

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO COMPARATIVO CASO CONTROL DE LOS CAMBIOS  
NOCTURNOS EN LA FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA, EVALUADA  
MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE APNEA DE SUEÑO, Y DE SUS MODIFICACIONES A  
LARGO PLAZO TRAS TRATAMIENTO CON CPAP**

**Memoria de Doctorado**

Esther Pastor Esplá

**Director de la tesis**

Dr. Eusebi Chiner i Vives

Sant Joan d'Alacant  
2017

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

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “Estudio comparativo caso control de los cambios nocturnos en la fuerza muscular respiratoria, evaluada mediante métodos no invasivos en pacientes con síndrome de apnea de sueño, y de sus modificaciones a largo plazo tras tratamiento con CPAP” presentado por Esther Pastor Esplá bajo la dirección del Dr. Eusebi Chiner Vives.

Lo que firma en Sant Joan d’Alacant, a 13 de Marzo de 2017

Prof. J. Fernández  
Director  
Dpt. 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

EUSEBI CHINER I VIVES,  
como director de Tesis Doctoral

## CERTIFICA:

Que el trabajo “Estudio comparativo caso control de los cambios nocturnos en la fuerza muscular respiratoria, evaluada mediante métodos no invasivos en pacientes con síndrome de apnea de sueño, y de sus modificaciones a largo plazo tras tratamiento con CPAP” realizado por Esther Pastor Esplá ha sido realizado bajo mi dirección y está en situación de ser defendido y leído como Tesis Doctoral a la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo a los efectos oportunos en Sant Joan d’Alacant, a 13 de Marzo de 2017

Dr. Eusebi Chiner i Vives  
Director  
Tesis Doctoral



**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



*A mi hijo Hugo...*

*A mis padres Vicente y Rosa María...*

*A mis hermanas Rosa María y Loreto y a mis sobrinos Vicente y María...*

*A mi jefe y director de tesis Eusebi Chiner...*

*A mis compañeros de Neumología del Hospital de Sant Joan d'Alacant:*

*Juan Manuel Arriero, Juan Marco, Jaime Signes, Elia Gómez, Cristina Senent,*

*Ana Camarasa y Jose N. Sancho...*

*A mis compañeras de residencia Ada Luz Andreu y Mónica Llombart...*

*A mis compañeras y amigas Ana Gutiérrez y Encarnación Barroso...*

# INDICE

## I. INTRODUCCIÓN

### 1. FISIOPATOLOGÍA RESPIRATORIA DURANTE EL SUEÑO

1.1 Estadios de sueño	11
1.2 Estructura del sueño normal y relación con la edad	13
1.3 Neuroanatomía del sueño	14
1.4 Sueño y respiración	15
1.4.1 Control de la respiración	16
1.4.2 Control de la respiración durante el sueño	17
1.5 Efectos del sueño en los distintos sistemas del organismo	18

### 2. TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

### 3. SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO (SAHS)

3.1 Introducción	22
3.2 Definición	22
3.3 SAHS y riesgo para la salud	24
3.3.1 SAHS y enfermedad cardiovascular	24
3.3.2 SAHS en poblaciones especiales	25
3.4 Fisiopatología del SAHS	31
3.5 Factores de riesgo	34
3.5.1 Obesidad	34
3.5.2 Otros	36
3.6 Clínica	37
3.7 Exploración física	39
3.8 Métodos diagnósticos	40
3.8.1 Polisomnografía convencional (PSG)	40
3.8.2 Técnicas abreviadas	41
3.8.2.1 Poligrafía respiratoria	41
3.8.2.2 Sistemas supersimplificados	42

3.9 Tratamiento	43
3.9.1 Medidas generales	44
3.9.2 Tratamientos quirúrgicos	44
3.9.3 Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)	46
3.9.4 Dispositivo de avance mandibular (DAM)	49
3.9.5 Tratamientos farmacológicos	49
3.9.6 Otros	50
<b>4. FUNCIÓN RESPIRATORIA Y SAHS</b>	
4.1 Introducción	52
4.2 Efectos de la obesidad sobre el sistema respiratorio	52
4.3 Exploración de la vía aérea superior (VAS)	54
4.4 Espirometría y curva flujo volumen	55
4.5 Volúmenes pulmonares estáticos	56
4.6 Difusión pulmonar	57
<b>5. FUNCIÓN MUSCULAR RESPIRATORIA</b>	
5.1 Introducción	59
5.2 Músculos respiratorios	61
5.3 Fisiología de la musculatura respiratoria	62
5.4 Alteraciones de la función muscular respiratoria. Valoración	
5.4.1 Síntomas y Exploración Física	63
5.4.2 Técnicas de imagen	63
5.4.3 Test de función respiratoria convencional	64
5.4.4 Gases arteriales	64
5.4.5 Evaluación funcional de los músculos respiratorios	65
5.4.5.1 Test de valoración de la fuerza muscular	65
5.4.5.1.1 Presiones respiratorias máximas (PIM y PEM)	65
5.4.5.1.2 Presión inspiratoria nasal (Sniff test)	66
5.4.5.1.3 Presión transdiafragmática	67
Métodos invasivos: Índice tensión tiempo del diafragma (TTdi)	

Métodos no invasivos: Índice tensión tiempo de la musculatura respiratoria (TTmus)	
5.4.5.2 Test de valoración de resistencia muscular	76
5.4.5.2.1 Máxima ventilación voluntaria sostenible (MSV)	77
5.4.5.2.2 Respiraciones contra cargas inspiratorias	77
5.4.5.2.3 Electromiografía	77
5.5 Procedimientos de estudio del control de la respiración	
5.5.1 <i>Impulso inspiratorio central o presión de oclusión en boca (p100)</i>	78
5.5.2 <i>Patrón respiratorio</i>	80
5.5.3 <i>Aplicación clínica de las medidas de control de la respiración</i>	82
5.5.4 <i>Estudios de quimiosensibilidad</i>	84
5.6 Evidencia de fatiga muscular en el SAHS	85
<b>II. HIPÓTESIS</b>	93
<b>III. OBJETIVOS</b>	95
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODO</b>	
1. Tipo de estudio	97
2. Ámbito	97
3. Población	97
4. Variables a analizar	97
5. Criterios de inclusión	98
6. Criterios de exclusión	98
7. Tamaño muestral	99
8. Protocolo del estudio	99
9. Instrumentación	
9.1 Polisomnografía	101
9.2 Exploración funcional respiratoria y estudio de la función muscular	104
9.3 Valoración de respuesta clínica y somnolencia	105

10. Análisis estadístico	105
11. Aspectos éticos	106

## **V. RESULTADOS**

1. Características demográficas, hábito tabáquico y comorbilidades de la población a estudio	108
2. Variables neurofisiológicas en la polisomnografía	111
3. Exploración funcional respiratoria y de la función muscular	112

## **VI. DISCUSIÓN**

1. Características de la muestra	139
2. Estudio de sueño	143
3. Exploración funcional respiratoria y de la función muscular	145
4. Limitaciones potenciales	161
5. Integración/resumen de toda la discusión	162

<b>VII. CONCLUSIONES</b>	164
--------------------------	-----

<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b>	166
---------------------------	-----

<b>IX. ANEXOS</b>	202
-------------------	-----

## ACRÓNIMOS

AASM: American Association of Sleep Medicine  
ACV: Accidente cerebrovascular  
AIT: Accidente isquémico transitorio  
ASDA: American Sleep Disorders Association  
CI: capacidad inspiratoria  
CIH: Hipoxia crónica intermitente  
CV: Capacidad vital  
CIC: Cardiopatía isquémica crónica  
CPAP: Presión positiva en la vía aérea  
DLP: Dislipemia  
DM: Diabetes Mellitus  
ECG: Electrocardiograma  
EEG: Electroencefalograma  
ESS: Epworth Sleepiness Scale  
EMG: Electromiograma  
EOG: Electrooculograma  
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
ERAM: Esfuerzos respiratorios asociados a los microdespertares  
f: Frecuencia respiratoria  
FA: Fibrilación auricular  
FOSQ: Functional outcomes sleep questionnaire  
FRC: Capacidad residual funcional  
HTA: Hipertensión arterial  
IAH: Índice de apnea-hipopnea  
IAM: Infarto agudo de miocardio  
IAR: Índice de alteración respiratoria  
IC: Capacidad inspiratoria  
IMC: Índice de masa corporal  
MRC: Medical Research Council  
NREM: No Rapid Eye Movement  
PCR: Poligrafía cardiorespiratoria  
PSG: Polisomnografía  
REM: Rapid Eye Movement  
RV: Volumen residual  
SACS: Sleep Apnea Clinical Score  
SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño  
SDRA: Síndrome distres respiratorio del adulto  
TEP: Tromboembolismo pulmonar  
TLC: Capacidad pulmonar total  
VE: Volumen minuto  
VRE: Volumen de reserva espiratorio  
VC: Capacidad vital  
VT: Volumen corriente, volumen tidal



## **I. INTRODUCCIÓN**

## 1. FISIOPATOLOGÍA RESPIRATORIA DURANTE EL SUEÑO

El sueño es un fenómeno fisiológico y conductual en el que hay una disminución periódica, parcial y reversible del nivel de conciencia. El ser humano pasa una tercera parte de su vida durmiendo. Es un proceso activo, en el que se suceden de modo cíclico una secuencia de estadios o fases del sueño claramente establecidos. Tiene una función reparadora en la que se desarrollan diferentes funciones autonómicas, como la consolidación de la memoria, el humor y el carácter, así como otras endocrinas e inmunológicas. El patrón de sueño es distinto en cada etapa de la vida (1).

### 1.1 Estadios de sueño

En los años setenta Allan Rechtschaffen y Anthony Kales (R&K) (2) publicaron la primera terminología y el sistema de estadiaje que ha estado vigente hasta hace pocos años en todo el mundo. Introdujeron unos estadios de sueño basados en los datos del electroencefalograma (EEG), las curvas y patrones electrooculográficos (EOG) y el tono muscular mentoniano o submentoniano observado mediante el electromiograma (EMG), dividiendo el sueño en NREM (No Rapid Eye Movement), que incluía las fases 1, 2, 3 y 4 y el sueño REM (Rapid Eye Movement). Unificaron las distintas denominaciones de cada estadio y establecieron los criterios técnicos para la realización de un registro polisomnográfico. Posteriormente se fueron incorporando nuevas variables fisiológicas, de tal manera que hoy día un registro de sueño requiere de al menos doce canales que puedan incluir variables neurofisiológicas, respiratorias y cardíacas.

En 2007 y posteriormente en 2012, la American Academy of Sleep Medicine (AASM) publicó unas nuevas normas estandarizadas para estadificar el sueño y los eventos relacionados que introduce algunos cambios respecto a la de R&K (3,4):

- Una nueva nomenclatura de los estadios de sueño en W, N1, N2, N3 y R: las fases 1,2 y 3 se escriben ahora como N1, N2 y N3 y la fase REM, como R
- La unión de las fases 3 y 4 en una sola fase denominada N3 que representa el sueño de ondas lentas y que requiere el uso de una derivación frontal en el EEG

- La eliminación del tiempo de movimiento
- El análisis de los registros en épocas de 30 segundos
- La definición del inicio del sueño como la aparición de cualquier estadio de sueño
- La definición del complejo K que aparece en estadio N2
- La desaparición de la regla de los 3 minutos, por la que el estadio N2 pasaba a considerarse N1 si tras 3 minutos no aparecía un complejo K o *spindle*
- Para considerar *arousal* en estadio REM sólo se requiere de un aumento de tono en el EMG de más de un segundo de duración y un cambio abrupto de la frecuencia del EEG.

Por lo tanto, a día de hoy, al analizar un registro polisomnográfico distinguimos las siguientes fases (5-7):

- W: Fase de vigilia en la que se observa un ritmo alfa con ondas alfa de unos 8-12 Hz en el 80% de las personas. Es una fase reactiva a la apertura de los ojos, en la que las ondas alfa se bloquean al abrir los ojos, dando paso a una actividad desincronizada. Se acompaña de movimientos oculares numerosos y rápidos así como de movimientos de parpadeo. El tono mentoniano presenta una amplitud máxima.
- N1: las ondas alfa enlentecen su frecuencia y aparecen en menos del 50% de cada época. De forma progresiva aparecen ondas theta (4-7 Hz) y ondas V (puntas de vértex). Se aprecian movimientos oculares lentos con los ojos cerrados y decrece el tono muscular. Es una fase lenta, transicional y no muy larga. Ha de haber ausencia total de husos de sueño o *spindles* y de complejos K.
- N2: Es característica la aparición de husos de sueño (salvas de actividad de 12-14 Hz) también llamados *spindles* y de complejos K (ondas negativas agudas seguidas de un componente lento positivo). Ambos son elementos discontinuos, por lo que puede haber periodos de tiempo sin que aparezcan. El tono muscular es menor que en la fase 1 y los movimientos oculares son lentos, desconjugados y de poca amplitud.
- N3: (antiguas fases 3 y 4 de R&K): el tono muscular cae y empieza el sueño profundo. Aparecen ondas delta (0.5-4 HZ), con mayor amplitud (más de

150  $\mu$ V) que ocupan el  $\geq 20\%$  de la época. El tono muscular es muy bajo y no hay movimientos oculares.

- FASE REM o sueño paradójico (8). Se produce una parálisis de todos los músculos del organismo (excepto el diafragma y los músculos oculares) y una gran actividad cerebral. El EEG es similar al de una persona en vigilia, mientras que el tono muscular es bajo, excepto en los músculos oculares y en el diafragma. Se caracteriza por abolición del tono muscular en el EMG, movimientos rápidos de los ojos en el EOG y EEG con frecuencias mixtas de bajo voltaje parecidas a las que se ven en N1 pero sin puntas en vértex. Pueden aparecer ondas en dientes de sierra (series de ondas de 4 Hz) o mioclonías parcelares que pueden aparecer de manera aislada, asincrónica, asimétrica y de forma breve (menos de 0,25 s), llamadas *Twitches*. Se divide en:
  - Tónico: EEG desincronizado, atonía de los músculos esqueléticos y supresión de los reflejos mono y polisinápticos.
  - Fásico: Presenta movimientos oculares rápidos en todas las direcciones, variaciones fásicas de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, respiración irregular, movimientos de la lengua, contracciones miotónicas de los músculos submentonarios y de las extremidades.

## 1.2 Estructura del sueño normal

El sueño se divide en sueño superficial (N1 y N2), que supone entre un 45 y 55 % de la noche; profundo o N3 un 20% de la noche; y sueño REM que supone otro 20-25 % de la noche. Es característico que hasta un 80% de las personas que despiertan en fase REM recuerdan sueños muy vividos, coloridos y de gran componente emocional (9).

Esta secuencia de estadios de sueño forma un ciclo completo de sueño, con una duración aproximada de 60-90 minutos. Para que el sueño sea reparador estos ciclos han de repetirse durante toda la noche, entre 4 y 6 veces, entre 7,5 y 8,5 horas. La representación gráfica de la sucesión temporal de las distintas fases a lo largo de la noche es el hipnograma (10).

En una persona sana el sueño se inicia con varios minutos de estadio 1, seguidos de los estadios N2, N3. Posteriormente aparece de nuevo el estadio N1-N2

y, a los 60-90 minutos de inicio del sueño, aparece la fase REM. La duración media del primer ciclo es de 70 a 100 minutos, del segundo entre 90-120 minutos y de los ciclos posteriores entre 90-110 minutos. Los primeros suelen tener más cantidad de sueño profundo, mientras que los últimos se caracterizan por un sueño más superficial y alargamiento de las fases REM (11).

Además, la estructura del sueño está fuertemente relacionada con el estado físico y mental previo. El ejercicio físico aumenta el sueño profundo, el trabajo mental aumenta la fase REM, el estrés aumenta el número de despertares, y la privación de sueño aumenta el porcentaje de sueño profundo y la duración de las fases REM (12)

Con la edad, existen muchos factores que afectan al sueño; se ha observado disminución del porcentaje de sueño profundo y sueño REM, así como un aumento del número de *arousals* (13). Además, el tiempo total de sueño disminuye con los años, siendo frecuente que se distribuya en varios minutos de sueño durante el día y durante la noche.

