>2</sub> menor del 90% al menos el 30% del tiempo total de sueño conforme a una odds ratio (OR) ajustada por edad, sexo y pico-flujo espiratorio de 9,74 (IC95% 4,1 á 23,0; p < 0,001).

#### **7.4.- DEL HIPOTIROIDISMO CONCOMITANTE EN PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE SAHS**

La prevalencia de hipotiroidismo en concomitancia con la situación de SAHS puede establecerse de acuerdo a las dos series de este trabajo entre un 6,2% y un 7,9% al inicio del estudio de la apnea del sueño, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas muestras (valor de p de 0,175).

Aunque son cifras diferentes, la magnitud en la que se encuadran permiten asegurar que se alejan entre 18 y 20 veces de la prevalencia estimada de HpoT para población general en España que se presenta en el estudio de Morant y cols.<sup>85</sup> entre el 0,32% y el 0,43% -en realidad, de 3,19 á 4,33 casos por cada 1000 habitantes conforme a los métodos para el cálculo de utilización de la levotiroxina sódica como tratamiento según la Dosis Diaria Definida (DDD)-. Ciertamente se recurre a datos de estudios epidemiológicos de 1996 y 1999, pero no existen registros globales adecuados en la actualidad, siendo posible como mucho consultar datos farmacológicos sólo para algunas provincias o regiones de manera aislada, sin continuidad en el tiempo y sin un

análisis pormenorizado de los distintos factores que provocan variabilidad según áreas en los valores que se obtienen -como sí que se hace en el exhaustivo trabajo previamente citado-.

Ante una prevalencia de hipotiroidismo en síndrome de apneas-hipopneas del sueño para género femenino entre el 16,2% y el 18,4% frente al 2,7% y el 3,3% para género masculino, los resultados de la presente tesis permiten asegurar que la frecuencia con la que se da esta concomitancia en mujeres es hasta 6 veces mayor que para los hombres [véase Tabla 11]. Se observa la misma tendencia de más alta frecuencia de HpoT en SAHS para mujeres al comparar la cohorte femenina de Miller y cols.<sup>94</sup> (EE.UU.) con un 9,3% (♀) frente a las series masculinas de Lin y cols.<sup>87</sup> y Winkelman y cols.<sup>92</sup> con un 3,1% (♂) y un 2,9% (♂), respectivamente (en Taiwan y EE.UU.). Pero las cifras de esta tesis incluso se aproximan más a las de los estudios llevados a cabo por BaHamman y cols.<sup>95</sup> de publicación reciente sobre población saudí, en los que con un 3,6% (♂) y un 20,6% (♀) se obtiene una proporción hombre/mujer de 1 : 5,7.

La variación de la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con SAHS conforme al grupo etario sigue una clara tendencia a aumentar con la edad, aunque se observan incrementos dispares al comparar entre sí las muestras poblacionales de los dos centros analizados que son mucho mayores para el Hospital General de Tomelloso que para el Hospital General Universitario de Alicante [véase Tabla 12]. Las diferencias en la prevalencia de HpoT en SAHS según la edad no se han estudiado previamente y no hay otros datos en los artículos científicos disponibles con los que poder comparar, pero se puede estimar que no alcanzan mayor magnitud que la de los cambios en función del género.

## **7.5.- DE LA SEVERIDAD DEL SAHS EN PACIENTES CON HIPOTIRODISMO CONCOMITANTE**

Al analizar la gravedad del síndrome de apneas-hipopneas del sueño conforme al nivel del IAH -técnica validada y ampliamente indicada por las distintas normativas- no se alcanza significación en las diferencias entre aquellos pacientes con HpoT concomitante o sin él [véase Tabla 13].

Sin embargo, analizando la severidad del SAHS atendiendo al índice oximétrico CT90 sí que se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en la muestra poblacional de mayor tamaño (la del Hosp. Gral. Univers. de Alicante), con porcentajes globales de tiempo de sueño con saturación de O<sub>2</sub> en sangre periférica por debajo del 90% que llegan al 16,3% en pacientes con hipotiroidismo frente al 9,4% en aquellos sin datos de hipofunción tiroidea [Tabla 13].

Dado el aumento de riesgo cardiovascular asociado a la hipoxia crónica conforme a la evidencia científica procedente del Sleep Heart Health Study,<sup>6</sup> y dada la situación de que la incidencia de muerte (HR) por cáncer aumenta en los sujetos con SAHS con mayor intensidad en las desaturaciones nocturnas,<sup>111</sup> los resultados de la presente tesis permiten plantear con solidez la posibilidad nunca antes descrita de que el hipotiroidismo sea un factor de riesgo sobreañadido para aquellos pacientes con diagnóstico establecido de síndrome de apneas-hipopneas del sueño, en lugar de un factor etiológico o un factor coadyuvante para el desarrollo de la enfermedad.

Un análisis más detallado de la severidad del SAHS de acuerdo a los valores de CT90 segmentando en función del género y grupo etario [Tabla 14]

muestra que las cifras de este índice oximétrico son más elevadas en todos los subgrupos de enfermos que presentan concomitancia con hipotiroidismo al evaluar los datos del centro que aporta mayor número de individuos (HGUA), alcanzándose significación estadística en varones, especialmente en sujetos de 65 o más años de edad en los que la intensidad de la hipoxia es llamativamente elevada: CT90 = 46,6% ( $\sigma \geq 65$  ã con HpoT) frente a CT90 = 14,1% ( $\sigma \geq 65$  ã sin HpoT), con un valor de  $p = 0,032$ . El incremento de riesgo cardiovascular y de morbi-mortalidad asociada al cáncer en este tipo de pacientes nunca podría ser detectado atendiendo tan sólo a la escala de gravedad según IAH o IAR. Una situación de hipoxia tan importante obliga a que tras instaurar tratamiento con CPAP durante 3 meses se proceda una titulación meticulosa en la que se preste particular atención al posible requerimiento de oxígeno suplementario en caso de que el CT90 continúe siendo superior al 30%.<sup>2, 143</sup>

## **7.6.- LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO**

Dado que al elaborar los criterios de inclusión aplicados en esta tesis se adaptan los “criterios de Chicago”<sup>5</sup> para la investigación sobre población española, se asume que no se selecciona la totalidad de los pacientes a los que se diagnostica finalmente de SAHS en las consultas de atención especializada del HGUA y del HGT en los periodos de tiempo estudiados, puesto que no se trata de parámetros que obligatoriamente vayan a manifestarse. A modo de ejemplo, en aquellos casos en los que se atestigua apnea del sueño en rango de gravedad que hace indicado su tratamiento ( $IAH \geq 30$ ) puede establecerse el diagnóstico sindrómico si existen antecedentes de patología cardiovascular relevantes (arritmias, ictus, etc.) incluso ante muy escasa o atípica expresión sintomatológica.