### 1.3 Neuroanatomía del sueño

El sueño es un proceso dinámico que comprende una compleja activación neuronal en varios núcleos cerebrales. El modelo de regulación del sueño más aceptado en la actualidad contempla la influencia del proceso homeostático (efecto de la vigilia previa en el sueño) y la oscilación del marcapasos circadiano (14).

En vigilia estarían activos núcleos colinérgicos, monoaminérgicos e hipocretinérgicos: núcleos basales prefrontales y núcleo tegmento pedunculopontino y núcleo laterodorsal (acetilcolina); hipotálamo posterior (hipocretinas/orexinas); y núcleo tuberomamilar (histamina), núcleo dorsal del rafe (serotonina), locus ceruleus (noradrenalina) y área tegmental ventral/sustancia negra/área gris periacueductal ventral (dopamina). De hecho, la disminución de la transmisión hipocretinérgica se ha relacionado con la causa de la narcolepsia (15,16).

Las áreas cerebrales que regulan el sueño NREM son el área preóptica ventrolateral y mediana (GABA y Galanina) y los núcleos reticulares del tálamo (GABA). El área preóptica mediana estaría relacionada con el inicio del sueño y la preóptica ventrolateral con el mantenimiento del mismo. Su actividad inhibitoria se extiende a todas las áreas promotoras de la vigilia y el sueño REM, colinérgicas,

monoaminérgicas e hipocretinérgicas. Los núcleos reticulares del tálamo están involucrados en la sincronización de la actividad cortical (ondas delta, spindles) (17,18).

El sueño REM comparte con la vigilia un aumento de la actividad colinérgica (desincronización de actividad cortical del EEG, ritmos rápidos de bajo voltaje), pero se diferencia por la ausencia de actividad monoaminérgica (noradrenalina, serotonina e histamina). La fase REM supondría el equilibrio de núcleos y neuronas que la activan (*REM-on*) y los que la inhiben (*REM-off*). Los núcleos *REM-on* colinérgicos serían el núcleo tegmento pedúnculo pontino y el núcleo tegmento laterodorsal; y los núcleos *REM-off* monoaminérgicos el núcleo del locus ceruleus, núcleo dorsal del rafe y núcleo tuberomamilar (19).

Hallazgos recientes sugieren una visión algo más compleja de la regulación de la fase REM con la implicación de núcleos hipotalámicos como las neuronas que secretan hormona concentradora de melanina, el núcleo sublaterodorsal y el tegmento lateropontino (20).

La transición de los diferentes estados de vigilia a sueño se produce por el cambio de actividad de los núcleos reguladores de cada uno de ellos, que presenta una inhibición recíproca. Este mecanismo se conoce como *flip-flop*. Durante el día, como consecuencia del ritmo circadiano y el acúmulo de adenosina, que es un producto del metabolismo, aparece el sueño NREM, ya que activa de forma indirecta el área preóptica ventrolateral inhibiendo los centros de vigilia. La cafeína ejerce su efecto estimulante ya que es un antagonista de los receptores de la adenosina. Posteriormente tendría lugar la activación combinada de mediadores como la acetilcolina apareciendo la fase REM (20).

#### 1.4 Sueño y respiración

Las neuronas con actividad relacionada con la respiración están situadas en la zona ventrolateral de la médula. Un grupo de neuronas que forma el complejo preBötzingen resulta esencial para el ritmo de la respiración (21). Un segundo grupo de neuronas en el núcleo retrotrapezoide sería muy quimiosensible y su estimulación aumentaría la ventilación durante la vigilia (22).

El inicio del sueño se asocia con la pérdida de la influencia de la vigilia en la respiración, cambios en la quimiosensibilidad, y una reducción del metabolismo

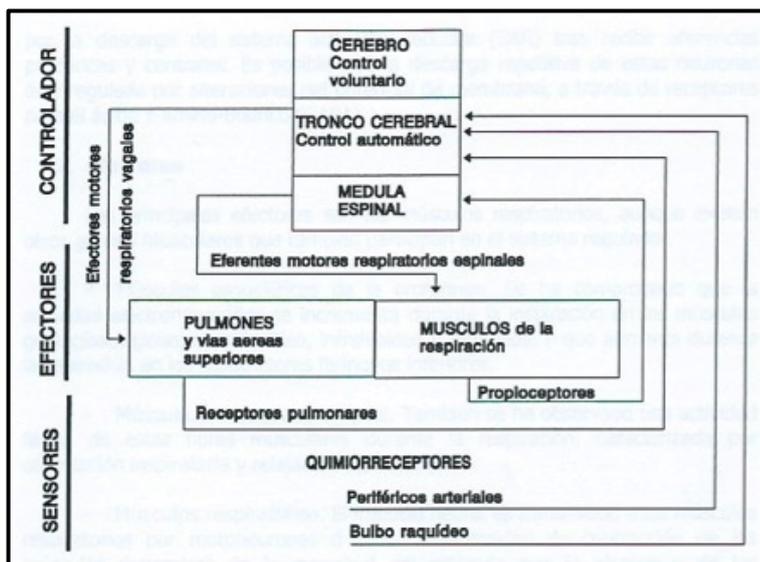
en relación con la vigilia. Estudios recientes de imagen cerebral han mostrado que la corteza primaria y sensorial, los ganglios basales y el núcleo talámico están implicados en el control de la respiración y que la activación de estos centros se pierde durante el sueño. La habilidad de mantener una respiración estable durante el inicio del sueño depende de cómo el sistema de control de la respiración responda a todo lo que perturbe a la respiración en ese momento.

#### 1.4.1 Control de la respiración

Las neuronas localizadas en el bulbo raquídeo proporcionan un patrón de respiración ideal a las neuronas premotoras bulboespinales. Estas últimas estimulan a los músculos respiratorios, que ventilan los pulmones y producen cambios en el pH, PaO<sub>2</sub> y aporte tisular de oxígeno (23). Las variaciones en el pH y gases sanguíneos actúan sobre los quimiorreceptores centrales y periféricos, desde los que se envían señales a las neuronas bulbares. Cuando hay diferencias entre los valores de referencia y los valores reales, se modifica la actividad de las neuronas bulboespinales y se producen los cambios apropiados en la ventilación. Los mecanorreceptores localizados en los músculos respiratorios y en los pulmones miden la fuerza de desplazamiento producidas por las neuronas respiratorias y, en consecuencia, modifican el patrón respiratorio y su nivel de descarga (24).

En la siguiente figura se representa de forma esquemática este sistema:

Figura 1. Representación esquemática del sistema de control respiratorio



Modificado de García-Río, Arch Bronconeumol 2004

La medición de este sistema de control de la respiración la podemos realizar mediante la determinación del patrón respiratorio, del impulso inspiratorio central o de los estudios de quimiosensibilidad de las respuestas a la hipercapnia y a la hipoxia. La explicación de estas técnicas se realiza en un apartado posterior.

#### *1.4.2 Control de la respiración durante el sueño*

Durante el sueño la respiración está controlada por una red de neuronas situadas en el tronco del encéfalo que envían señales a los músculos respiratorios apagándose o encendiéndose por grupos. Estas neuronas estarían a su vez controladas por dos sistemas de control integrados, el metabólico o automático que depende de los quimiorreceptores vagales, y el de control cortical que también controla la fonación y la deglución (25).

Con el inicio del sueño se produce la pérdida del estímulo voluntario de la respiración, una disminución del metabolismo basal y un descenso del estímulo ventilatorio desde las áreas suprapontinas a las neuronas respiratorias medulares. La respuesta del centro respiratorio a estímulos mecánicos y químicos está disminuida, al igual que la respuesta ventilatoria al estímulo de la hipoxia y la hipercapnia, aunque funciona lo suficiente como para prevenir alteraciones en el intercambio gaseoso (26).

Durante la fase REM de sueño se produce un descenso muy pronunciado de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia. Además disminuye la contribución de la caja torácica en la ventilación, lo que se debe a la marcada reducción de la actividad de la musculatura intercostal, ya que en esta fase la respiración depende fundamentalmente de la actividad del diafragma (27).

En estadio NREM se produce una disminución del volumen corriente ( $V_T$ ) que es mucho más marcada en REM, y una correspondiente disminución en el volumen minuto ( $V_E$ ) (28). Esta disminución en el  $V_T$  se asocia a una reducción en el impulso ventilatorio ya que la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxia están reducidas. Esto también se refleja por el descenso del cociente  $V_T/T_i$ , sobre todo en fase REM, con una frecuencia respiratoria mantenida (27).

La resistencia de la VAS se incrementa también durante el sueño en relación a la vigilia como consecuencia de la relativa hipotonía de los músculos de la VAS, lo que predispone en algunos sujetos susceptibles a la aparición de eventos respiratorios

obstructivos. La respuesta ventilatoria al incremento de la resistencia está reducida, especialmente durante la fase REM.

La consecuencia final de estos cambios es el descenso de la ventilación minuto en un 10% durante las fases NREM estable y hasta un 14% en fase REM, comparado con la vigilia. Esto provoca un incremento fisiológico de la PaCO<sub>2</sub> de 2 a 6,5 mmHg y un descenso de la PaO<sub>2</sub> de 3,5 a 9,4 mmHg.

Otro aspecto característico de la respiración durante el sueño es el cambio del patrón ventilatorio a lo largo de las diferentes fases del sueño. La respiración durante las fases REM y NREM inestables (N1 y N2) es irregular tanto en la frecuencia como en el volumen circulante, y es frecuente la aparición de un patrón de respiración periódica, lo que favorece la aparición, en sujetos susceptibles, de apneas o hipopneas. En sueño NREM estable (N2 y N3) el patrón respiratorio es regular (25).

Otro cambio que se aprecia durante el sueño es la reducción del tono muscular en fase REM, con excepción de la actividad del diafragma y de los músculos oculares. Una disfunción del diafragma puede conducir a una hipoventilación grave.

### 1.5 Efectos del sueño en los distintos sistemas del organismo

Un buen descanso es necesario para el correcto funcionamiento de los distintos sistemas y funciones de nuestro organismo:

- Sistema neurovegetativo. Se ha descrito un aumento del tono parasimpático especialmente en las fases de sueño profundas de sueño NREM. La actividad simpática, por el contrario, se reduce, disminuyendo los niveles de adrenalina y noradrenalina. Aumenta algo en fase REM y durante los arousals.
- Sistema cardiovascular. El sistema nervioso autónomo es el responsable directo de la regulación cardiovascular durante el sueño (29). Así, en sueño NREM se produce un aumento del tono parasimpático-vagal con valores mínimos de frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial (PA). En fase REM hay un predominio de actividad simpática, con importante variabilidad en el tono que se expresa en fluctuaciones de la FC y PA (30). La hipoxia intermitente, la estimulación simpática de los microdespertares o la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico en el endotelio y SNC

son fenómenos asociados a los trastornos del sueño (31). El estudio del ritmo circadiano de la PA durante las 24 horas nos puede ayudar a encontrar patrones como en los que no hay suficiente descenso de la PA en el sueño (non dipper), que están asociados a hipertensión y a un peor pronóstico cardiovascular (32).

- Sistema endocrino. La secreción de las principales hormonas está relacionada con el sueño, bajo el control de procesos homeostáticos reactivos y predictivos. Así, la secreción constitutiva de prolactina y somatotropina (GH) está controlada por el homeostato sueño-vigilia; la de cortisol y melatonina por el reloj circadiano y la de tirotrópina (TSH) por ambos. Esto hace que existan ritmos diarios para la mayoría de hormonas en circulación, los niveles de ACTH (hormona adrenocorticotropa) aumentan en las últimas horas de sueño y al despertar, los de GH en las primeras horas del sueño y ligado a las fases de sueño profundo, y la TSH se inhibe por el sueño (33).
- Sistema renal. Durante el sueño y especialmente en fase REM hay un descenso en la perfusión sanguínea renal, con disminución del filtrado glomerular y mayor reabsorción de agua, que da lugar a una reducción en la producción de orina mediada por la actividad del sistema renina angiotensina, que reduce la pérdida de agua y electrolitos para mantener la presión sanguínea.
- Sistema gástrico. Se ha descrito un descenso de la salivación y la producción de ácido en el estómago durante el sueño, con lo que se enlentece la digestión, con retardo del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal.
- Sistema inmunológico. El sueño está interrelacionado con el sistema inmunitario, de manera que las células inmunitarias presentan variaciones circadianas, tanto en su concentración en sangre como en su función, alcanzando sus máximos valores durante las horas de sueño nocturno con el objetivo de luchar frente a las infecciones por patógenos. Dicho de otra forma, la privación de sueño puede aumentar el riesgo de contraer infecciones. Diferentes hormonas, neuromediadores, interleucinas y productos microbianos son responsables de esta interrelación bidireccional (34). Destaca el importante papel de la melatonina que se aprecia con el envejecimiento en el que tanto los niveles de esta hormona como la amplitud

de su ritmo circadiano disminuyen, lo que ocasiona inmunosupresión y alteraciones de las fases del sueño (35).

- Regulación térmica. La capacidad de regular endógenamente la temperatura corporal y el sueño están claramente asociados. Al inicio del sueño se produce una vasodilatación distal con aumento de la temperatura periférica, lo que produce un descenso de la temperatura corporal y aumento de la somnolencia (36).
- Memoria. Durante el sueño se produce el proceso de consolidación de la memoria, por lo que se ha relacionado la falta de sueño con un deterioro de la memoria.



## 2. TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

La primera referencia acerca de un trastorno respiratorio del sueño fue en la primera mitad del siglo XIX cuando se describió el síndrome de Pickwick para describir a sujetos obesos, roncadores, con excesiva somnolencia e hipercapnia diurna, según el personaje descrito por Charles Dickens en su novela “Los papeles póstumos del Club Pickwick”.

En 1965 Gastaut describió la presencia de apneas repetitivas en pacientes que etiquetó como Síndrome de Pickwick. En 1979 Guilleminault definió el Síndrome de apnea del sueño (37), gracias al desarrollo de la polisomnografía (PSG), para describir a estos sujetos obesos y con hipersomnolencia diurna que durante la noche sufrían múltiples episodios de apnea o ceses de la respiración. Unos años más tarde, Block acuñó el término hipopnea para describir los episodios de reducción parcial de la señal respiratoria acompañados de bajadas del oxígeno o desaturaciones, comprobando que sus repercusiones clínicas eran similares a las apneas, ampliándose el término a síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) (38,39). En 1981 Sullivan describió el tratamiento más eficaz para esta enfermedad: la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea por vía nasal (CPAP) (40). Finalmente, la publicación en el New England Journal of Medicine en 1993 del primer estudio de prevalencia del SAHS por Terry Young llevó a la consideración del SAHS como un problema de salud pública de primera magnitud (41).

La patología del sueño, por lo tanto, se ha desarrollado en los últimos 30 años, siendo en la actualidad un campo muy importante en la Medicina en general y en la Neumología en particular. Actualmente, la AASM clasifica a los mismos en diferentes grupos (42). Nos vamos a referir al grupo II de trastornos respiratorios inducidos por el sueño.

### **3. SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO (SAHS)**

#### **3.1 Introducción**

El SAHS constituye un problema de salud pública en los países desarrollados. Diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en Estados Unidos y en Europa han evidenciado que es una enfermedad muy prevalente que afecta al 4-6% de los varones y al 2-4% de las mujeres en la población general adulta de edades medias. En España, por tanto, se calcula que existe entre 1,2 – 2,1 millones de individuos que padecen un SAHS clínicamente relevante susceptible de tratamiento, aunque actualmente sólo un 10% esté adecuadamente diagnosticado y tratado (43, 44)

Desde el punto de vista epidemiológico, numerosos estudios han mostrado una relación entre el SAHS no tratado y el deterioro de la calidad de vida (45), la aparición de complicaciones cardiovasculares (46), cerebro-vasculares (47), accidentes de tráfico (48,49), y un exceso de mortalidad (50). Por otra parte, el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) se considera el más eficaz para combatirlo (51,52). Por ello, considerando las complicaciones médicas del SAHS, así como las repercusiones socio-laborales y su impacto negativo en la calidad de vida y supervivencia, se afirma que esta enfermedad es un problema de salud pública que obliga al médico a identificar los pacientes subsidiarios de tratamiento (53).

#### **3.2 Definición**

Según el último Documento Nacional de Consenso sobre el SAHS publicado en 2005 (43), consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación del paso de aire durante el sueño como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior (VAS) que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>) y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios. Esta definición es, sin embargo, una definición controvertida en la actualidad en el sentido que cómo medimos estos episodios de obstrucción de la VAS y en qué medida los hemos de considerar patológicos asociados o no a sintomatología.

Hasta hace poco medíamos los episodios de obstrucción de la VAS con el índice de apneas-hipopneas del sueño (IAH), considerando que un IAH mayor de 5 episodios por hora de sueño asociado con excesiva sintomatología diurna (ESD), no explicada por otras causas, confirmaba el diagnóstico de la enfermedad. Pero hoy en día la evidencia científica de la que disponemos nos muestra que esto no es tan simple, el SAHS presenta una afectación plurifenotípica, es decir, en función del sexo, la edad y otros factores, los pacientes con SAHS se comportan de manera diferente (54,55). Existen pacientes muy sintomáticos pero sin complicaciones asociadas de la enfermedad, pacientes sin síntomas pero con múltiples complicaciones asociadas o pacientes con únicamente un IAH elevado. La presencia de un IAH>15 está asociada con un aumento del riesgo cardiovascular, con o sin síntomas asociados, siendo este riesgo mucho mayor si el IAH es mayor de 30 eventos por hora de sueño (56). Por lo tanto, la definición actual de SAHS ha de estar basada en la objetivación de un IAH anormal, midiendo estos episodios con el IAR (índice de alteración respiratoria, considerado como la suma del IAH o índice de apnea-hiponea y los ERAM o esfuerzos respiratorios asociados a los microdespertares) (44).

Un IAR mayor o igual a 5 asociado con síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico. Los puntos de corte sugeridos para definir SAHS como leve, moderado o grave son 5, 15 y 30 eventos/hora respectivamente:

Figura 2. Definición de los principales eventos respiratorios

Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios y recomendadas por el Documento Nacional de Consenso sobre el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño.	
Apnea obstructiva	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales
Apnea central	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales
Apnea mixta	Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo
Hipopnea <sup>a</sup>	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 unas desaturación (≥ 3%) y/o un microdespertar en el EEG
Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM)	Período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (idealmente detectado por un incremento progresivo de la presión esofágica que acaba, con un microdespertar (no hay una reducción evidente de la amplitud del flujo -criterio de hipopneas-). También puede detectarse por periodos cortos de limitación del flujo -aplanamiento de la señal de la sonda nasal o reducciones del sumatorio toracoabdominal acompañados de un microdespertar)
Índice de apneas hipopneas (IAH) <sup>b</sup> índice de alteración respiratoria (IAR) <sup>b</sup>	Suma del número de apneas e hipopneas (es el parámetro más frecuentemente utilizado para valorar la gravedad de los trastornos respiratorios durante el sueño. Consiste en la suma del número de apneas + hipopneas + ERAM por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria). El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la literatura
Definición de SAHS: 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 B1. Asfixias repetidas durante el sueño B2. Despertares recurrentes durante el sueño B3. Percepción del sueño como no reparador B4. Cansancio y/o fatiga durante el día B5. Dificultades de concentración

Reproducido modificado con permiso del Grupo Español de Sueño<sup>1</sup>. Definición del SAHS según la Academia Americana de los Trastornos del Sueño<sup>2</sup>.  
<sup>a</sup> No disponemos de una definición de hipopnea bien contrastada y no existe consenso universal en su definición; <sup>b</sup>Desde el punto de vista práctico puede considerarse al IAH y al IAR como términos superponibles. Es decir, los ERAM se incluyen como hipopneas.

Modificado de Lloberes P, Arch Bronconeumol 2011

En la actualización del 2014 la AASM introduce por primera vez el criterio de apneas del sueño asociados a comorbilidad de forma que, aunque no diferencia claramente la diferencia entre apneas del sueño y SAHS, ambas situaciones están presentes y un sujeto con un IAH  $>15$  o  $> 5$  junto con síntomas y/o comorbilidad y/o factores de riesgo relacionados, podría, teóricamente, considerarse un SAHS. El umbral de anormalidad del IAH aún está pendiente de ser definido, lo mismo que el concepto de duración de apneas e hipopneas o el de desaturación relevante o la existencia de distintos fenotipos. Sin embargo, a día de hoy debemos seguir guiándonos por el riesgo epidemiológico y éste indica que un IAH elevado implica un daño potencial para la salud. Hemos de definir al SAHS como una enfermedad sistémica, de origen poligénico y reversible con el tratamiento.

### 3.3 SAHS y riesgo para la salud

#### 3.3.1 SAHS y riesgo cardiovascular

Existe una sólida evidencia científica que asocia el SAHS y las enfermedades cardiovasculares (ECV), como la hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca (IC), arritmias cardíacas o la enfermedad cerebrovascular (58). Padecer SAHS se asocia a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y el tratamiento con CPAP ha mostrado reducir significativamente su riesgo.

De forma fisiológica, durante el sueño normal, el sistema cardiovascular se recupera del estrés al que se ve sometido durante la vigilia mediante el enlentecimiento del ritmo cardíaco, el descenso en la presión arterial y la disminución del gasto cardíaco. Sin embargo, en los pacientes con SAHS, los episodios repetidos de apneas obstructivas producen hipoxia intermitente, hipercapnia, cambios en la presión intratorácica y microdespertares que ponen en marcha mecanismos intermedios como la activación simpática, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica que favorecen la aparición de disfunción endotelial, aterosclerosis, trastornos metabólicos y fenómenos protrombóticos, los cuales están implicados en la génesis y en la progresión de enfermedades cardiovasculares (59).

Los resultados del estudio SAVE, publicados recientemente (60), realizado en pacientes con SAHS moderado/severo con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, han mostrado que el tratamiento con CPAP no re-

duce el riesgo a sufrir un nuevo evento cardiovascular. Después de un seguimiento medio de 3,7 años, y una cumplimentación media de 3,2 horas/noche, la CPAP no redujo el riesgo de sufrir nuevos episodios cardiovasculares. Sin embargo, sí mejoró significativamente los ronquidos, la somnolencia diurna, la calidad relacionada con la salud de la vida y estado de ánimo de los pacientes.

- SAHS e HTA

Padecer SAHS implica un mayor riesgo de HTA y los pacientes hipertensos tienen con mayor frecuencia SAHS, especialmente los pacientes con HTA refractaria. Cerca del 80% de estos tienen un índice de apneas e hipopneas superior a 10 (IAH>10) y el SAHS es la principal causa reconocible de HTA en alrededor de dos tercios de estos pacientes (61,62).

Los continuos ciclos de desoxigenación-reoxigenación durante los eventos obstructivos, provocan un aumento de la actividad simpática, liberación de sustancias vasoactivas como la endotelina, disminución de los niveles de óxido nítrico y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, produciendo vasoconstricción periférica, aumento de la absorción de sodio en el túbulo renal y retención de agua, que generan un aumento significativo de la presión arterial. Además, los cambios en la presión intratorácica que se producen durante los eventos apneicos, provocan alteraciones hemodinámicas, como aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo, aumento de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción periférica, que influyen en las variaciones de la presión arterial (63). En sujetos sanos, a lo largo del sueño, la TA disminuye entre un 10-20% con respecto a la TA diurna, fenómeno llamado patrón *dipper* de TA, sin embargo, en pacientes con SAHS con frecuencia se pierde este descenso fisiológico de la TA (patrón *non-dipper*), e incluso, en algunos pacientes, se eleva por encima de las cifras diurnas (patrón *riser*).

Aunque la relación causal entre SAHS e HTA no está totalmente demostrada, numerosos estudios muestran que el tratamiento con CPAP consigue reducir de forma significativa la TA en los pacientes más hipertensos, en los que tienen HTA de difícil control, en los pacientes con un SAHS más grave y en los cumplidores, es decir, los que muestran una adherencia a la CPAP superior a 4 horas diarias (64-66).

En los últimos años se han publicado varios metaanálisis en este sentido que coinciden en que el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS e HTA reduce modestamente las cifras de TA, entorno a 2 mm Hg, pero que ese descenso es estadística y clínicamente significativo, hecho que afianza aún más el vínculo existente entre el SAHS y la HTA (67).

- SAHS e IC

La prevalencia de IC en pacientes con SAHS es elevada, y aumenta de forma directa con la gravedad del SAHS. Además, se ha descrito una elevada prevalencia de SAHS en pacientes con IC de entre un 40-60%, proporción mucho más elevada que en la población general, siendo factores de riesgo el IMC en hombres y la edad en mujeres (68). Es característico, y sobre todo en fases avanzadas de IC, la presencia de apneas centrales (AC), que se caracterizan por la ausencia de esfuerzo torácico debido a una inhibición central del impulso respiratorio y respiración de Cheyne-Stokes (RCS). Como factores de riesgo se han descrito el género masculino, la presencia de fibrilación auricular, la edad o la hipocapnia, no estando asociados al sobrepeso (69).

Además del aumento de la TA, también participan otros fenómenos que inician o agravan el daño sobre la función del ventrículo izquierdo en pacientes con SAHS. En primer lugar, la hipoxemia que se produce después de cada evento respiratorio afecta a la relajación del miocardio, lo que disminuye la precarga del VI. En segundo lugar, un factor mecánico muy relevante es el aumento considerable de la presión negativa intratorácica que se produce durante la apnea, lo que provoca un aumento de la presión transmural y del retorno venoso que generan un aumento de la poscarga del VI y de la precarga y poscarga del ventrículo derecho (VD). Además, el aumento de la presión de llenado del VD desplaza el septo hacia la izquierda contribuyendo a disminuir la precarga del VI (70)

El tratamiento con CPAP en estos pacientes, consigue reducir la poscarga del VI, la presión intratorácica y mejorar la fracción de eyección del VI. También disminuye la actividad simpática, la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca, lo que contribuye a mejorar el gasto cardíaco (71).

En sentido inverso, los pacientes con IC tienen asociado un aumento de la retención de líquido que es reabsorbido cuando están acostados, durante el sueño, y que se redistribuye hacia regiones más craneales pudiendo ocasionar edema perifaríngeo y contribuir así a incrementar los eventos respiratorios obstructivos. Estudios en este sentido han mostrado que el tratamiento con diuréticos reduce el IAH y aumenta el área perifaríngea en pacientes con IC (72).

- SAHS y cardiopatía isquémica (CI)

Como hemos comentado previamente, la asociación entre SAHS y HTA es bien conocida y la HTA, a largo plazo, puede favorecer enfermedad cardiovascular, incluida la CI. Varios estudios han mostrado un aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes roncadores (73,74). Además, se ha objetivado una mayor prevalencia de SAHS en pacientes con antecedentes de CI (75). El estudio de Gottlieb observó que el SAHS era un predictor significativo para el desarrollo de enfermedad coronaria en el grupo de hombres entre 40-70 años (76). Otros estudios han mostrado que el episodio isquémico en los pacientes con SAHS ocurre con un predominio durante las horas de sueño (00:00h-6:00h) frente a las primeras horas de la mañana 6:00h-12:00h, que es la franja en la que ocurren más episodios isquémicos en la población general (77).

La presencia de SAHS y CI implica un aumento del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y de la mortalidad (78-80) y a su vez el tratamiento con CPAP es capaz de minimizar este riesgo hasta hacerlo casi comparable al de la población general (81,82).

- SAHS y arritmias cardíacas

La prevalencia de arritmias cardíacas se encuentra elevada en pacientes con SAHS, especialmente las bradiarritmias, como bloqueo AV, pausa sinusal o asistolia, ya que la hipoxemia producida durante la apnea, induce la estimulación del cuerpo carotídeo y la activación vagal cardíaca (83). Ocurren sobre todo en fase REM, donde hay una mayor activación parasimpática. Hoy en día se recomienda despistaje de SAHS en pacientes con bradiarritmias y portadores de marcapasos (84). Varios estudios también han mostrado que los pacientes con SAHS grave tienen de dos a cuatro veces más posibilidades de presentar arritmias complejas como FA

(85) o taquicardia ventricular no sostenida (86). Un metanálisis reciente muestra que el SAHS puede ser un factor de riesgo modificable en la FA recurrente tras cardioversión o ablación (87) y que el tratamiento con CPAP se asocia a una menor tasa de recurrencia (88).

- SAHS y enfermedad cerebrovascular

El SAHS también se asocia a una mayor probabilidad de padecer ictus y a un peor pronóstico una vez ha tenido lugar, con aparición de nuevos eventos vasculares y un aumento de la mortalidad. Los episodios de apnea podrían favorecer la aparición de isquemia cerebral, con aparición de arritmias, cambios hemodinámicos de la circulación cerebral y un estado protrombótico (89). Desde hace años se conoce la asociación entre la presencia de roncopatía y riesgo de padecer ictus (90). Otros estudios han mostrado que la relación entre SAHS e ictus es una asociación causal, independiente de los otros factores de riesgo relacionados. A mayor IAH mayor es el riesgo de sufrir un ictus (91-93).

Por otro lado, el trabajo de Gami muestra que los pacientes con SAHS tenían un mayor riesgo de acontecimientos vasculares y muerte súbita durante las horas de sueño comparado con pacientes sin apnea del sueño (46% frente a 21%) (94). Sin embargo, no se han encontrado diferencias entre la localización del ictus y la presencia de TRS (95).

Existen pocos estudios publicados sobre las ventajas del tratamiento con CPAP en pacientes con ictus; todos ellos apuntan al papel protector a nivel cerebrovascular actuando sobre los factores de riesgo asociados y a la mejoría en el pronóstico (96,97). Los estudios de Martínez-García et al concluyen que los pacientes con SAHS moderado-severo ( $IAH \geq 20$ ) que no toleraron la CPAP presentaban un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares no fatales, especialmente nuevos ictus isquémicos (HR 2.87, 95% IC 1.11-7.71;  $p=0.03$ ), comparado con los pacientes con SAHS moderado-severo que toleraban la CPAP (98,99).

### 3.3.2 SAHS en poblaciones especiales

La ampliación del conocimiento del SAHS en los últimos años ha puesto de manifiesto que esta enfermedad no afecta únicamente a varones obesos, roncadores y con somnolencia diurna, típico ejemplo de paciente con SAHS, sino

también a pacientes en edades extremas de la vida, mujeres o pacientes jóvenes, reuniendo cada una de estas poblaciones características distintas tanto en la expresión clínica como en las manifestaciones polisomnográficas y/o en el tratamiento (100).

- SAHS en ancianos

La evidencia disponible sugiere un menor impacto en cuanto a calidad de vida, síntomas y pronóstico cardiovascular (101), hipotetizando la generación de mecanismos protectores frente a la hipoxia intermitente (102). En cuanto a la clínica, en el paciente anciano predominan más los déficits neurocognitivos con problemas de destreza, torpeza u olvidos (103). Hoy en día, no se conoce el valor de IAH considerado como punto de corte patológico pero según los resultados de ensayos clínicos recientes como el de Martínez-García et al, el beneficio del tratamiento con CPAP es incuestionable (104,105).

- SAHS en mujeres.

En cuanto a prevalencia, el SAHS es más frecuente en varones que en mujeres (106), existiendo un grado de infradiagnóstico en estas últimas, quizás por la diferente e inespecífica presentación clínica. Las mujeres presentan un mayor porcentaje de cefalea, cansancio general, insomnio, síntomas depresivos o ansiosos (107), además de un mayor IMC y otras patologías como depresión o hipotiroidismo. En cuanto a la expresión en la PSG, las diferencias anatómicas de la mujer con menor tendencia al colapso de la VAS, hace que presenten mayor número de hipopneas que de apneas, menor IAH y menor duración de los eventos. Algunos estudios han observado ciertas diferencias del impacto del SAHS en la esfera cardiovascular, en relación con el estado hormonal, con cierto grado de protección en mujeres premenopáusicas (108,109).