Otra limitación que presenta esta tesis es la mayor complejidad en el manejo algebraico de las cifras al expresarse los resultados como mediana y rango intercuartílico en lugar de emplear media y desviación estándar, que es más habitual en investigación médica porque se suele asumir que los parámetros antropométricos y biológicos tienden a seguir una distribución normal conforme a la creencia extendida de que ésta es un modelo matemático genuino de la realidad -especialmente a partir de cierto tamaño muestral y cuando no se pueden esperar valores menores de cero en las variables-. Todo ello puede afectar a la comparabilidad entre estudios, pero para ser rigurosos dentro de un marco estadístico sólido se ha de tener en cuenta que tras las pruebas de Kolmogorov-Smirnov sobre las potentes muestras de gran número de individuos de este trabajo se descarta que sea probable la mencionada distribución normal para la mayor parte de las variables, obligando consecuentemente a recurrir a tests no paramétricos -que son más exigentes para la inferencia de resultados, en realidad-. Debería plantearse una reflexión acerca de si no se renuncia en demasiados casos al máximo rigor matemático para lograr un fácil cálculo de regresión lineal ante el deseo de emitir predicciones rápidamente.

### **7.7.- IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE LOS RESULTADOS**

El estudio pormenorizado de las características clínicas que diferencian la expresión del SAHS entre géneros y conforme aumenta la edad aporta evidencia científica que permite establecer perfiles más concretos de pacientes ante la necesidad de conocer el mejor modo de tomar decisiones útiles para el manejo de los casos que no se acomodan con exactitud en las directrices generales recogidas por las guías y normativas vigentes -tales como determinar la actitud frente a individuos con bajo riesgo “pre-test” en los que se evidencia mediante

PR un IAR de 5 á 14,9 y se encuadran de manera provisional en el nivel de gravedad leve en caso de no disponer de acceso a PSG en un lapso de tiempo prudente-.

La caída de la saturación de oxígeno en sangre periférica por debajo del 90% es un factor de riesgo cardiovascular pero no es un elemento específico del SAHS, aunque dada la correlación lineal que existe entre el porcentaje acumulado de tiempo de sueño transcurrido en esta situación con el nivel de gravedad del síndrome conforme al valor alcanzado por el IAH o IAR, puede considerarse que el CT90 es un parámetro sensible para informar de la severidad de la enfermedad. De modo análogo a como se valora la fiebre ante un cuadro infeccioso adecuadamente diagnosticado, que permite hacerse una idea clara de la mejoría o empeoramiento de los pacientes, es probable que el registro con cierta frecuencia del CT90 sea valioso para el seguimiento estrecho de la apnea del sueño y para evaluar la eficacia de los tratamientos. Los requerimientos técnicos y tecnológicos para la determinación del CT90 son considerablemente más sencillos que los necesarios para determinar los índices de eventos respiratorios patológicos durante el sueño, pero no hay en la actualidad ningún dispositivo diseñado para integrar los registros de forma autónoma y aportar éste índice porcentual sin tener que recurrir al volcado de datos en una computadora y a la interpretación de los mismos por un especialista -bien sea en el contexto de un laboratorio de sueño o bien mediante telemetría desde domicilio-. Si se profundizase en esta línea de investigación y se confirmara la utilidad del CT90 para informar de la evolución del SAHS, podría disponerse de una herramienta de seguimiento altamente costo-efectiva con aparatos del tipo pulsioxímetro muy poco más desarrollados que los que ahora se comercializan.

Previamente a la presente tesis nunca antes se ha investigado sobre

poblaciones españolas la prevalencia del hipotiroidismo entre sujetos con diagnóstico en firme del síndrome de apneas-hipopneas del sueño así que, siendo motivo de controversia el papel que cada una de estas enfermedades juega con respecto a la otra, ni siquiera se conocía hasta este momento la magnitud real con que la concomitancia puede observarse en una consulta especializada de Neumología. Y mucho menos se podían presentar perfiles de pacientes que fueran aplicables en la práctica clínica diaria, contemplando matices como que fuese más frecuente entre mujeres pero probablemente se asocie con mayores cifras de morbi-mortalidad cuando se da en hombres.

Finalmente, dado que aún no se ha establecido por convenio ningún rango estandarizado de niveles de severidad del SAHS empleando alguno de los índices oximétricos -bien sea CT90, ODI3, ODI4,  $\Delta$  Index, etc.-, los resultados de este trabajo han de servir para insistir en la necesidad de revisar el consenso acerca de qué elementos son relevantes a la hora de determinar la gravedad de la enfermedad y superar la clasificación actual basada fundamentalmente en los valores de IAH o IAR, ya que estos últimos índices polisomnográficos no aportan apenas información acerca de la intensidad de la hipoxia crónica intermitente inherente a la apnea del sueño.



Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## Capítulo 8

**CONCLUSIONES**

**1.-** La prevalencia de **excesiva somnolencia diurna (ESD)** en enfermos con SAHS, tomando como rango patológico puntuaciones de 12 á 24 en la ESS, se sitúa entre el 56,6% y el 72,7% con grandes diferencias entre las muestras estudiadas. En pacientes menores de 65 años, este síntoma se registra con mayor frecuencia en los hombres respecto a las mujeres. En la serie más amplia, se constata que conforme aumenta la edad la prevalencia de ESD disminuye.

**2.-** La prevalencia de las **pausas observadas** en sujetos con SAHS se establece entre el 81,1% y el 81,6%. Los allegados de pacientes de sexo masculino relatan con mayor frecuencia la observación de pausas respiratorias durante el sueño que los de pacientes de sexo femenino. En la muestra poblacional de mayor tamaño, se evidencia que el registro de pausas observadas disminuye conforme la edad de los pacientes aumenta.

**3.-** La prevalencia de **despertares nocturnos** en pacientes con SAHS se encuentra entre el 40% y el 45,3% con diferencias significativas entre las muestras estudiadas. Se puede aseverar que es mayor en mujeres que en hombres al analizar los resultados de la muestra más grande. Se contempla cierta tendencia al aumento de la frecuencia del síntoma conforme avanza la edad, pero sin suficiente evidencia.

4.- La prevalencia de la sensación de **sueño no reparador** en enfermos con SAHS se sitúa entre el 37,7% y el 46,1% con diferencias significativas entre las muestras estudiadas. Es notablemente mayor para el género femenino que para el masculino. El registro de esta queja se incrementa aún más en mujeres de edad avanzada.

5.- La prevalencia con que se refiere **cansancio o fatiga diurna** en sujetos con SAHS se observa entre el 45,7% y el 48,2%. Se establece con clara significación estadística un gran aumento de esta frecuencia en grupos de pacientes de 65 o más años de edad. Las cifras respecto a los cambios en la prevalencia según el género son discordantes de unas muestras poblacionales a otras.

6.- La prevalencia de quejas acerca de **dificultad para la concentración** en pacientes con SAHS se encuentra entre el 35,9% y el 39,8%. Se constatan importantes diferencias por género, siendo mayores las cifras registradas para hombres que para mujeres. No es posible determinar una tendencia uniforme en la variación de la frecuencia de este síntoma según el grupo etario en el que se encuadran los pacientes.

7.- Existe una **correlación lineal positiva** estadísticamente significativa entre el índice oximétrico **CT90** y los índices de eventos patológicos respiratorios **IAH o IAR** conforme a un coeficiente de correlación de hasta  $\rho = 0,58$ . Con ello se demuestra que dicho índice CT90 tiene potencia suficiente (entre moderada y fuerte) como para ser considerado un marcador complementario que aporte información acerca de la severidad en los enfermos con síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

**8.-** La prevalencia de **hipotiroidismo en concomitancia con SAHS en el momento del diagnóstico de este síndrome** se encuentra entre el 6,2% y el 7,9%, con una proporción hombre/mujer de 1 : 6. Ello supone una frecuencia de 18 á 20 veces mayor que la prevalencia estimada de HpoT para población general en España (que se sitúa entre un 0,32% y un 0,43%).

**9.-** La **severidad del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en pacientes con hipofunción tiroidea concomitante** puede ser más elevada que la indicada por el nivel de gravedad estándar fundamentado en los valores de IAH o IAR ya que experimentan mayor intensidad en los episodios de hipoxia crónica intermitente que puede constatarse mediante el registro del CT90. El hipotiroidismo debería de ser considerado como un factor de riesgo sobreañadido para eventos cardiovasculares adversos y morbi-mortalidad por cáncer en contexto de SAHS.

**10.-** Se ha de establecer un consenso acerca de cómo mejorar la estadificación de la gravedad del SAHS para determinar concretamente cómo complementar la información aportada por el IAH o IAR con los datos de los índices oximétricos que se obtienen durante el estudio de sueño.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## RESUMEN

**Introducción.-** El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es una enfermedad de gran prevalencia en España (del 3% al 6% de la población) que conlleva una elevada morbi-mortalidad. Las manifestaciones clínicas del síndrome difieren según el sexo del paciente y la etapa de la vida en la que se encuentre, pero sus particularidades en mujeres y personas de edad avanzada no están aún suficientemente caracterizadas. A pesar de que existe evidencia acerca de un aumento de riesgo cardiovascular asociado a la hipoxia crónica intermitente que experimentan los pacientes con SAHS, su gravedad se determina en base al IAH o IAR, y no está establecido en qué medida se ha de ponderar la intensidad y duración de las desaturaciones durante el sueño. Resulta llamativo en la práctica clínica diaria que la presencia conjunta de hipofunción tiroidea y SAHS es más frecuente que lo publicado en diversos trabajos, suponiendo ambas entidades dos situaciones en las que se ve alterado el manejo que el cuerpo humano hace del oxígeno, con muy escaso conocimiento de la interacción mutua sobre la salud del paciente.

**Objetivos.-** Sobre muestras poblacionales de dos centros hospitalarios en distintas áreas sanitarias, y en el momento de llevar a cabo el estudio inicial del SAHS: 1) Determinar la prevalencia de los síntomas contemplados en los “criterios de Chicago” en pacientes a los que se les confirmaría la enfermedad mediante los mismos, analizando diferencias en función del género o de edad avanzada. 2) Analizar en qué medida el valor del índice oximétrico CT90 se correlaciona de forma lineal con el valor del IAH o IAR antes de instaurar tratamiento para la enfermedad, según el género y el rango de edad de los

individuos. 3) Determinar la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes que cumplen criterios de SAHS. 4) Valorar si existen diferencias en la severidad del SAHS determinada tanto por el IAH o IAR como por el CT90 entre pacientes que presentan concomitancia con hipotiroidismo y aquellos sin datos de hipofunción tiroidea.

**Métodos.-** Se trata de un estudio transversal con carácter tanto descriptivo como analítico en el que se revisan los historiales de los pacientes remitidos a dos consultas especializadas en centros hospitalarios diferentes: Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), durante el periodo de enero de 1998 a diciembre de 2008; y Servicio de Neumología del Hospital General Tomelloso (HGT), recogiendo datos entre mayo de 2011 y julio de 2013.