Respecto al tratamiento con CPAP, las diferencias en la respuesta al tratamiento entre hombres y mujeres no son tan notables (110). Recientemente se ha publicado el primer ensayo clínico diseñado específicamente para analizar el efecto del tratamiento con CPAP sobre diferentes aspectos de la calidad de vida en mujeres con apnea del sueño (111), ya que por desgracia la mayoría de ensayos clínicos en SAHS se han centrado en varones. Este estudio ha mostrado que tras tres meses de trata-

miento con CPAP mejora la calidad de vida, el estado de ánimo, la somnolencia diurna, la ansiedad y los síntomas de depresión en mujeres con SAHS. Por otro lado, el embarazo puede predisponer o proteger del SAHS, aunque parece que la prevalencia aumenta durante el embarazo, aumentando el riesgo de sufrir complicaciones maternas y fetales (112).

- SAHS y cáncer.

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. En los últimos años se ha desarrollado una interesante línea de investigación respecto a la relación entre cáncer y SAHS (113). En una fase inicial, estudios realizados en animales observaron que la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño, consecuencias del SAHS, pudieran ser causa de cáncer o estar en relación con una mayor agresividad o resistencia a los fármacos antitumorales. Posteriormente, estudios realizados en humanos han confirmado un aumento en la incidencia y mortalidad por cáncer en pacientes con SAHS graves (114).

Un estudio reciente que analiza la base de datos de una compañía de salud de más de 5 millones de personas, ha mostrado que el SAHS aumenta el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer como el de páncreas, riñón o melanoma y que no parece estar asociado con un aumento del riesgo de metástasis o muerte (115). Sin embargo, se trata de estudios retrospectivos con limitaciones metodológicas que muestran la necesidad de realización de estudios controlados y prospectivos que demuestren esta relación, además de la necesidad de investigar el papel que el tratamiento con CPAP pudiera tener. En este sentido, el grupo español de sueño está realizando un estudio prospectivo y multicéntrico para analizar la relación entre el melanoma y el SAHS liderado por Martínez-García. Este estudio incluye a 450 pacientes con melanoma y estudia la relación entre el número y la severidad de los trastornos respiratorios del sueño y la tasa de crecimiento del melanoma. El estudio piloto ha mostrado una prevalencia de SAHS en pacientes con melanoma mayor que en la población general además de una relación de forma independiente entre severidad del SAHS, medida por IAH y ODI y medidas de agresividad del melanoma como índice mitótico, índice de Breslow, presencia de ulceración o tasa de crecimiento del tumor (116).

- SAHS y neumonía

El SAHS puede predisponer a un aumento de microaspiraciones desde la vía aérea superior durante la noche, ya que se ha asociado a alteraciones de la presión intratorácica y a una debilidad o ausencia del reflejo de la tos, especialmente durante la fase REM (117). El reflujo gastroesofágico (RGE) también se ha asociado al SAHS y varios estudios han asociado el SAHS con otras alteraciones como tos, neumonía, asma o laringitis (118). Además, el tratamiento del RGE ha mostrado pequeñas pero significativas reducciones en el IAH.

En este sentido, partiendo de la hipótesis que el SAHS puede predisponer al desarrollo de infecciones del tracto respiratorio inferior y neumonía adquirida en la comunidad (NAC), el trabajo de Chiner y colaboradores ha mostrado que los pacientes con SAHS tienen un riesgo aumentado de padecer NAC (OR 2.86, 95%, CI 1.29-6.44,  $p=0.01$ ) y aún más los pacientes con SAHS más graves IAH > 30 (OR 3.18, 95%, CI 1.11-11.56,  $p=0.047$ ) (119).

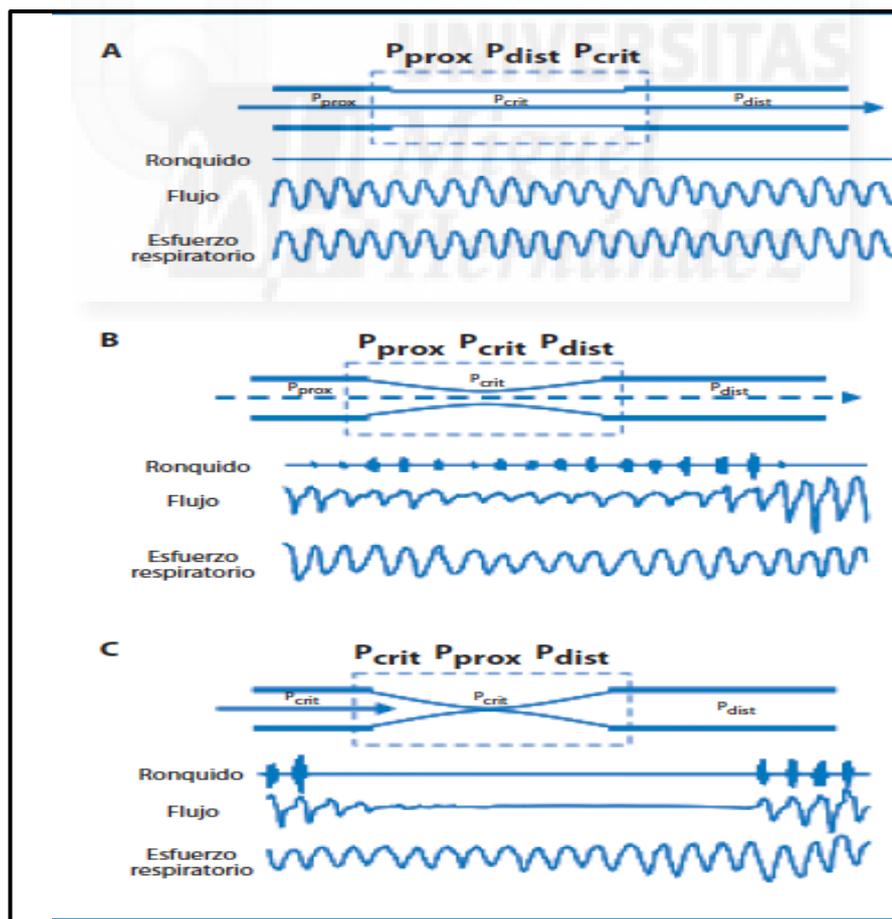
### 3.4 Fisiopatología del SAHS

La fisiopatología del SAHS es compleja, no del todo conocida y basada en la permeabilidad de la vía aérea superior (VAS), que depende de la interacción de múltiples factores anatómicos, estructurales y neuromusculares. La VAS está implicada en la respiración, habla y deglución, por lo que al no ser una estructura rígida es fácilmente colapsable (120). Ha de existir un equilibrio entre las fuerzas que promueven su apertura (contracción de los músculos dilatadores faríngeos) y las que favorecen su colapso (descenso de la presión intraluminal y aumento de la extraluminal). Se ha descrito una **presión crítica** ( $P_{crit}$ ) o presión intraluminal a la que se produciría el colapso faríngeo (121). Esta presión varía en determinadas situaciones. En condiciones normales la VAS se encuentra abierta en vigilia y la  $P_{crit}$  es negativa, haciéndose menos negativa durante el sueño con valores de -8 cmH<sub>2</sub>O en sujetos normales, pero se va incrementando y llega incluso a hacerse positiva en pacientes roncadores, con limitación de flujo o en los que presentan apneas obstructivas, produciendo el cierre o colapso faríngeo. Pero este equilibrio de fuerzas descrito no consigue explicar por completo el complejo funcionamiento de la

VAS, por lo que se han propuesto varios modelos teóricos, siendo uno de los más extendidos el que compara la VAS con un **resistor de Starling** (122), que consiste en un tubo con dos extremos rígidos (proximal: nasal y distal: hipofaringe-tráquea) de diámetro fijo y resistencias definidas y una porción intermedia colapsable incluida en una cámara a una presión variable, resultado de todos los factores implicados en el mantenimiento de la permeabilidad de la VAS. La relación entre las presiones en las tres porciones determina la situación de la VAS:

La VAS se mantiene abierta cuando la presión en la región proximal y distal es mayor que la crítica ( $P_{prox} > P_{dist} > P_{crit}$ ). Se producen hipopneas o limitación de flujo cuando la presión en la región proximal es mayor que la crítica pero ésta no es mayor que la distal ( $P_{prox} > P_{crit} > P_{dist}$ ). La VAS se colapsa y se producen apneas cuando la presión proximal y distal caen por debajo de la presión crítica ( $P_{crit} > P_{prox} > P_{dist}$ ).

Figura 3. Modelo del resistor de Starling



Modificado de Longobardo GS Exp Physiol 2007

Los factores que favorecen el colapso de la VAS en el SAHS se pueden dividir en:

- **FACTORES ANATÓMICOS.** En pacientes con SAHS se ha descrito en vigilia una menor área o luz faríngea sobre todo en las porciones retropalatal y retrolingual, por hipertrofia de la úvula o paladar blando, amígdalas, adenoides o lengua. Esto produce una presión negativa faríngea que predispone al colapso. La micrognatia, hipoplasia o retroposición mandibular o maxilar lleva la lengua hacia atrás lo que interfiere en la eficacia del geniogloso. Los individuos obesos tienen una menor capacidad funcional y un depósito graso, edema e inflamación en las paredes faríngeas entre las fibras musculares lo que reduce su capacidad contráctil y favorece el estrechamiento de la vía aérea (123). Además, trabajos recientes han mostrado que la vibración de las estructuras, el edema o acumulación de líquidos durante el ronquido o el aumento de la tensión superficial del líquido que recubre la mucosa de la VAS podrían estar también implicados (124-126). También hay trabajos que muestran relación con el sexo, la edad y la posición en decúbito supino como favorecedores del colapso (127).
- **FACTORES NEUROMUSCULARES.** Existen varios grupos musculares en la VAS: los que determinan la posición de la lengua (geniogloso) y los que determinan la posición del paladar y la del hioides (128). Presentan una actividad fásica durante la inspiración y tónica durante la espiración, estando controlados por diferentes grupos neuronales de los centros respiratorios en el tronco cerebral.

Para que se produzca un SAHS hace falta, además de una VAS estrecha durante el sueño, una falta de coordinación entre la musculatura inspiratoria y los músculos dilatadores de la VAS.

Se ha observado durante el sueño en estudios electromiográficos, sobre todo en pacientes con SAHS, una reducción o desaparición de la acción de los músculos con actividad fásica, como los dilatadores de la faringe, manteniéndose la actividad del diafragma sin cambios; esta descoordinación favorecería la inestabilidad de la VAS y el colapso (123). También se ha descrito que estos músculos podrían tener una composición histológica adaptada a las contracciones de corta duración, lo que les haría más vulnerables a la fatiga (129).

Esta sería la base de los tratamientos mediante estimulación eléctrica del hipogloso o geniogloso como entrenamiento muscular. El descenso de la actividad muscular es más evidente en las primeras respiraciones tras iniciarse el sueño superficial y, durante el sueño REM, el tono muscular, la respuesta a la presión negativa intraluminal y la respuesta a la alteración de los gases sanguíneos por parte de los músculos de la VAS, alcanzan sus valores más bajos, lo que explicaría el empeoramiento de las apneas (130).

Existen, por lo tanto, factores que mantienen la VAS abierta y factores que tienden a cerrarla. Cuando hay un desequilibrio a favor de los segundos, aparecen las apneas e hipopneas. Los mecanismos exactos de por qué estos eventos sólo aparecen durante el sueño no están plenamente establecidos. Existen factores anatómicos, funcionales, los propios reflejos de la VAS, el grado de sensibilidad para despertarse o “arousal threshold” (AT) y la sensibilidad de los centros respiratorios o “open loop” o loop gain (LG). Existen también diversos métodos para evaluar los diferentes rasgos que intervienen en la colapsabilidad de la VAS (131).

### 3.5 Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes para padecer SAHS son el sexo, la edad y la obesidad. Se han descrito también otros factores agravantes como el tabaquismo, alcohol, toma de algunos fármacos sedantes, hipnóticos o barbitúricos como las benzodiacepinas, hábitos posicionales como el decúbito supino al dormir o la presencia de ciertas enfermedades (44).

#### 3.5.1 Obesidad

La obesidad es considerada una enfermedad crónica de origen multifactorial que se caracteriza por una excesiva acumulación de grasa. Hoy en día se considera una epidemia ya que se estima que hasta el 25% de la población adulta es obesa (132). Además, se ha publicado que la esperanza de vida para adultos obesos puede incluso descender. En Europa se estima que es responsable del 2-8% del gasto sanitario y de un 10-13% de los fallecimientos (133). Forma parte del síndrome metabólico, siendo un factor de riesgo conocido para enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, SAHS, ictus, osteoartritis, así como algunas formas de cáncer, alteraciones dermatológicas o gastrointestinales. Se define cuando el índice de masa corporal (IMC), cálculo entre la estatura y el peso del individuo, es igual o

superior a  $30 \text{ Kg/m}^2$ . Se define cuando el índice de masa corporal (IMC), cálculo entre la estatura y el peso del individuo, es igual o superior a  $30 \text{ Kg/m}^2$ . Pero el IMC puede sobreestimar la grasa corporal en personas muy musculosas e infraestimarla en personas que han perdido masa corporal, como los ancianos. Además no tiene en cuenta las diferencias entre tejido adiposo y tejido magro, entre las diferentes formas de adiposidad o distribución de la grasa corporal. Así, la obesidad central (tipo masculina o manzana) ha mostrado mayor relación con la enfermedad cardiovascular que el IMC (134). Para medir esta obesidad central podemos usar la medida de la circunferencia de la cintura o el índice cintura cadera. Se considera también obesidad cuando el perímetro abdominal es mayor de 102 cm en hombres o 88 cm en mujeres o el índice cintura cadera mayor de 0,9 en hombres y 0,85 en mujeres.

Otra alternativa es medir el porcentaje de grasa corporal. Se considera obesidad cuando es mayor de 25% en hombres y 30% en mujeres. Podemos medir la grasa corporal pesando a las personas bajo el agua con un equipo especial; por el método de los pliegues cutáneos en el cual un pellizco de piel es medido para determinar el grosor de la capa de grasa subcutánea; por el análisis de la impedancia bioeléctrica, tomografía computerizada, resonancia magnética o absorciometría de rayos X de energía dual. La cirugía bariátrica o cirugía para pérdida de peso está indicada en pacientes con IMC mayor o igual a  $40 \text{ Kg/m}^2$ .

Centrándonos en el SAHS, la obesidad es el factor de riesgo más importante. Se ha descrito una asociación bidireccional con el SAHS, ya que hasta un 70-90% de los pacientes con SAHS son obesos y, al contrario, la presencia de obesidad aumenta hasta 10 veces la posibilidad de padecer la enfermedad (135). Existe una relación lineal positiva entre índice de masa corporal y gravedad del SAHS y la presencia de obesidad central. El acúmulo de grasa en la región cervical y abdominal explicaría esta relación (136).

También se ha señalado 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 excesiva somnolencia diurna (ESD) en sujetos sin SAHS (137).

La existencia de mediadores inflamatorios sistémicos relacionados con la obesidad y la localización del tejido adiposo en el cuello, por ejemplo, puede tener efectos adicionales en el control faríngeo neural y mecánico de la colapsabilidad de la vía aérea y la susceptibilidad a padecer SAHS (138). La fragmentación del sueño, típicamente asociada al SAHS, se ha relacionado con un descenso durante la noche

de los niveles de leptina y aumento de los de ghrelina y aumento del apetito.

En las personas obesas, se altera la relación entre los pulmones, la pared torácica y el diafragma, alterando la función pulmonar y causando trastornos restrictivos y ocasionalmente obstructivos. Aumenta el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono, aumentando el trabajo mecánico necesario para la respiración. Además, tienen más riesgo de presentar síntomas respiratorios como disnea, especialmente con el ejercicio, incluso en ausencia de enfermedad respiratoria.