**Resultados.-** La prevalencia para la excesiva somnolencia diurna (ESD), tomando como rango patológico puntuaciones de 12 a 24 en la ESS, se sitúa entre el 56,6% y el 72,7%; para las pausas observadas se establece entre el 81,1% y el 81,6%; para los despertares nocturnos se encuentra entre el 40% y el 45,3%; para la sensación de sueño no reparador se sitúa entre el 37,7% y el 46,1%; para el cansancio o fatiga se establece entre el 45,7% y el 48,2%; para la dificultad en la concentración se encuentra entre el 35,9% y el 39,8%. Existe una correlación lineal positiva con significación estadística ( $p < 0,001$ ) entre el CT90 y los índices IAH o IAR conforme a un coeficiente de correlación "rho" de Spearman de hasta  $\rho = 0,58$  que se corresponde con una potencia de asociación moderada o fuerte. La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes que cumplen criterios de SAHS va del 6,2% (HGUA) al 7,9% (HGT) sin diferencias estadísticamente significativas entre las muestras ( $p = 0,175$ ). La severidad de la hipoxia en la subpoblación de pacientes SAHS con hipotiroidismo concomitante atendiendo al CT90 alcanza

valores de 16,3% (HGUA) y de 17,9% (HGT), más altos que para pacientes sin datos de hipofunción tiroidea con CT90 de 9,4% (HGUA) y de 14% (HGT).

**Conclusiones.-** Frente a la tendencia que se aprecia para la ESD y las pausas observadas que son más frecuentes en varones y en sujetos de menos de 65 años, la tendencia es contraria para los despertares nocturnos y la sensación de sueño no reparador que son más frecuentes en mujeres y en individuos de 65 o más años de edad. También es más frecuente en pacientes con SAHS de edad más avanzada el cansancio diurno, pero sin cambios reseñables respecto al género. En cuanto a la dificultad para la concentración, es una queja más registrada en hombres, sin diferencias al respecto del grupo etario. El hipotiroidismo en contexto de SAHS se presenta con una prevalencia 20 veces mayor que en población general, y debería ser considerado como un factor de riesgo sobreañadido para eventos cardiovasculares adversos y morbi-mortalidad por cáncer ante mayor intensidad de la hipoxia nocturna intermitente inherente a la apnea del sueño. Se ha de establecer por consenso cómo mejorar la estadificación de la gravedad del SAHS complementando con los índices oximétricos la información aportada por el IAH o IAR.

Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). Chicago; 2014. ISBN: 978-0991543410.
2. Lloberes P (coord.), Grupo Español de Sueño (GES). Normativa sobre Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. 1ª ed. Sociedad Española Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Editorial Respira; Barcelona; 2010. ISBN: 84-7989-152-1.
3. Durán-Cantolla J (coord.), Grupo Español de Sueño (GES). Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. Arch Bronconeumol. 2005; 41(4):3-110.
4. Jurado-Gámez B, et al. Accidentes laborales, absentismo y productividad en pacientes con apneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2015; 51(5):213-218.
5. 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; 22:667-89.
6. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM, Wahl PW. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. Sleep 1997; 20(12): 1077-1085.
7. Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (Hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. Rev Neurol 1965; 112:568-579.
8. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med. 1976 Jan; 27:465-84.
9. Kurtz D, Krieger J. Respiratory arrest during sleep. Facts and hypotheses. Rev Neurol. 1978; 134(1):11-22.
10. 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.

11. Lugaresi E. Snoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1975 Jul; 39(1):59-64.
12. Lugaresi E, Cirignotta F, Gerardi R, Montgana P. Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snorers disease. En: Guilleminault C, Partinen M ed. *Obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment*. New York: Raven Press 1990; 25-36.
13. Soohs R, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome or abnormal upper airway resistance during sleep. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7:83-92.
14. 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 Apr 29; 328(17):1230-5.
15. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, revised : Diagnostic and coding manual*. Chicago, Illinois; 2001. ISBN: 0-9657220-1-5. Disponible en: <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf> [Link activo a 19/julio/2016].
16. American Academy of Sleep Medicine: *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed*. Westchester, 2005. ISBN: 978-0965722025.
17. Marín JM, Arán X, Barbé F, Biurrun O, Fiz JA, Jiménez A, et al. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Recomendaciones SEPAR número 14. Barcelona: Doyma S.A.; 1993.
18. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990 Aug 4; 336(8710):261-4.
19. Barbé F, Amilibia J, Capote F, Durán J, Mangado NG, Jiménez A, Marín JM, Masa F, Montserrat JM, Terán J. Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe de Consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño. *Arch Bronconeumol*. 1995 Nov; 31(9):460-2. En: <http://www.archbronconeumol.org/es/pdf/S0300289615308668/S300/> [Link activo a 19/julio/2016].
20. American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association. Statement on health outcomes research in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan; 157(1):335-41.
21. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol*. 1998; 34:204-6.

22. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA Jr, Fayle RW, Troell RJ, Iber C; Clinical Practice Review Committee. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep*. 2001 Jun 15; 24(4):469-70.
23. Rosenberg RS. Technical Corner: The evolving definition of hypopnea: Desaturations, arousals, both or either? *A2Zzz*. 2012; 22(1):26-27.
24. Iber C, Meoli A, Coleman J, Casey K, Clark R, Fayle R, Rosen C, Troell R; Clinical Practice Review Committee, American Academy of Sleep Medicine. Definitions of respiratory events in sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2002 Sep; 3(5):451; author reply 453.
25. Leuza E, Urquiza R. Manual SEPAR de Procedimientos. Módulo 1. Procedimientos de patología respiratoria del sueño y ventilación mecánica no invasiva. LUZÁN 5 SA Editores; Madrid; 2002; p. 18-32. ISBN: 84-7989-153-X.
26. Stepnowsky CJ, Palau JJ, Zamora T, Ancoli-Israel S, Loredó JS. Fatigue in sleep apnea: the role of depressive symptoms and self-reported sleep quality. *Sleep Med*. 2011 Oct; 12(9):832-7.
27. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007. Library of the Congress Control Number: 0-9657220-4-X.
28. Badr MS. Essentials of Sleep Medicine. Springer Science+Business Media, LLC. 2012. ISBN: 978-1-60761-734-1. e-ISBN: 978-1-60761-735-8.
29. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. for the American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events—deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8:597–619.
30. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Ferguson K, Fitzpatrick M, George C, Hanly P, Hill F, Kimoff J, Kryger M, Morrison D, Series F, Tsai W; CTS Sleep Disordered Breathing Committee. Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J*. 2006 Oct; 13(7):387-92.
31. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8:1161-78.

32. Esteller E. Anatomía de las vías aéreas superiores. Mecanismos de producción del SAHS. *Vigilia-Sueño* 1995; 7: 32-24.
33. Mahamed S, Mitchell GS. Is there a link between intermittent hypoxia-induced respiratory plasticity and obstructive sleep apnoea. *Experimental Physiology*. 2007; 92:27-37.
34. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea to hypertension. *Experimental Physiology* 2007; 92:21-6.
35. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005 Oct 25; 112(17):2660-7.
36. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15; 9(10):1003-12.
37. Harsch IA. Metabolic disturbances in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Review* 2007; 16: 196-202.
38. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1; 165(9):1217-39. Review.
39. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 Aug; 7(8): 1311–1322. Review.
40. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr, et al. ; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(3):263-276.
41. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jun; 86(6):549-54; quiz 554-5.
42. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(1):144–8.

43. 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(3 Pt 1):608–13.
44. Ip MSM, Lam B, Lauder IJ, Tsang KWT, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001; 119(1):62–9.
45. Ip MSM, Lam B, Tang LCH, Lauder 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.
46. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, 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.
47. Reddy EV, Kadiravan T, Mishra HK, Sreenivas V, Handa KK, Sinha S, Sharma SK. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study *Sleep Med*. 2009 Sep; 10(8):913-8.
48. Parthasarathy S, Vitiello MV. 2011 NIH Sleep Disorders Research Plan: a rising tide that lifts all boats. *J Clin Sleep Med*. 2012 Feb 15; 8(1):7-8.
49. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
50. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea: A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(5):1459–65.
51. Quintana-Gallego E, Carmon-Bernal C, Capote F, et als. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004; 98; 984-9.
52. Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan S, Sood R, Hanson AC, Loehrer LL, Sood A. Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Gen Med*. 2007 Dec; 4(4):329-38.
53. Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minaritzoglou A, Alexandropoulou K, Roussos C, Kryger M. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2006 Aug; 7(5):424-30.

54. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 1; 167(9):1181-5.
55. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31:1071-8.
56. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep.* 2003 Mar 15; 26(2):163-8.
57. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2008 Mar; 3(1):37-46.
58. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med.* 2002 Sep; 3(5):401-4.
59. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep.* 1995; 18(6):425-32.
60. 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.
61. Martínez-García MA, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46(9):479-88.
62. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España a Corto Plazo 2013–2023. Notas de prensa, 22 de noviembre de 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np813.pdf/> [Link activo a 19/julio/2016].
63. Martínez-García MÁ, Amilibia J, Chiner E, Queipo C, Díaz de Atauri MJ, Carmona-Bernal C, Mayos M, García-Río F, Hernández Blasco L, Grau N, Mosteiro M, Durán-Cantolla J, González-Mangado N, Somoza M, Zamora E, Fernández-Jorge MÁ. Apnea del sueño en individuos de edad avanzada: Actividad asistencial (2002-2008). *Arch Bronconeumol.* 2010 Oct; 46(10):502-7.
64. Launois SH, Pépin JL, Lévy P. Sleep apnea in the elderly: a specific entity? *Sleep Med Rev* 2007; 11:87-97.

65. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154:279-89.
66. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004; 59(2):159–63.
67. 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.
68. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martín LF, Kales A. Obesity without apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1333-7.
69. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995 Oct; 96(4):1897-90.
70. Weiss JW, Liu MDY, Huang J. Physiological basis for causal relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. *Experimental Physiology.* 2007; 92: 21-6.
71. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. 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 Apr 23; 167(8):757-64.
72. Muñoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37:2317-21.
73. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD .Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 1; 172(11):1447-51.
74. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 1 ;169(3):361-6.
75. Pankow W, Lies A, Lohmann FW. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28; 343(13):966; author reply 967.
76. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289:2560-72.

77. Hu FB, Willett WC, Colditz GA et al. Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol.* 1999; 150:806–816.
78. D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, et al. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *BMJ* 1990; 300:1557-8.
79. Punjabi NM, Newman A, Young T, Resnick HE, Sanders M. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 117:1150-1155.
80. Executive summary and executive report: Report of the National Commission on Sleep Disorders Research. Submitted to the United States Congress and to the Secretary, U.S. Department of Health and Human Services, January, 1993.
81. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 May 27; 107(20):2589-94.
82. Misiolek M, Marek B, Namyslowski G, Scierski W, Zwirska-Korczala K, Kazmierczak-Zagorska Z, Kajdaniuk D, Misiolek H. Sleep apnea syndrome and snoring in patients with hypothyroidism with relation to overweight. *J Physiol Pharmacol.* 2007 Mar; 58 Suppl 1:77-85.
83. Corrales Hernández JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofré Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T, Pérez Corral B, Tortosa Henzi F (coord.). Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. Documentos de del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Endocrinología sobre disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(1):44-52.
84. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec; 18(6):988-1028.
85. Morant C, Criado-Álvarez JJ, García-Pina R, Pérez B. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en España a partir del consumo de hormonas tiroideas (1996-1999). *Rev Esp Salud Pública.* 2001; 75(4):337-344.
86. Rhee SS, Pearce EN. The Endocrine System and the Heart: A Review. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Mar; 64(3):220-31.

87. Lin CC, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest*. 1992 Dec; 102(6):1663-7.
88. Hira HS, Sibal L. Sleep apnea syndrome among patients with hypothyroidism. *J Assoc Physicians India*. 1999 Jun; 47(6):615-8.
89. Martínez García MA, Durán-Cantolla J. Apnea del sueño en Atención Primaria. Puntos clave. Editado por RESPIRA-Fundación Española del Pulmón-SEPAR; Barcelona; 2009. ISBN 978-84-936373-6-1.
90. Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J, Hert R, Sandblom RE, Psaty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov; 158(5 Pt 1):1379-83.
91. García-Salmones M, Ramos A, Linares MJ, Steen B, Izquierdo M, Higes H. Utilidad del estudio de función tiroidea en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:72.
92. Winkelman JW, Goldman H, Piscatelli N, Lukas SE, Dorsey CM, Cunningham S. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? *Sleep*. 1996 Dec; 19(10):790-3.
93. Skjodt NM, Atkar R, Easton PA. Screening for hypothyroidism in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug; 160(2):732-5.
94. Miller CM, Husain AM. Should women with obstructive sleep apnea syndrome be screened for hypothyroidism? *Sleep Breath*. 2003 Dec; 7(4):185-8.
95. Bahammam SA, Sharif MM, Jammah AA, Bahammam AS. Prevalence of thyroid disease in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2011 Nov; 105(11):1755-60.
96. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228-38.
97. Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol*. 2000 Jun; 53(6):623-9.
98. Robinson RW, White DP, Zwillich CW. Moderate alcohol ingestion increases upper airway resistance in normal subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Dec; 132(6):1238-41.