### 3.5.2 Otros

- **Edad.** El sueño y todas las actividades fisiológicas se deterioran con la edad, describiéndose una mayor facilidad de colapso de la vía aérea progresiva con el paso de los años. La prevalencia del SAHS parece incrementarse con la edad, llegando a triplicarse el IAH en ancianos comparados con las edades medias (139, 140). Aún no está aclarado si se trata de un hecho fisiológico o patológico (141).
- **Sexo.** Los varones presentan tres veces más riesgo de padecer un SAHS que las mujeres, quizás por las diferencias anatómicas faríngeas, diferencia de la distribución de la grasa corporal o factores hormonales (142-144). La relación hombre/mujer es en las edades medias de 2-3/1, tendiendo a igualarse a partir de la menopausia (145,146).
- **Raza.** Se ha descrito en pacientes afroamericanos una mayor prevalencia y gravedad del SAHS que los caucásicos, en relación quizás a factores de riesgo como obesidad o factores genéticos como la anatomía craneofacial (147-149). También se ha descrito mayor prevalencia en pacientes de raza asiática en relación, no ya con la obesidad, sino con la anatomía craneofacial (150,151).
- **Factores genéticos.** Se ha descrito mayor prevalencia de la enfermedad en familiares de pacientes afectos, en relación con los genes que controlan la grasa corporal (leptina, orexina, ghrelina, adiponectina)(152), el control de la ventilación durante el sueño y el ritmo circadiano (factores de crecimiento y desarrollo neurológicos) y la morfología craneofacial (factores de crecimiento) (153). El desarrollo de la medicina personalizada nos permitirá identificar qué factores genéticos condicionan la aparición de

un SAHS, así como en quiénes un IAH elevado supondrá un riesgo determinado de salud que podamos cuantificar y diferenciar de aquellos otros que estarían más protegidos frente a las consecuencias del SAHS.

- **Tabaquismo.** El tabaquismo es considerado hoy en día un factor de riesgo de desarrollo de SAHS (154). En ausencia de SAHS, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el ronquido. El ronquido es el síntoma más frecuente de SAHS. El tabaquismo se ha asociado con un aumento de la resistencia al flujo aéreo en la nariz y en la boca, alteraciones en el aclaramiento mucociliar, con una reducción de las dimensiones de la cavidad nasal, descenso del flujo aéreo y obstrucción nasal, factores todos ellos relacionados con el SAHS (155).

Por otro lado, si tenemos en cuenta que los niveles de nicotina descienden durante la noche, el número de apneas aumentaría por un efecto rebote, con una peor calidad de sueño, aumento del número de despertares y mayor somnolencia diurna. Estudios realizados en este sentido muestran que los grandes fumadores con consumo acumulado de más de 40 a/p muestran un aumento de susceptibilidad de desarrollar SAHS, comparado con no fumadores, con valores más elevados de IAH y una más severa hipoxia nocturna (156, 157).

Existe un sinergismo entre el tabaquismo y el SAHS, de manera que ambos aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, debido al estrés oxidativo, respuesta inflamatoria anormal y disfunción endotelial (158). En pacientes fumadores con SAHS se han encontrado mayores niveles de triglicéridos circulantes y otros marcadores inflamatorios como proteína C reactiva, ceruloplasmina, haptoglobina, bajos niveles de lipoproteínas de baja densidad y colesterol comparado con pacientes SAHS no fumadores (159).

### 3.6 Clínica

Aunque no existe ningún síntoma específico de SAHS, la triada clínica característica es la formada por la presencia de roncopatía crónica, apneas presenciadas e hipersomnolencia diurna (ESD), observados sobre todo por el compañero de dormitorio (43). Aunque la clínica clásica tiene una buena correlación en el SAHS grave, los modelos diagnósticos predictivos con la combinación de síntomas de

SAHS y variables antropométricas, no han demostrado ser útiles por su baja sensibilidad (160-162). En la Figura 4 se muestran los síntomas más frecuentes de SAHS tanto nocturnos como diurnos como la excesiva somnolencia diurna (ESD), trastornos de conducta o personalidad.

Figura 4. Síntomas más frecuentes de SAHS

Nocturnos	Diurnos
Ronquidos	Excesiva somnolencia diurna
Apneas observadas	Sensación de sueño no reparador
Episodios asfícticos	Cansancio crónico
Movimientos anormales	Cefalea matutina
Diaforesis	Irritabilidad
Despertares frecuentes	Apatía
Nicturia (adultos) y enuresis (niños)	Depresión
Pesadillas	Dificultades de concentración
Sueño agitado	Pérdida de memoria
Insomnio	Disminución de la libido
Reflujo gastroesofágico	

Modificado de Durán-Cantolla J, Arch Bronconeumol 2005

Las mujeres suelen relatar síntomas como cansancio general, ansiedad, síntomas depresivos, molestias inespecíficas, cefalea o mayor toma de benzodiacepinas, en comparación con los síntomas que presentan los varones.

El **ronquido** se produce por la vibración de las estructuras orofaríngeas durante el sueño, por un aumento de la resistencia al paso del aire por la VAS. Se acompaña de ruidos asfícticos y sonidos entrecortados. El hecho de roncar no implica padecer un SAHS (se estima que el 40% de los varones y el 20% de las mujeres ronca) pero por el contrario, la gran mayoría de SAHS son roncadores. Está asociado a la edad, tabaquismo, obesidad, toma de alcohol y obstrucción nasal (163, 41). Las pausas respiratorias o **apneas o hipopneas presenciadas** por la persona que duerme al lado del paciente de forma prolongada y repetida durante la noche son muy características del SAHS (164-166). La presencia de **hipersomnias diurnas** (ESD) es el principal síntoma diurno y se define como la tendencia a dormirse involuntariamente en situaciones inapropiadas. Es muy importante su medición para analizar el riesgo del paciente y priorizar la realización del estudio de sueño. Puede no aparecer en pacientes con SAHS, aparecer en otras entidades o en la población general en relación con una mala higiene de sueño o toma de fármacos. Se puede medir de forma subjetiva mediante la escala de Epworth o la escala de gravedad de la ESD (167). La escala de Epworth es una escala sencilla, diseñada para ser realizada por el paciente, aceptada universalmente, traducida al castellano y validada en pobla-

ción española (168-169). Consta de 8 preguntas, en las que se exponen diferentes situaciones en las que el sujeto debe establecer qué posibilidades tendría de adormilarse, entre 0 y 3 puntos. Los valores de normalidad en población general se sitúan entre 6 y 9 puntos (170). La medición de forma objetiva se realiza con el test de latencias del sueño (TLMS) que mide el tiempo que tarda el individuo en quedarse dormido cuando se encuentra en unas condiciones favorables (171,172); el test de mantenimiento de la vigilancia (TMV)(173), el test de Osler (Oxford Sleep Resistance) (174) o el test de la vigilancia motriz (PVT) (175), que miden la capacidad del individuo de mantenerse despierto en condiciones de baja estimulación.

### 3.7 Exploración Física

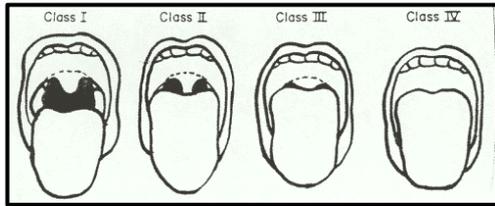
Es importante valorar la presencia de obesidad, cuello corto, la constitución facial y la existencia de cualquier factor sugestivo de estrechamiento de la vía aérea superior (176). Se recomienda medir la circunferencia del cuello, el índice de masa corporal (IMC) y realizar una exploración otorrinolaringológica básica, buscando alteraciones como retrognatia, micrognatia, estrechamiento periamigdalares, calidad de la mordida, macroglosia, hipertrofia amigdalares, elongación de úvula, morfología del paladar duro o anomalías nasales (pólipos, desviación de tabiques, hipertrofia de cornetes).

Se suele utilizar la escala modificada de Mallampati (177,178) que valora la visualización de estructuras anatómicas faríngeas con el paciente en posición sentada y con la boca totalmente abierta, dividiendo a los individuos en cuatro grupos. Esta escala se utiliza por anestesia para prever la dificultad de intubación, a mayor grado, mayor estrechamiento de la vía aérea y mayor posibilidad de padecer obstrucción durante el sueño.

Se distinguen 4 grados que se muestran en la Figura 5:

- Clase I: visibilidad del paladar blando, úvula y pilares amigdalinos
- Clase II: visibilidad de paladar blando y úvula
- Clase III: Visibilidad del paladar blando y base de la úvula
- Clase IV: Imposibilidad para ver el paladar

Figura 5. Escala modificada de Mallampati:



Modificado de Mallampati SR, *Can Anaesth Soc J* 1985

### 3.8 Diagnóstico

#### 3.8.1 Polisomnografía convencional

La polisomnografía convencional (PSG) es el método de referencia para el diagnóstico del SAHS y de otros trastornos no respiratorios del sueño. Pero es una técnica cara, laboriosa y técnicamente compleja, que no está al alcance de todos los centros. Por este motivo, han surgido técnicas diagnósticas simplificadas y la AASM ha clasificado los estudios de sueño en 4 tipos (179):

- TIPO 1: PSG convencional vigilada por un técnico en el laboratorio de sueño, registro de variables neurofisiológicas (electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG) mentoniano) y respiratorias (pulsioximetría, flujo aéreo nasobucal, ronquidos, movimientos toracoabdominales y electrocardiograma); con un mínimo de 7 canales y que incluya al menos 3 horas de sueño
- TIPO 2: PSG realizada con un equipo portátil y no vigilada por un técnico
- TIPO 3: Poligrafía respiratoria (PR) donde se registra la respiración, esfuerzo toracoabdominal y pulsioximetría, con un total de 4-7 canales
- TIPO 4: Estudios supersimplificados con aparatos de 1 o 2 canales, oximetría y/o respiración.

La PSG, por lo tanto, corresponde a los estudios tipo 1 y 2 de la AASM.

La primera exploración del sueño fue realizada por Loomis (180) utilizando una única variable, el EEG. En el 1953 Aserinsky y Kleitman (181) descubrieron la fase REM de sueño lo que originó una nueva clasificación el 1957 que distinguía 4 estadios de sueño no REM (No Rapid Eye Movement) y el sueño REM (Rapid Eye Movement) que llamaron paradójico. En el 1959 Jouvett y en el 1962 Berger (182) descubrieron la atonía muscular característica del REM por lo que desde entonces se

había de monitorizar el EEG, los movimientos oculares y el tono muscular.

El estudio de Monroe en el 1967 (183) puso de manifiesto la necesidad de un sistema de estadiaje de sueño y dió origen a una reunión de consenso de 12 autoridades mundiales con la publicación por Allan Rechtschaffen y Anthony Kales (2) de la terminología y el sistema de estadiaje que ha estado vigente hace pocos años en todo el mundo, como hemos comentado previamente.

### *3.8.2 Métodos abreviados*

El consumo de recursos sanitarios y las listas de espera en el proceso diagnóstico del SAHS son muy importantes, por lo que existe especial interés en conseguir la máxima eficacia minimizando los recursos.

#### *3.8.2.1 Poligrafía respiratoria*

Se encuadraría dentro de los equipos de tipo 3 que no incluyen variables neurofisiológicas ni la presencia de un técnico especializado para su realización. Recogen variables respiratorias como movimientos respiratorios y flujo aéreo; cardiacas como frecuencia cardiaca o ECG, y la saturación arterial de oxígeno. También detectan ronquido, posición corporal o movimiento. Hoy en día, multitud de estudios confirman la utilidad de la PR tanto en el hospital como en el domicilio para el diagnóstico del SAHS (184-186), considerándose como un método diagnóstico fiable sobre todo en individuos con probabilidad media o alta de SAHS (187-189). Permite reducir los costes y el tiempo de espera y hace accesible el diagnóstico a los centros que no dispongan de PSG convencional (190). Como inconvenientes, cabe comentar que no evalúa la calidad del sueño, infravalora los trastornos del sueño (el número de apneas e hipopneas se valora por hora de registro y no por hora de sueño) y no permite evaluar otros trastornos no respiratorios del sueño (191).

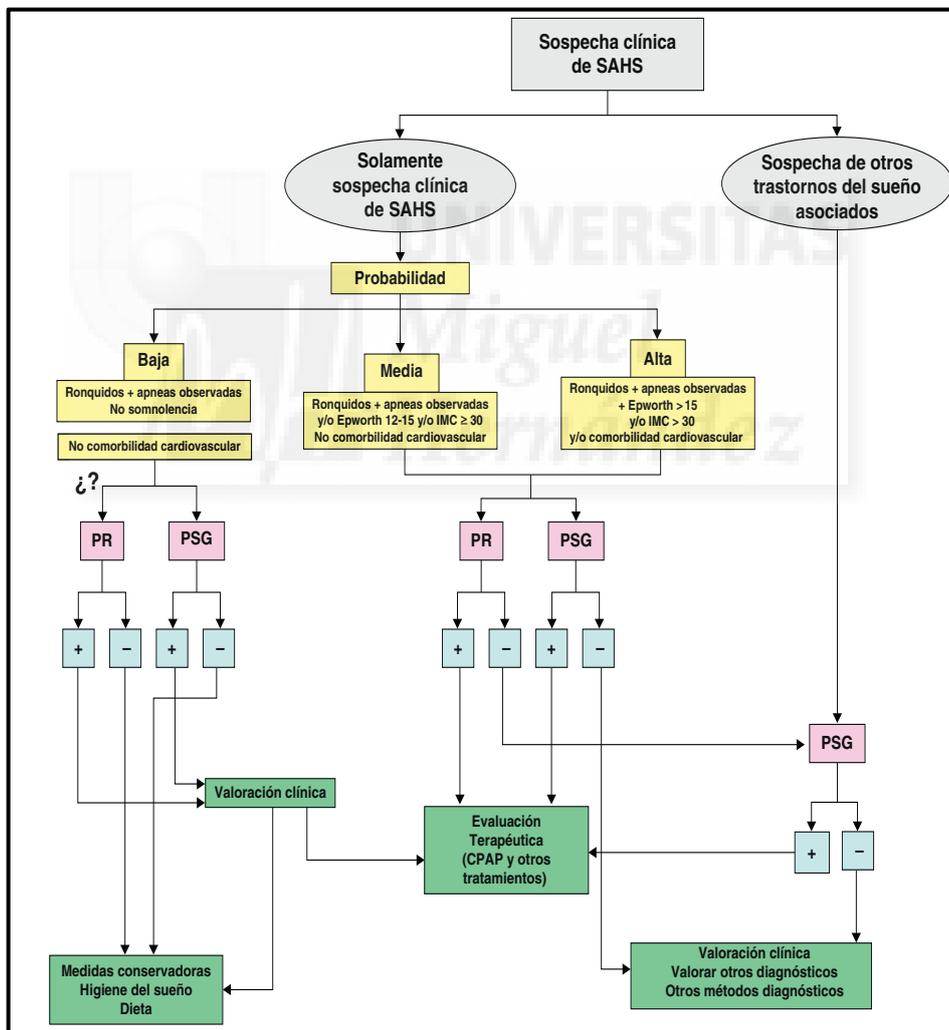
#### *3.8.2.2 Sistemas supersimplificados*

Corresponde a los estudios tipo 4 de la AASM, donde se recogen una o dos variables como la saturación o flujo aéreo únicamente. La oximetría nocturna puede demostrar la presencia de apneas o hipopneas, pero no distingue los trastornos centrales de los obstructivos ni detecta eventos sin desaturación, aunque pueden emplearse como screening en pacientes sin patología cardiorespiratoria de base (192)

Los sistemas monocanal con flujo nasal (193,194) o bicanal con flujo y saturación (195) han mostrado su papel en el diagnóstico del SAHS como método de screening. Estudios recientes del grupo español de sueño (196-197) proponen el registro mediante cánula nasal en domicilio como una alternativa eficaz y barata para el diagnóstico e inicio del tratamiento del SAHS en atención primaria.