99. Scrina L, Broudy M, Nay KN, et al. Increased severity of obstructive sleep apnea alter bedtime alcohol ingestion: diagnosis potencial and proponed mechanism of action. *Sleep*. 1982; 5: 318-28.
100. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med*. 1981 Aug; 71(2):240-5.
101. Wetter D, Young T, Bidwall T et al. Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 2219-24.
102. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, Quan SF; Sleep Heart Health Study Research Group. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1; 154(1):50-9.
103. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:235-40.
104. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1590-5.
105. Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122:1122-7.
106. Prachartam N, Hans MG, Strhol KP, et al. Upright and supine cephalometric evaluation of obstructive sleep apnea syndrome and snoring subjects. *Angle Orthod*. 1994; 64:63-73.
107. Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D, Alder G. A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep*. 1991; 14:546-52.
108. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb; 99(2):S757-62.
109. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleepdisordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6:e1000132.
110. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, Canal JM, Durán-Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):36-41.

111. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 May; 186: 190–194.
112. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, Gonzalez M, Campo Fd, Gallego I, Marin JM, Barbe F, Montserrat JM, Farre R; Spanish Sleep Network. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jan 1; 187(1):99-105.
113. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Almendros I, Farré Rd. Relación entre apnea del sueño y cáncer. *Arch Bronconeumol.*2015; 51:456-61.
114. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jan 1; 173(1):7-15.
115. Nena E, Steiropoulos P, Constantinidis TC, Perantoni E, Tsara V. Work productivity in obstructive sleep apnea patients. *J Occup Environ Med.* 2010 Jun; 52(6):622-5.
116. Dyken ME, Im KB. Obstructive sleep apnea and stroke. *Chest.* 2009 Dec; 136(6):1668-77.
117. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010 Jul 27; 122(4):352-60.
118. Centers for Medicare & Medicaid Services. 14 Dec 2007. Proposed Decision Memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA). (CAG-00093R2). 14 July 2008. Disponible en: [https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-proposed-decision-memo.aspx?NCAId=204&TAId=50&ver=24&NcaName=Continuous+Positive+Airway+Pressure+\(CPAP\)+Therapy+for+Obstructive+Sleep+Apnea+\(OSA\)&bc=AAAAAAAAAaAAAA%3D%3D&](https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-proposed-decision-memo.aspx?NCAId=204&TAId=50&ver=24&NcaName=Continuous+Positive+Airway+Pressure+(CPAP)+Therapy+for+Obstructive+Sleep+Apnea+(OSA)&bc=AAAAAAAAAaAAAA%3D%3D&) [Link activo a 19/julio/2016].
119. Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ; Sleep Heart Health Study Group. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2004 Mar 15; 27(2):305-11.
120. 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 disorder questionnaire. *Sleep* 2007; 30 (3): 312-9).

121. 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 Mar; 28(3):309-14.
122. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Feb; 5(2):87-96.
123. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Drummond SP. Obstructive sleep apnea and age: a double insult to brain function? *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1; 182(3):413-9.
124. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 22; 162(8):893-900.
125. Martínez-García MÁ, Chiner E, Hernández L, Cortes JP, Catalán P, Ponce S, Diaz J, Pastor E, Vigil L, Carmona C, Montserrat JM, Aizpuru F, Lloberes P, Mayos M, Selma MJ, Cifuentes JF, Muñoz A; Spanish Sleep Network. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2015 Jul; 46(1):142-51.
126. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkilä K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*. 1985 Apr 20; 1(8434):893-6.
127. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jan 3; 294(6563):16-9.
128. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993; 103:30-6.
129. Izquierdo-Vicario Y, Ramos-Platón MJ, Conesa-Peraleja D, Lozano-Parra AB, Espinar-Sierra J. Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. *Sleep*. 1997 Aug; 20(8):676-7.
130. Chiner E, Arriero J.M, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño. *Arch Bronconeumol*. 1999; 35:422-7.
131. Rechtschaffen A, Kales AA, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Government Printing Office (NIH Publication No. 204); Washington, DC: 1968.

132. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992; 339:347-50.
133. Biernacka H, Douglas NJ. Evaluation of a computerised polysomnography system. *Thorax*. 1993 Mar; 48(3):280-3.
134. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005 Apr; 28(4):499-521. Review.
135. Puente L (coordinador), Comité Editorial SEPAR. Módulo 1 del Manual SEPAR de Procedimientos. LUZÁN 5 SA; Madrid; 2002. ISBN 84-7989-153-X.
136. Kulkas A, Tiihonen P, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J. Novel parameters indicate significant differences in severity of obstructive sleep apnea with patients having similar apnea-hypopnea index. *Med Biol Eng Comput*. 2013 Jun; 51(6):697-708.
137. Bostanci A, Turhan M, Bozkurt S. Factors influencing sleep time with oxygen saturation below 90% in sleep-disordered breathing. *Laryngoscope*. 2015; 125(4):1008–12.
138. Mediano O, Barceló A, de la Peña M, Gozal D, Agustí A, Barbé F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2007; 30(1):110–3.
139. Wu MN, Lai CL, Liu CK, Liou LM, Yen CW, Chen SC, Hsieh CF, Hsieh SW, Lin FC, Hsu CY. More severe hypoxemia is associated with better subjective sleep quality in obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2015 Oct 12; 15:117.
140. Gyulay S, Olson LG, Hensley MJ, King MT, Allen KM, Saunders NA. A comparison of clinical assessment and home oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Jan; 147(1):50-3.
141. Chiner E, Signes-Costa J, Arriero JM, Marco J, Fuentes I, Sergado A. Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnoea hypopnoea syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies? *Thorax*. 1999 Nov; 54(11):968-71.

142. Chiner E (coord.), Giner J (coord.). Manual SEPAR de Procedimientos, Módulo 29, Sistemas de oxigenación. 1ª ed. Sociedad Española Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Editorial Respira; Barcelona; 2014. ISBN 978-84-941669-6-9.
143. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, Aprill M, Zielinski J, Würtemberger G. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J.* 1992 Mar; 5(3):301-7.
144. Li Q, Jin XJ. Correlations between the duration and frequency of sleep apnea episode and hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2009; 44(10):825–30.
145. Zhang XB, Zen HQ, Lin QC, Chen GP, Chen LD, Chen H. TST, as a polysomnographic variable, is superior to the apnea hypopnea index for evaluating intermittent hypoxia in severe obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271(10):2745–50.
146. Olson LG, Ambrogetti A, Gyulay SG. Prediction of sleep-disordered breathing by unattended overnight oximetry. *J Sleep Res.* 1999 Mar; 8(1):51-5.
147. Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, Draw A, Mador MJ, El-Solh A, Grant BJ. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. *Chest.* 2003 Nov;124(5):1694-701.
148. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15; 5(2):154-60.
149. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986 Feb 8; 1(8476):307-10.
150. Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA, Allen IE. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep.* 2000 Jun 15; 23(4):519-32.
151. Golpe R, Jiménez A, Carpizo R, Cifrián JM. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1999 Nov 1; 22(7):932-7.
152. Lavie P, Hever P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnea patients; multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149-57.

153. Kapur VK, Alfonso-Cristancho R. Just a good deal or truly a steal? Medical cost savings and the impact on the cost-effectiveness of treating sleep apnea. *Sleep*. 2009 Feb; 32(2):135-6.

154. Dolly FR, Block AJ. Effects of flurazepan on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med*. 1982; 73:239-43.

155. Penzel T, Moller M, Becker HF, Knaack L, Peter JH. effect of sleep position and sleep stage on the collapsability of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep* 2001; 24: 90-5.

156. Sheerson J, Wright J. Lifestyle modification for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1): 002875.

157. Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, De Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM. Evidence of the effectiveness of Continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 159:495-501.

158. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003 Mar 4; 107(8):1129-34.

159. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19; (3):CD001106.

160. Campos-Rodriguez F, Queipo-Corona C, Carmona-Bernal C, Jurado-Gamez B, Cordero-Guevara J, Reyes-Nuñez N, Troncoso-Acevedo F, Abad-Fernandez A, Teran-Santos J, Caballero-Rodriguez J, Martin-Romero M, Encabo-Motiño A, Sacristan-Bou L, Navarro-Esteva J, Somoza-Gonzalez M, Masa JF, Sanchez-Quiroga MA, Jara-Chinarro B, Orosa-Bertol B, Martinez-Garcia MA; Spanish Sleep Network. Continuous Positive Airway Pressure Improves Quality of Life in Women with OSA. A Randomized-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15. [Epub ahead of print].

161. Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure. A large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:1218–24.

162. Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, Landsberg R, Vaidyanathan K, Caldarelli D. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaringol Head Neck Surg* 2000; 122:71-4.
163. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med.* 1988 Dec; 85(6):775-9.
164. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2010; 95(2):483-495.
165. Bratel T, Wennlund A, Carlström K. *Respir Med.* 1999 Jan; 93(1):1-7. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea.
166. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep.* 2001 Jun; 3(3):209-15.
167. Abad A, De Miguel Díez J, Jara B. Dispositivos intraorales en el tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Revisión. *Revista de Pat Resp de Neumomadrid* 2007; Vol 10. Num 1. 16-21.
168. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25; (1):CD004435. Review.
169. Riley R, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51:742-7.
170. Zhang J, Li Y, Cao X, Xian J, Tan J, Dong J, et al. The combination of anatomy and physiology in predicting the outcomes of velopharyngeal surgery. *Laryngoscope.* 2014; 124(7):1718-23.
171. Montserrat JM, Chiner E, León A, Luque R, Maimó A, Maldonado JA. Organización asistencial, coordinación y gestión de las unidades de sueño. Relaciones con primaria y escalones asistenciales. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38 Supl 3:46-52.
172. Portal web del Hospital General Universitari d'Alacant. Disponible en: <http://alicante.san.gva.es/portada> [Link activo a 19/julio/2016].

173. Departamento de Salud Alicante-Hospital General. El Departamento al Día. Boletín Nº4. Edita: Gabinete de Comunicación y Prensa del Departamento de Salud Alicante-Hospital General; noviembre-diciembre de 2011. Disponible en: [https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwioqY\\_jrKnJAhVIUhQKHQAhAFoQFggIMAA&url=http%3A%2F%2Falicante.san.gva.es%2Fdocuments%2F4360383%2F4911973%2FREVISTA%2BN4.pdf&usg=AFQjCNFBuaCsloV2oW6Of-C7o7dLVODmBg&cad=rja](https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwioqY_jrKnJAhVIUhQKHQAhAFoQFggIMAA&url=http%3A%2F%2Falicante.san.gva.es%2Fdocuments%2F4360383%2F4911973%2FREVISTA%2BN4.pdf&usg=AFQjCNFBuaCsloV2oW6Of-C7o7dLVODmBg&cad=rja) [Link activo a 19/julio/2016].
174. Portal web del Instituto Interuniversitario de Geografía. Sede de Alicante. Universidad de Alicante. Disponible en: <http://iig.ua.es/> [Link activo a 19/julio/2016].
175. Portal web del Hospital General de Tomelloso. Disponible en: <http://hgtomelloso.sescam.jccm.es/htom/cm/tomelloso> [Link activo a 19/julio/2016].
176. SESCAM. Plan funcional del Hospital de Tomelloso. 1ª ed. Grupo Ars XXI de Comunicación S.L; Barcelona; 2005. ISBN 8497510402, 9788497510400.
177. Servicio de Estadística de Castilla-La Mancha. Estadísticas por municipio. Disponible en: <http://www.ies.jccm.es/estadisticas/por-municipio/fichas-por-municipio/> [Link activo a 19/julio/2016].
178. Cobo E, Muñoz P, González JA. Bioestadística para no estadísticos. Bases para interpretar artículos científicos. Elsevier Doyma / Masson. Barcelona; 2007. ISBN 978-84-458-1782-7.
179. Real Academia Española, Asociación de Academias de la Lengua Española. Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., Edición del Tricentenario. Espasa. 2014. ISBN 9788467041897.
180. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Sleep. 1992 Apr; 15(2):173-84.
181. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 5: guidelines for standard electrode position nomenclature. J Clin Neurophysiol. 2006 Apr; 23(2):107-10.
182. Candela A, Hernández L, Asensio S, Sánchez-Payá J, Vila J, Benito N, Romero S. Validación de un equipo de poligrafía respiratoria en el diagnóstico del sdme. de apneas durante el sueño. Arch Bronconeumol. 2005 Feb; 41(2):71-7.