En la siguiente figura se muestra el algoritmo diagnóstico propuesto por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Figura 6. Algoritmo de actuación ante la sospecha de SAHS



Abreviaturas: PR:poligrafía respiratoria(domiciliaria o hospitalaria), PSG:polisomnografía

Modificado de Lloberes P, Arch de Bronconeumol 2011

### 3.9 Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del SAHS son resolver los signos y síntomas de la enfermedad; mejorar la calidad de vida, el IAH y las desaturaciones nocturnas; reducir las complicaciones sistémicas de la enfermedad y disminuir los costes directos e indirectos. El tratamiento ha de ser multidisciplinar, con varias opciones que no son excluyentes entre sí (42).

#### *3.9.1 Medidas higiénico-dietéticas del sueño*

El objetivo de estas medidas generales es reducir los factores de riesgo que favorecen o agravan esta enfermedad. Consisten en:

- Mejorar la higiene del sueño. Conseguir una buena rutina de sueño, en un ambiente favorable, sin ruidos, con horarios de sueño regulares y adecuadas rutinas. Se ha observado que la privación de sueño reduce el tono muscular y aumenta la colapsabilidad de la VAS agravando el SAHS (198)
- Pérdida de peso. Como ya hemos comentado previamente, la obesidad es el principal factor de riesgo de SAHS (199). En pacientes obesos y con SAHS, la pérdida de peso es un tratamiento de primera línea, junto con cambios en estilo de vida como cambios de hábitos alimentarios y práctica de actividad física. Además de mejorar la severidad de la enfermedad, reduce el IAH (200), mejora otros factores del síndrome metabólico ya que disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular y mejora la diabetes tipo 2 (201). La pérdida de peso reduce la severidad de la enfermedad ya que la reducción de los depósitos de grasa en la zona de la hipofaringe disminuye la colapsabilidad de la VAS, pero no es un tratamiento curativo, ya que no soluciona todos los eventos respiratorios (202). De hecho, es mucho más difícil mejorar un SAHS mediante la pérdida de peso que empeorar un SAHS ya presente si se aumenta de peso (138) Además, tal y como se muestra en un metanálisis reciente, la pérdida de peso mediante cirugía bariátrica (en pacientes con BMI>40) que consigue descensos de IMC de hasta 16,9 Kg/m<sup>2</sup>, reduce el IAH en mayor medida que la pérdida de peso mantenida mediante dieta, pero sólo consigue curar el SAHS en un 25% de los casos (203). En cuanto a los fármacos disponibles para la pérdida de

peso, de momento sólo el orlistat está disponible, ya que la sibutramina no ha sido aprobada en Europa por sus efectos adversos cardiovasculares (204).

- Dejar de fumar. El hábito tabáquico precipita o agrava el ronquido y el SAHS ya que deprime la actividad de la musculatura orofaríngea. Además el humo del tabaco irrita e inflama la VAS, reduciendo su calibre y aumentando su resistencia, aumentando el riesgo de padecer SAHS o agravando el ya existente (205)
- Evitar el alcohol, sobre todo en las horas nocturnas. Su consumo deprime la actividad dilatadora faríngea produciendo un desequilibrio entre fuerzas dilatadoras y constrictoras de la VAS. Las apneas son de mayor duración y las desaturaciones más severas por depresión de los estímulos hipóxicos e hipercápnicos (206).
- Evitar el decubito supino al dormir, ya que esta posición favorece la colapsabilidad de la vía aérea durante el sueño, agravando la enfermedad. De hecho, hay pacientes que padecen un SAHS posicional, el IAH en decúbito supino es el doble que en decúbito lateral. El tratamiento postural o aplicación de molestia física en la espalda consiste en colocar una o varias pelotas fijadas en la espalda o aumentar la cabecera de la cama 30°, ha mostrado efecto escaso y a corto plazo (207).
- Evitar el uso de benzodiazepinas, ya que disminuyen la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia durante el sueño y la vigilia. (208) Se recomienda usar hipnóticos no benzodiazepínicos (zolpidem) como inductores del sueño si se precisa.
- Tratamiento médico de la obstrucción nasal. La congestión nasal puede ser un factor de empeoramiento del SAHS y su tratamiento con corticoides nasales puede mejorar el SAHS y la tolerancia a la CPAP.

### *3.9.2 Tratamientos quirúrgicos*

Hasta mediados de los años 70 el único tratamiento quirúrgico que se conocía para el SAHS era la traqueostomía. Posteriormente se desarrollaron las técnicas quirúrgicas clásicas que se dividen en técnicas reductoras del contenido como la cirugía nasal, palatofaríngea y reductora de la base de la lengua; y cirugías ensanchadoras del continente (209). Hoy en día se habla de cirugía multinivel, por la

propia fisiología de la faringe y porque el colapso de la vía aérea durante el sueño se produce a varios niveles (210), de ahí que lo más frecuente sea combinar técnicas quirúrgicas hipofaríngeas con las orofaríngeas, la uvulopalatofaringoplastia (UPPP) sobre todo, y añadir en ocasiones la cirugía nasal (211). En la actualidad, la cirugía como tratamiento del SAHS únicamente está indicada en pacientes seleccionados que no toleran o no cumplen el tratamiento con CPAP (212).

Las principales técnicas quirúrgicas son:

- Cirugía nasal. Consiste en corregir una desviación septal por septoplastia; una obstrucción por hipertrofia turbinal con una turbinectomía, resección submucosa del cornete también por radiofrecuencia, o el tratamiento de la poliposis nasosinusal obstructiva. Ha mostrado mejorar datos subjetivos como el ronquido hasta en un 90% de los casos, pero de manera impredecible (213). De forma aislada no es suficiente para solucionar eventos respiratorios obstructivos sobre todo en casos moderados y severos (214). Por todo esto, actualmente sólo está indicada como técnica aislada en los casos de intolerancia nasal a la CPAP por obstrucción (215).
- Cirugía palatofaríngea. Descrita por Fujita en 1981, la UPPP y sus múltiples variantes son técnicas quirúrgicas que se basan en la eliminación de tejido redundante e hipertrófico del paladar blando. Indicada en pacientes con obstrucción retropalatal pero no retrolingual y casos leves o moderados sin comorbilidades. Hoy en día se puede realizar a través de cirugía convencional, láser (LAUP) o radiofrecuencia (RFV) o implantes del paladar y se considera una técnica útil para el ronquido con una eficacia de un 80-90% que desciende hasta un 50% después del primer año. En cuanto a la resolución de los eventos obstructivos, la tasa de éxito alcanza el 40-50% y depende de la exploración anatómica, gravedad del SAHS, edad, estado del paciente y elección del paciente (216).
- Cirugía reductora de la base de la lengua. La cirugía hipofaríngea pretende resolver la obstrucción a nivel retrolingual mediante avance geniogloso, suspensión del hioides, radiofrecuencia de base lingual (RFBL) o suspensión de base lingual (SBL). Se pueden realizar mediante láser o radiofrecuencia y se ha descrito una tasa de éxito de hasta el 40% en casos de SAHS leve-moderado (217).

- La cirugía ensanchadora del continente o avance maxilomandibular. Se trata de técnicas quirúrgicas complejas muy intervencionistas realizadas en pacientes muy concretos con anomalías del esqueleto facial, obstrucción multinivel tras cirugía de tejidos blandos o fracaso o rechazo a la CPAP. Dentro de las técnicas quirúrgicas es la más eficaz, pero presenta una alta morbilidad (218).

En cuanto a la eficacia de la cirugía multinivel, la combinación de la UPPP con avance del geniogloso o suspensión del hioides ha mostrado una eficacia del 61%; la del UPPP con RFBL del 46 % y la de UPPP con SBL del 57% (217).

En los últimos años han surgido además de modificaciones de las técnicas quirúrgicas ya existentes, nuevas técnicas. Entre ellas:

- Endoscopia con sedación inducida por drogas (DISE). Técnica desarrollada en los últimos 5 años en la que se utiliza sedación con propofol con lo que consigue el estudio de la VAS en condiciones similares al sueño. Permite individualizar la localización anatómica de la obstrucción de la VAS, si el colapso se produce en sentido anteroposterior o de forma completa concéntrica, individualizando la técnica quirúrgica a realizar posteriormente (219).
- Faringoplastia con expansión del esfínter (ESP). Técnica que modifica la clásica UPPP con preservación de la úvula y consigue además un aumento del espacio retropalatal (220).
- Estimulación eléctrica. Consiste en la activación del geniogloso por estimulación del nervio hipogloso durante el día a modo de entrenamiento para evitar el colapso de la VAS mediante la implantación de dispositivos subcutáneos o transmucosos. Varios estudios realizados desde el 1989 han mostrado disminuciones en el IAH incluso en pacientes severos pero con IMC < de 32 kg/m<sup>2</sup>. El dispositivo requiere ajustes 3-6 meses después de su implantación y de momento no está aprobado para uso clínico estando contraindicado en pacientes con estimulación cardíaca permanente (221).

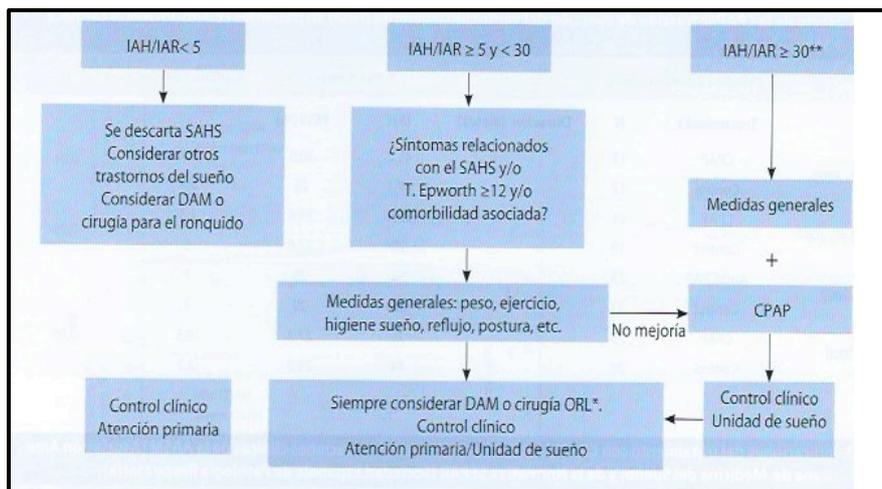
### *3.9.3 Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)*

La aplicación de presión positiva continua sobre la vía aérea es el tratamiento de elección del SAHS con una evidencia científica incuestionable (42).

Fue desarrollada por Colin Sullivan en el año 1981. Consiste en un aparato que genera un flujo constante de aire que a través de una tubuladura se trasmite a una máscara nasal adaptada a la cara del sujeto y fijada con un arnés y, de ahí, a la vía aérea superior. Existe una fuga controlada que evita la reinhalación y la relación entre la fuga y el flujo de aire determina una presión en la mascarilla. Dado que la resistencia de la mascarilla (la fuga) es siempre la misma, para incrementar la presión de CPAP se incrementa el flujo que genera el motor del aparato de CPAP. Esta presión se transmite a la VAS estabilizándola, impidiendo su colapso, aumentando sus diámetros izquierda derecha y aumentando la capacidad residual funcional (222). La CPAP nasal ha mostrado ser más efectiva que placebo para mejorar la somnolencia y la calidad de vida en pacientes con SAHS (223). Corrige los fenómenos obstructivos, el ronquido, las desaturaciones y los arousals secundarios a eventos respiratorios, la arquitectura del sueño, la capacidad de atención, entre otras variables cognitivas, reduce el riesgo de accidentes de tráfico y normaliza las cifras de tensión arterial en un porcentaje de enfermos hipertensos. Es un tratamiento bien tolerado con un elevado porcentaje de cumplimiento si se compara con otros tratamientos crónicos, pero su tolerancia disminuye en pacientes leves moderados y en sujetos asintomáticos.

La siguiente figura tomada de la última normativa SEPAR de Diagnóstico y Tratamiento del SAHS de 2011 refleja las indicaciones actuales de tratamiento con CPAP (43):

Figura 7. Algoritmo de tratamiento del SAHS.



Modificado de Lloberes P, Arch Bronconeumol 2011 \* Se desaconseja el empleo de DAM sin evaluación y control por dentista o maxilofacial. \*\* Tener en cuenta la edad. Abreviaturas: DAM:dispositivo de avance mandibular; IAH:índice de apnea hipopnea; IAR:índice de alteración respiratoria; ORL: otorrinolaringología.

La CPAP es, por tanto, el tratamiento de elección en pacientes con SAHS moderado-grave sintomático y probablemente en el grave asintomático. Como futuros retos está el establecer si el IAH es un factor más de riesgo cardiovascular y evaluar el efecto de la CPAP a largo plazo en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular, con coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular y en pacientes con patología cardiovascular establecida. En este sentido estudios importantes internacionales y multicéntricos actualmente en marcha y recién finalizados como el SAVE (60) o ADVENT-HF en pacientes con insuficiencia cardiaca y el ISAAC en pacientes con cardiopatía isquémica arrojarán luz a esa cuestión en los próximos años. Otras áreas de investigación actual y ya comentadas en otro apartado de la introducción son el tratamiento con CPAP en pacientes de más de 70 años y en mujeres (224).

Existen varias opciones para el ajuste óptimo de la presión (225), como la titulación con PSG mediante modo noche partida para pacientes con IAH>20 o, iniciar el tratamiento mediante ajuste empírico por fórmula matemática mientras se espera a la titulación vía PSG (226) o mediante un sistema de autoCPAP validado y con análisis visual.

El tratamiento con CPAP puede producir efectos adversos transitorios, más frecuentemente la primera semana de tratamiento, como congestión nasal, irritación cutánea, sequedad faríngea y frío, ruido, conjuntivitis, epistaxis, insomnio o aerofagia. La CPAP únicamente está contraindicada de manera absoluta en pacientes con fistula de líquido cefaloraquídeo. Puesto que no es un tratamiento curativo debe usarse de forma continuada y con un cumplimiento mínimo de 3.5 horas por noche. Es muy importante detectar a pacientes con un cumplimiento menor de 3 horas por noche (227). Se recomiendan revisiones al mes, cada 3 meses durante el primer año y después anualmente y siempre que se requiera por parte del paciente. Para el seguimiento óptimo de los pacientes es muy importante una estrategia coordinada por un equipo multidisciplinar (médicos especialistas en sueño, enfermería, atención primaria), capaz de detectar precozmente los efectos secundarios y evitar el rechazo al tratamiento, además de asegurar el cumplimiento de las medidas de carácter general higiénico-dietéticas primordiales también en todos los pacientes (228). En aquellos casos de pacientes con aumento o disminución de peso de más de un 10% o reaparición de sintomatología relacionada con el SAHS estaría indicado realizar un nuevo estudio de titulación de CPAP.

#### *3.9.4 Dispositivo de avance mandibular (DAM)*

Indicado en pacientes roncoadores con o sin somnolencia y en pacientes con SAHS leves moderados con bajo IMC y desaturaciones no importantes. Los hay de avance fijo y de avance regulable. Han mostrado su utilidad en pacientes con resistencia aumentada de la VAS, como segunda elección en pacientes que no toleran CPAP, que no son candidatos a cirugía o con riesgo quirúrgico elevado (229). Se pueden realizar a medida por un dentista o técnico dental o, prefabricados con material termoplástico. El estudio de Vanderveken aleatorizado y controlado (230), en el que se comparaba el efecto de los hechos a medida con los prefabricados mostró que sólo los primeros reducían de forma significativa el IAH. Además, durante el uso de los dispositivos a medida se obtuvo una respuesta parcial o completa en un 66% de los pacientes en comparación con el 31% en los pacientes con los prefabricados. Además, en el 63% de los pacientes en los que fracasó el prefabricado, el resultado fue satisfactorio al usar los a medida. Con respecto al ronquido, mejoró subjetivamente en el 66% de los pacientes con a medida frente al 37% en el grupo de los prefabricados. El 82% de los pacientes prefirió el realizado a medida.