183. Grover S, Bajwa I, Butchko AR, Jasko J, Vasko R. A comparison of traditional laboratory-based polysomnography and the Alice PDx portable monitoring device, and the usability of the Alice PDx. Koninklijke Philips Electronics N.V. (Editor); 2009. Disponible en: [http://www.healthcare.philips.com/pwc\\_hc/main/homehealth/sleep/alicepdx/PDF/alicepdx\\_White\\_Paper\\_20091027.pdf](http://www.healthcare.philips.com/pwc_hc/main/homehealth/sleep/alicepdx/PDF/alicepdx_White_Paper_20091027.pdf) [Link activo a 19/julio/2016].
184. Cubero JC, Grupo IDBIS (Intelligent Databases and Information Systems). Máster en Sistemas Inteligentes y Soft Computing, Módulo 1, Sesión 3. Inferencia Estadística. Modelos Paramétricos. Edita: Universidad de Granada; noviembre 2007. Disponible en: <http://elvex.ugr.es/idbis/dm/slides/jc/SPSS.pdf> [Link activo a 19/julio/2016].
185. Gonsalbes Soler V, Caballero Martínez F. Investigación Clínica en Atención Primaria. LUZÁN 5 SA Editores; Madrid; 2002. ISBN 84-7989-165-3.
186. Martínez Ortega RM, Tuya Pendás LC, Martínez Ortega M, Pérez Abreu A, Cánovas AM. El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman. Caracterización. Rev Haban Cienc Méd. Edita el Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H). 2009; 8(2). ISSN 1729-519X. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2009000200017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200017) [Link activo a 19/julio/2016].
187. Secretariado de la Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Edita World Medical Association, Inc; 5 de mayo de 2015. Disponible en: [http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage]) [Link activo a 19/julio/2016].
188. Álvarez-Sala Walther JL, Calle Rubio M, Fernández Sánchez-Alarcos JM, Martínez Cruz R, Rodríguez Hermosa JL. Apnea obstructiva del sueño. Inf Ter del Sist Nac Salud. 1999; 23(5):122-131.
189. Glasser M, Bailey N, McMillan A, Goff E, Morrell MJ. Sleep apnoea in older people. DOI: 10.1183/20734735.021910. Published 1 March 2011.
190. Unruh ML, Redline S, An MW, Buysse DJ, Nieto FJ, Yeh JL, Newman AB. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. J Am Geriatr Soc. 2008 Jul; 56(7):1218-27.



Prevalencia de síntomas que pueden emplearse como criterios diagnósticos de SAHS. Correlación lineal entre CT90 e IAH según género y edad. Prevalencia de hipotiroidismo en SAHS.

## ANEXO 1

**PREVALENCIA DE SÍNTOMAS QUE PUEDEN EMPLEARSE  
COMO CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SAHS EN PACIENTES  
CON Y SIN HIPOTIROIDISMO [Tabla A-1]**

	Hospital General Universitario de ALICANTE (HGUA)			Hospital General de TOMELLOSO (HGT)		
	<u>Con HpoT</u> ( n = 182 )	<u>Sin HpoT</u> ( n = 2755 )	Valor de p	<u>Con HpoT</u> ( n = 35 )	<u>Sin HpoT</u> ( n = 405 )	Valor de p
<b>ESD</b>	<b>55,5 %</b> ( n = 101 )	<b>56,7 %</b> ( n = 1561 )	p = 0,759	<b>71,4 %</b> ( n = 21 )	<b>72,8 %</b> ( n = 295 )	p = 0,857
<b>Pausas observadas</b>	<b>71,4 %</b> ( n = 130 )	<b>81,7 %</b> ( n = 2252 )	p = 0,001 *	<b>74,3 %</b> ( n = 26 )	<b>82,2 %</b> ( n = 333 )	p = 0,245
<b>Despertares</b>	<b>54,9 %</b> ( n = 100 )	<b>44,6 %</b> ( n = 1229 )	p = 0,007 *	<b>45,7 %</b> ( n = 16 )	<b>39,5 %</b> ( n = 160 )	p = 0,472
<b>Sueño no reparador</b>	<b>61 %</b> ( n = 111 )	<b>36,2 %</b> ( n = 996 )	p < 0,001 *	<b>68,6 %</b> ( n = 24 )	<b>44,2 %</b> ( n = 179 )	p = 0,006 *
<b>Cansancio o fatiga diurna</b>	<b>50,5 %</b> ( n = 92 )	<b>48,4 %</b> ( n = 1333 )	p = 0,571	<b>62,9 %</b> ( n = 22 )	<b>44,2 %</b> ( n = 179 )	p = 0,033 *
<b>Dificultad para la concentración</b>	<b>24,7 %</b> ( n = 45 )	<b>36,6 %</b> ( n = 1009 )	p = 0,001 *	<b>20 %</b> ( n = 7 )	<b>41,5 %</b> ( n = 168 )	p = 0,013 *

**Nota.-** Se trata de variables cualitativas y se expresan como el porcentaje sobre cada segmento muestral definido en función de la presencia o no de hipotiroidismo concomitante, además de con la frecuencia absoluta.

\*.- Existen diferencias estadísticamente significativas (se acepta la hipótesis alternativa del contraste).