#### *3.9.5 Tratamientos farmacológicos*

Se han propuesto como alternativa a la CPAP en pacientes leves que no han tolerado la CPAP. Actuarían a través de varios mecanismos como aumento en el tono de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores, aumento de la mecánica ventilatoria, reducción de la proporción de sueño REM, aumento del tono colinérgico durante el sueño, aumento del umbral de despertar, reducción de la resistencia de las vías respiratorias y de la tensión superficial de la VAS. En una revisión Cochrane reciente de 30 ensayos con 25 fármacos distintos que incluía a 516 participantes, se concluye que no hay pruebas suficientes para recomendar el uso de fármacos como tratamiento del SAHS. (231). La eszopiclona, la acetazolamida, la naltrexona, la fisiostigmina y el lubricante nasal fosfocolinamina han sido estudiados, pero durante una o dos noches, con lo que no se conocen sus resultados a largo plazo. La paroxetina ha mostrado un pequeño efecto sobre la gravedad del SAHS sin efecto en la somnolencia diurna. En cambio con la protriptilina se han descrito mejorías en la somnolencia sin mejorías en el IAH. La mirtazapina que en ensayos anteriores había mostrado mejoría en el IAH, no ha mostrado que disminuya

el IAH en un estudio realizado por Marshall aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, asociándose además a un aumento de peso y empeoramiento del IAH (232). El donezepil, bien establecido para el tratamiento del Alzheimer, mejoró la saturación de oxígeno y la gravedad del SAHS en pacientes con y sin demencia, necesiéndose estudios adicionales para confirmar estos resultados.

El tratamiento médico de las enfermedades nasales debe formar parte del arsenal terapéutico del SAHS leve y la roncopatía patológica y debe ser complementario a otros tratamientos en los casos más graves. En este sentido, un esteroide nasal tópico mostró buena tolerabilidad, redujo la gravedad de la enfermedad y mejoró el estado de alerta subjetiva en un grupo de pacientes SAHS con rinitis (231). En cuanto al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en pacientes con SAHS y reflujo gastroesofágico, diálisis en pacientes con insuficiencia renal, antiinflamatorios como estatinas o aspirina, que habían sido sugeridos como posibles alternativas, no existe ninguna nueva evidencia en los últimos años respecto a su beneficio.

### *3.9.6 Otros tratamientos*

- Oxígeno. El papel del oxígeno en el tratamiento del SAHS es controvertido. Su objetivo es reducir los efectos deletéreos de la hipoxemia durante el sueño, y ha mostrado una reducción en el número total de apneas, pero sin modificar la arquitectura del sueño o la somnolencia diurna (233). Su empleo podría considerarse en pacientes con SAHS e insuficiencia respiratoria cuya oxigenación no mejora pese al tratamiento con CPAP. En un metanálisis reciente de 14 estudios con un total de 359 pacientes, el tratamiento con oxígeno ha mostrado mejorar la saturación de oxígeno en pacientes con SAHS pese a aumentar la duración de los eventos respiratorios, aumentando el riesgo de hipercapnia (234). Un trabajo reciente ha mostrado que el tratamiento con oxígeno suplementario en pacientes con SAHS e insuficiencia cardiaca disminuye el número de eventos respiratorios de origen central y el ODI de forma significativa, pero no tiene efecto en IAH, calidad de vida, grado de disnea de la NYHA o en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tras 6 meses de seguimiento (235). Otro estudio en pacientes SAHS con enfermedad cardiovascular o múltiples

factores de riesgo cardiovasculares, ha mostrado que el grupo de pacientes tratado con CPAP frente al tratado con oxígeno suplementario o grupo control, mostraban una reducción significativa en las cifras de tensión arterial (236).

- Dispositivo de presión nasal positiva expiratoria en la vía aérea (EPAP). Se trata de un dispositivo que se coloca en la nariz y ofrece una resistencia al flujo espiratorio de manera unidireccional. Esto produce una hiperinflación pulmonar que causa tracción traqueal que se transmite a la VAS disminuyendo su colapsabilidad. Aprobado para uso clínico ya que ha conseguido mejoras en el IAH en pacientes con SAHS moderado e intolerantes a la CPAP pero no está indicado en pacientes con severas desaturaciones o bloqueo nasal permanente (237,238).
- Dispositivos de presión oral. Consisten en la aplicación de presión oral para desplazar la lengua y el paladar blando hacia delante y hacia arriba. De momento los resultados son preliminares y se requieren más estudios para extender su uso (239).
- Terapia de umbral de arousal (*arousal threshold therapy*). Se ha hipotetizado que los *arousals* se relacionan con la severidad del SAHS, de manera que si conseguimos que con ayuda farmacológica (se ha ensayado con eszopiclona) disminuyan durante el sueño, mejorando la estabilidad del sueño; la actividad de los quimiorreceptores permitirá la dilatación de la vía aérea evitando un evento respiratorio. Los resultados de momento han sido contradictorios (240).
- Estimulación del nervio frénico. Dos publicaciones recientes han mostrado la eficacia de la estimulación transvascular del nervio frénico (PNS) como tratamiento para la apnea central del sueño, mediante implantación del estimulador en el tronco braquiocefálico o vena pericardiofrénica izquierda (241-242).

## 4. FUNCIÓN RESPIRATORIA Y SAHS

### 4.1 Introducción

Varios estudios han valorado si la función pulmonar está afectada en pacientes con SAHS, pero con resultados no consistentes, por diferencias en el tamaño muestral, tipo de población examinada, técnicas de medida o posibles factores de confusión como hábito tabáquico, obesidad u otras enfermedades respiratorias. Como conclusión a todos ellos, podemos decir que en pacientes con SAHS no fumadores, sin enfermedad pulmonar y no obesos, no se objetivan alteraciones en la función pulmonar (243). Dicho de otra forma, clínicamente no es útil la medida de la función pulmonar en pacientes con SAHS, pero sí lo puede ser para estudios de mortalidad o modelos predictivos de apnea del sueño.

Sin embargo, algunos de los estudios que han mostrado alteraciones en la función pulmonar en pacientes con SAHS se relacionan con la presencia de obesidad, que sabemos que es el principal factor de riesgo de SAHS. Vamos a analizar por ello, cómo afecta la obesidad al sistema respiratorio y cuales son los resultados de estos estudios.

### 4.2 Efectos de la obesidad sobre el sistema respiratorio

La obesidad es el principal factor de riesgo de SAHS y afecta a la fisiología respiratoria, tanto en reposo como en ejercicio, ya que altera la relación entre los pulmones, la pared torácica y el diafragma (244). Se produce un efecto mecánico directo sobre el diafragma y cavidad torácica, que afecta la mecánica ventilatoria, reduce la complianza o distensibilidad del sistema respiratorio, aumenta el trabajo respiratorio y el consumo de oxígeno durante la respiración y aumenta el cierre de las vías aéreas periféricas (245). El acúmulo de adipocitos en la zona abdominal e intratorácica produce un aumento de la presión intrabdominal, compresión directa sobre el diafragma, los pulmones y la cavidad torácica impidiendo el adecuado movimiento del diafragma y alterando el balance de retroceso elástico pulmonar. En cambio, el acúmulo de adipocitos en las caderas o muslos no ha mostrado este efecto mecánico directo sobre los pulmones.

Todo ello conlleva a una insuficiencia respiratoria restrictiva con afectación de los volúmenes pulmonares: disminución de capacidad vital (VC), capacidad pulmonar total (TLC) y capacidad residual funcional (FRC), de forma más pronun-

ciada en pacientes hipercápnicos que eucápnicos (246). Se produce un aumento de la frecuencia respiratoria y disminución de VT. La disminución de la FRC incluso hasta valores de volumen residual (RV) es el efecto más claramente descrito en la obesidad y, junto al descenso en el volumen de reserva espiratorio (VRE), se detecta incluso con un modesto aumento de peso (247). En el trabajo de Jones y colaboradores con pacientes con BMI de 30-35 Kg/m<sup>2</sup>, se observó que presentaban VRE de sólo 42.4 ±29.3%, disminuyendo el VRE de forma exponencial con aumentos de IMC (248).

El volumen espirado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) tienden a disminuir conforme aumenta el IMC, pero el efecto es pequeño y los valores se mantienen dentro del rango de la normalidad. El ratio FEV1/FVC se mantiene normal o aumentado incluso en la obesidad mórbida, indicando que el FEV1 y la FVC se afectan de la misma manera (249). La TLC no se afecta hasta valores de IMC del rango de obesidad mórbida.

El descenso observado en la FRC aumenta el riesgo de limitación de los flujos espiratorios y cierre de la vía aérea. Además, la obesidad tiene un efecto directo sobre el calibre de la vía aérea. Se produce una disminución de la distensibilidad pulmonar, un aumento de la resistencia de las vías aéreas y una disminución de la fuerza y resistencia de la musculatura inspiratoria. La disminución de la distensibilidad se relaciona directamente con el IMC y es el resultado de un aumento en el volumen sanguíneo pulmonar, cierre de las vías aéreas dependientes, alteración de la ventilación perfusión, formación de pequeñas zonas de atelectasia y aumento de la tensión del surfactante pulmonar por la reducción de la FRC. La broncoconstricción, además, potencia estos efectos. Un mayor aumento del cierre de la vía aérea durante respiración a VT se asocia con un descenso de la saturación de oxígeno en algunos sujetos, incluso con DLCO normal o aumentada. Pero todos estos efectos varían según los distintos estudios, por las diferencias metodológicas y porque no es fácil la medida de la distensibilidad pulmonar (250).

La limitación en los flujos espiratorios y el desarrollo de presión positiva intrínseca espiratoria sobre todo en posición supina, produce un aumento del trabajo respiratorio y un aumento en el umbral de carga de los músculos respiratorios que provoca disnea. Toda esta combinación de deterioro ventilatorio, exceso de la producción de CO<sub>2</sub> y reducción del impulso ventilatorio predispone a los individuos obesos al síndrome de obesidad hipoventilación (251).

En cuanto a los efectos de la pérdida de peso en la función pulmonar, se han realizado varios estudios que han mostrado que muchos de estos cambios son reversibles, observando sobre todo aumentos en el VRE, incluso con moderadas pérdidas de peso de IMC de 35 a 33 Kg/m<sup>2</sup> (252).

El trabajo de Mafort, que evaluó la función pulmonar de 30 pacientes obesos no mórbidos con síndrome metabólico a los que se le colocó un balón intragástrico, mostró descensos previos a la cirugía en VRE, TLC y un aumento en la DLCO (especialmente en pacientes con obesidad troncular) y 3 meses tras la colocación del balón observó reducciones significativas en IMC, presión inspiratoria máxima (PIM), FVC, TLC y VRE (253).

Guimarães estudió a 36 pacientes obesos mórbidos con IMC de 49,7 Kg/m<sup>2</sup>, realizando espirometría, medida de volúmenes pulmonares y test de difusión antes y después de cirugía bariátrica y, observó que antes de la cirugía 34 de los 36 pacientes mostraban un descenso en la FRC, 6 de ellos con un síndrome restrictivo, con mejoría de todos los parámetros y resolución del trastorno restrictivo tras la cirugía, permaneciendo sólo en 13 pacientes la FRC disminuida. Únicamente encontraron correlación estadísticamente significativa entre la reducción del IMC y el aumento de la FRC, sugiriendo una relación entre obesidad y restricción pulmonar (254).

### 4.3 Exploración de la vía aérea superior

Como hemos comentado previamente, la base fisiopatológica del SAHS consiste en un aumento de la colapsabilidad de la VAS. En este sentido, algunos autores sugieren que la respuesta a la aplicación de presión negativa espiratoria (NEP), podría ser un predictor de esta alteración. Consiste en aplicar una pequeña presión negativa en la boca al principio de la espiración. La técnica es fácil de realizar y requiere una mínima cooperación del sujeto. Se basa en el principio de que en ausencia de limitación al flujo espiratorio, el aumento en el gradiente de presión entre el alveolo y la vía aérea abierta causada por la aplicación de la NEP produciría un aumento en el flujo espiratorio (255). Esta técnica fue introducida inicialmente para evaluar la limitación al flujo espiratorio en pacientes con EPOC, en los cuales la aplicación de NEP produciría una limitación en el flujo espiratorio. En los últimos años se ha utilizado en pacientes con SAHS para valorar la colapsabilidad de la VAS, de manera que en ausencia de obstrucción intratorácica de la vía aérea, la apli-

cación de NEP también produciría un descenso en el flujo espiratorio como reflejo de la colapsabilidad de la VAS (256,257). Además se ha correlacionado el grado de limitación al flujo aéreo con el grado de severidad del SAHS. De ahí que se haya propuesto la medida de la limitación al flujo aéreo mediante la aplicación de NEP como una herramienta de uso en la práctica clínica para valorar la posibilidad de padecer un SAHS en pacientes roncadores sin obstrucción al flujo aéreo (258,259).

Sin embargo, la aplicación de NEP puede provocar limitación al flujo aéreo en pacientes con obstrucción intratorácica, como pacientes con asma o EPOC, pacientes con obesidad o pacientes con SAHS de la misma manera, sin poder distinguirlos. Por eso, el trabajo de Baydur pretende, a través de las características de la limitación al flujo aéreo producidas por la aplicación de NEP, ser capaz de diferenciar estas entidades (260).

#### 4.4 Espirometría y forma de la curva flujo volumen

- Morfología de la curva flujo volumen y SAHS. La base fisiopatológica del SAHS se basa en la obstrucción de la VAS durante el sueño como consecuencia de la interacción de alteraciones estructurales, como reducción del diámetro de la vía aérea superior, y funcionales, como un aumento de su colapsabilidad. Aunque la zona de colapso es el área supraglótica, es difícil diferenciarla del área subglótica ya que la mayoría de reflejos afectan a la función de ambas zonas.

Un grupo de estudios en los años 80 que se basaron en la valoración de índices de obstrucción de la vía aérea superior, como flujos respiratorios máximos y en la forma de la curva flujo volumen, mostraron oscilaciones en los flujos ins y espiratorios y la llamada *saw-tooth sign*, (261,262) como signos de obstrucción extratorácica de la VAS, que podría aparecer en pacientes con SAHS. Pero trabajos posteriores con mayor número de pacientes no confirmaron estos hallazgos y mostraron la baja sensibilidad y valor predictivo de estas medidas (243, 263).

- Curva flujo volumen y SAHS. Varios estudios que han valorado la vía aérea inferior han mostrado disminución en el cociente FEV1/FVC en pacientes con SAHS (264), pero en cambio, otros estudios que han tenido en cuenta

factores como el tabaquismo o la obesidad, factores de riesgo conocidos de SAHS que pueden afectar también a la función pulmonar, no han mostrado alteraciones en la función pulmonar en pacientes con SAHS (265,266).

En este sentido, el estudio de Hoffstein (267), en el que se realizó curva flujo volumen, pletismografía corporal y test de difusión a 1296 pacientes con SAHS no fumadores y sin otras enfermedades pulmonares, no mostró diferencias en ninguno de estos parámetros en función de la severidad del SAHS ajustando por edad, IMC o peso.

Chaouat (268), en cambio, relacionó, aunque de manera muy débil, el FEV1 como factor de efecto independiente en el pronóstico de pacientes con SAHS tratados con CPAP, aunque parece que otros factores como la edad, tabaco o la presencia de enfermedad cardíaca puedan ser factores más importantes predictores de mortalidad en el SAHS.

En cambio, de Miguel (269) encontró alteración en la función pulmonar de pacientes con SAHS y con EPOC, de manera que el FEV1 mejoraba en este grupo después de 6 meses de tratamiento con CPAP, sin cambios en el tratamiento para la EPOC. Al respecto, la CPAP puede mejorar la FRC a largo plazo, lo que explicaría dicha mejoría. Además, ciertos factores de confusión como la obesidad pueden influir en dichos hallazgos.

#### 4.5 Volúmenes pulmonares estáticos y SAHS

Los trabajos que han mostrado diferencias en FRC en pacientes con SAHS respecto a no SAHS se relacionan más con el peso, que con efectos directos del SAHS sobre los volúmenes pulmonares (250).

Se ha observado que según aumenta el IMC disminuye la FRC y el RV de forma exponencial, incluso en pacientes con obstrucción espirométrica. Además, en pacientes obesos con EPOC se ha descrito que aumentos en el IMC se asocian a disminución en el cociente inspiratorio (IC) y en el cociente IC/TLC, es decir, a descensos en la hiperinsuflación pulmonar, como una manera de contrarrestar los efectos negativos de la hiperinsuflación pulmonar dinámica en los músculos respiratorios (270).

## 4.6 Test de difusión y SAHS

Se ha propuesto la hipótesis de que pacientes con SAHS tendrían una capacidad de difusión (DLCO) mayor que pacientes sin SAHS, ya que el aumento de la presión intratorácica durante la noche produciría un aumento del flujo sanguíneo pulmonar que aumentaría la capacidad de difusión (271).

Los mecanismos de esta relación no están aclarados. Por un lado, existen situaciones que se asocian a aumento de la difusión como el asma, shunts intracardiacos izquierda-derecha o la hemorragia alveolar. Y además, existen factores relacionados o asociados directamente con el SAHS que pueden contribuir a este aumento de la capacidad de difusión. Por ejemplo, la disfunción de la VAS que provoca un aumento de las resistencias inspiratorias; la policitemia como consecuencia de las desaturaciones de oxígeno nocturnas; la elevación de la presión de la arteria pulmonar en ausencia de otra enfermedad cardíaca o respiratoria o la propia obesidad (272). Aunque la influencia de la policitemia no está del todo clara ya que la DLCO se ajusta por los niveles de hemoglobina (273).

Por el contrario, la evidencia muestra que este aumento de la DLCO estaría más relacionado con la propia obesidad que con el propio SAHS (274,275, 271,272).

En pacientes obesos sin SAHS se ha descrito un aumento en la DLCO debido a un aumento en el volumen sanguíneo total y el gasto cardíaco, lo que daría lugar a un aumento en el volumen capilar sanguíneo y un aumento de la DLCO (245). Este aumento desaparecería tras la pérdida de peso (276, 253). Se ha observado, además, una correlación positiva entre DLCO y masa muscular y masa magra, más que con el IMC (277). De hecho, se ha sugerido que con la edad se pierde el efecto del IMC sobre la función pulmonar, que podría estar en relación con un cambio en los valores de referencia de función pulmonar (278, 279).

El estudio de Collard (271) mostró que en pacientes no fumadores con SAHS moderado/severo (IAH>30) tanto la DLCO como la KCO estaban aumentadas y la KCO además se correlacionaba positivamente con el IAH y el IMC. En cambio, al comparar con pacientes no SAHS de igual IMC se vio que este aumento se relacionaba más con el peso que con el SAHS, ya que en los pacientes obesos, tengan SAHS o no, el IMC es un determinante de los índices de difusión que son mayores de los predichos por ecuaciones basadas en edad o estatura solamente.

El estudio de Andreu y colaboradores (275) mostró que el tratamiento con

CPAP en pacientes con SAHS inducía cambios en la KCO mantenidos a lo largo del tiempo sin variaciones en la DLCO, siendo independientes del IMC, que se mantuvo constante. Esto podría ser explicado por el aumento del volumen alveolar inducido por la CPAP, causado por el reclutamiento de unidades alveolares y disminución del espacio muerto en estos pacientes.



## 5. FUNCIÓN MUSCULAR RESPIRATORIA

### 5.1 Introducción

La función de los músculos respiratorios es imprescindible para el correcto funcionamiento de la bomba respiratoria encargada del intercambio gaseoso en la respiración (280).

La fatiga muscular se define como la pérdida reversible de la capacidad de un músculo para desarrollar fuerza y/o velocidad, como resultado de una actividad bajo cargas. La debilidad muscular se define como la incapacidad persistente en cumplir con sus funciones mecánicas, esto es, generar presiones. A diferencia de la fatiga, la debilidad no es reversible con el reposo. Ambas formas de disfunción muscular aparecen cuando existe un desequilibrio entre la carga que los músculos inspiratorios deben de afrontar, y el trabajo que son capaces de generar (281).

Los músculos respiratorios, como músculos esqueléticos, han mostrado gran capacidad de remodelado o adaptación en respuesta a cambios fisiológicos o ambientales (282). El diafragma es el principal músculo inspiratorio, que actúa en conjunto con los hasta 20 músculos dilatadores de la VAS.

Durante el sueño, se modifica el tono de la musculatura esquelética, disminuyendo en fase NREM el de la musculatura postural y la VAS y estando prácticamente abolido en fase REM, con colapso de la musculatura de la VAS. En cambio, el tono de la musculatura inspiratoria, principalmente el diafragma, se mantiene preservado en sueño NREM y algo disminuido en fase REM. Sin embargo, pese al descenso del tono, el diafragma mantiene su actividad en fase REM y esto hace que en situaciones de debilidad o fatiga diafragmática se produzca una profunda hipoventilación sobre todo en fase REM. Además de los cambios en el tono de la musculatura respiratoria, el efecto de la gravedad en posición supina, altera la relación ventilación/perfusión del pulmón, haciendo que la FRC disminuya durante el sueño de forma fisiológica.

El sueño produce también de forma fisiológica, debido a esta disminución de la FRC y a un estrechamiento de la vía aérea superior, un aumento de la resistencia de la VAS. Esto supone un aumento de las cargas resistivas y elásticas de la musculatura respiratoria que en fase REM puede producir a modo compensatorio un cierto grado de hipoxemia y retención de dióxido de carbono. En fase REM, en la

que además disminuye la actividad de toda la musculatura respiratoria excepto la del diafragma, esta situación empeoraría aún más.

La disfunción diafragmática y/o de los músculos de la VAS está implicada en la fisiopatología del SAHS. Los pacientes con SAHS están sometidos a episodios repetidos de colapso de la VAS durante el sueño con la consecuente asfíxia, que conlleva a un mayor esfuerzo respiratorio con el mayor riesgo de sufrir fatiga muscular inspiratoria (283).

El sistema de control respiratorio, como ya hemos comentado previamente, está formado por los receptores sensoriales que proporcionan información sobre el estado del sistema (no son sólo los quimiorreceptores de pH, PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>), los circuitos de integración central y el output de salida hacia los músculos respiratorios. No se sabe muy bien de qué manera este sistema de control es capaz de compensar la debilidad de los músculos respiratorios haciendo que trabajen más fuerte, como por ejemplo, el uso de la musculatura accesoria o abdominal durante la respiración normal en reposo (25).

El patrón respiratorio es el resultado de la relación entre las propiedades mecánicas de las vías aéreas, la capacidad de los músculos respiratorios y de las demandas metabólicas, por lo que no es el mismo durante el sueño, el descanso o el ejercicio. Cuando esta bomba respiratoria falla y la musculatura respiratoria no puede generar suficiente ventilación alveolar y además se produce una alteración en el sistema de control respiratorio, se produce un descenso en la ventilación o hipoventilación con aumento de la PCO<sub>2</sub> e hipercapnia. Existen múltiples enfermedades que cursan con debilidad de los músculos respiratorios, como enfermedades neuromusculares (esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, etc...), metabólicas (caquexia de diferentes causas) o respiratorias (EPOC, cifoescoliosis).

Al valorar la función, fuerza y resistencia de los músculos respiratorios debemos tener en cuenta el nivel de volumen pulmonar al que se realiza la determinación. Por ejemplo, los pacientes con EPOC presentan hiperinsuflación y esto supone una desventaja mecánica (que no es lo mismo que afectación muscular intrínseca o miopatía) para los músculos respiratorios (284). Lo mismo ocurre en pacientes con restricción importante con descenso de la TLC en los que las presiones musculares espiratorias están disminuidas no alcanzándose una longitud óptima de los músculos para realizar una contracción adecuada.

## 5.2 Músculos respiratorios

En la respiración intervienen músculos de la región cervical, vía aérea superior, parrilla costal y región abdominal, inervados por los pares craneales V, VII, IX, X, XI y XII (285).

Los músculos que intervienen en la inspiración son:

- El principal es el diafragma (inervado por el nervio frénico y C3-C5)
- Intercostales laterales externos (T1 y T2)
- Intercostales paraesternales (T1-T2)
- Escalenos del cuello (C4-C8)
- Esternocleidomastoideo (XI, C1-C2)

Los principales músculos espiratorios son:

- Intercostales laterales internos (T1-T2)
- Transverso torácico, triangularis sterni
- Recto del abdomen (T7-L1)
- Oblicuo externo e interno (T7-L1)
- Transverso del abdomen (T7-L1)

La contracción simultánea o sincronizada de ambos ocurre en funciones como hablar, cantar, estornudar, vomitar o defecar. Los músculos inspiratorios contribuyen a generar una presión durante la respiración normal y los músculos accesorios participan bajo condiciones de aumento de la demanda ventilatoria (286).

En una respiración normal, en la inspiración actúa sobre todo el diafragma y la espiración es pasiva debido a la fuerza de retroceso elástico de los pulmones y la pared torácica. Al contraerse el diafragma se produce un crecimiento en el diámetro vertical o craneocaudal del tórax y en el apicoposterior o transversal, elevando las costillas y proyectando el esternón hacia delante, ensanchando la parte inferior del tórax. Ello es debido a la tracción ejercida por las últimas costillas y los fascículos costales del diafragma y por la presión producida sobre la cara interna del tórax por los órganos abdominales rechazados por la contracción del diafragma.

Al realizar una inspiración profunda actúan los escalenos del cuello que elevarían el orificio superior del tórax; los intercostales paraesternales; los intercostales laterales externos; el esternocleidomastoideo que ayuda a los escalenos a elevar el esternón y la primera costilla por medio de la clavícula y del subclavio, por la fijación previa de la clavícula hacia atrás; el serrato mayor y pectoral menor

por la inmovilización del omóplato por el romboides y por el trapecio; y la musculatura de la vía aérea superior como abductores de las cuerdas vocales, elevadores del paladar, dilatadores de la faringe, retractores de la lengua, maseteros y dilatadores de la nariz.

En una espiración forzada, además de los intercostales internos actuaría la musculatura del abdomen, con lo que el diafragma ascendería en el tórax y se alargaría, mejorando su curva de tensión alargamiento y proporcionando una mayor ventaja mecánica. La relajación brusca de los músculos abdominales permite el flujo inspiratorio (287).

### 5.3 Fisiología de la musculatura respiratoria

La fuerza de contracción de un músculo depende de la velocidad de acortamiento, de la longitud inicial del músculo y de la velocidad a la que es estimulado, por lo que cada músculo tiene una curva de longitud-tensión distinta (288). A medida que las fibras musculares se acortan, la capacidad del músculo de generar tensión decrece y a medida que la velocidad de contracción de un músculo aumenta, disminuye su capacidad de generar fuerza. Las fibras musculares más largas y con menor velocidad de contracción serían las que mayor fuerza generarían.

Existen múltiples factores que influyen en la resistencia y fatigabilidad de un músculo. En general, la resistencia de un músculo es el tiempo en el que puede sostener una determinada carga y la fatigabilidad sería la velocidad a la cual la capacidad de generar fuerza declina con el tiempo durante una contracción agotadora (289).

Además, hay tres tipos de fibras musculares:

- Tipo I: oxidativas y de contracción lenta, son las fibras más resistentes
- Tipo IIA: mixtas, fatiga resistentes y oxidativas
- Tipo IIB: glicolíticas y de contracción rápida

El diafragma es el principal músculo inspiratorio y su curva de longitud tensión es distinta al resto de músculos respiratorios. Está formado en un 50% por fibras tipo I, un 25% por fibras IIA y otro 20% por IIB. Mantener la respiración en reposo de manera continua justifica la alta proporción de fibras fatiga-resistentes tipo I y IIA. Un porcentaje intermedio de fibras IIA hará posible además mantener frecuencias respiratorias elevadas durante el ejercicio y la proporción de fibras de

contracción rápidas poco resistentes a la fatiga actúan en acciones como la tos o el ronquido (290). El diafragma es capaz de generar una mayor fuerza comparado con los músculos intercostales a una longitud optima.

La proporción de fibras en los músculos respiratorios varía según la especie y otros factores como la nutrición, edad, entrenamiento o cargas crónicas que producen fenómenos de adaptación. Se han descrito cambios en la expresión genética del diafragma en pacientes con EPOC tras estar sometidos a respiración contra resistencias (291).

## 5.4 Alteraciones de la función muscular respiratoria

Existen varias formas de valorar la función de la musculatura respiratoria:

### 5.4.1 Síntomas y Exploración Física

El síntoma más frecuente de disfunción muscular respiratoria es la disnea, que en casos de debilidad diafragmática severa aparece de forma brusca en todas las posiciones y sobre todo en decúbito (292). La debilidad generalizada produce hipoventilación severa nocturna que altera el sueño, causando somnolencia diurna, deterioro de la función intelectual, sueño de poca calidad, cefaleas matutinas y empeoramiento de los gases arteriales diurnos (293). Sin embargo, una debilidad moderada puede evidenciarse sólo por síntomas ligeros, a menos que se acompañe de aumento de las cargas (como en la obesidad), cuando exista una infección o ante gran actividad física.

A la exploración podemos observar un aumento en la frecuencia respiratoria y el uso de la musculatura accesorio, especialmente escalenos y esternocleidomastoideo (285). Es una característica de la debilidad y parálisis diafragmática el movimiento paradójico hacia dentro en inspiración del abdomen, especialmente en decúbito supino, debido al movimiento cefálico de un diafragma debilitado (286). Los pacientes con EPOC y limitación al flujo aéreo presentan un desplazamiento paradójico del margen costal lateral en inspiración hacia la línea media en vez de hacia fuera y arriba. Se conoce como signo de Hoover y es debido a la tracción del diafragma aplanado sobre la pared costal lateral (294).

### 5.4.2 Técnicas de imagen

La parálisis de un hemidiafragma se aprecia en una radiografía de tórax

como una elevación del hemidiafragma, pero es un signo inespecífico que se halla ausente en un 40% de los casos (292). La radioscopia puede evidenciar el movimiento cefálico paradójico del diafragma durante la maniobra de inspiración forzada. Este movimiento como una balanza del diafragma se conoce como fenómeno de Kienboeck y también puede apreciarse hasta en un 6% de individuos normales y proporciona poca información acerca del grado de debilidad diafragmática.

La ecografía es otra técnica utilizada para valorar ambos hemidiafragmas, evita la radiación, y permite diferenciar una parálisis diafragmática de un derrame subpulmonar, colección subfrénica, masa pleural o rotura diafragmática (295). Otras técnicas que también podrían ser útiles son la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética (286).

#### *5.4.3 Test de función pulmonar convencional*

La debilidad muscular respiratoria se manifiesta como una reducción en la capacidad inspiratoria (IC), capacidad vital (VC), capacidad pulmonar total (TLC) y volumen de reserva espiratorio (VRE). Pero lo más característico es la disminución en el volumen corriente (VT) y la preservación de la capacidad residual funcional (FRC). Una caída en VC superior al 25% al pasar de sedestación a decúbito supino o una VC menor de 75% en decúbito supino es altamente sugestiva de debilidad diafragmática. Además, la presencia de una VC normal en decúbito supino excluye la presencia de debilidad relevante en este músculo (296).

En cuanto a la capacidad de difusión, lo característico es la disminución de la difusión que se corrige a volumen alveolar, ya que el sujeto al ser incapaz de respirar normalmente muestra un volumen alveolar reducido.

Otro test propuesto es la medida de la máxima ventilación voluntaria (MVV) debido a su simplicidad, pero su sensibilidad o uso clínico no ha sido claramente documentado (286)

#### *5.4.4 Gases arteriales*

A medida que la debilidad muscular respiratoria progresa aparecen alteraciones en los gases arteriales. Cuando la debilidad es ligera, aparece hipoxia con normocapnia e incluso hipocapnia (si el paciente hiperventila). A medida que progresa la debilidad, aparece hipoventilación nocturna e hipercapnia nocturna, con

retención de bicarbonato y aumento del exceso de bases. La debilidad grave provocaría hipoxia e hipercapnia diurna (292).

#### *5.4.5 Evaluación funcional de los músculos respiratorios*

Al contrario que los test de función pulmonar que miden flujos respiratorios y volúmenes pulmonares, el estudio de la función muscular respiratoria no se realiza de rutina en los laboratorios de función pulmonar, muchas veces debido a que se trata de pruebas invasivas costosas de realizar.

Existen pruebas que valoran la fuerza muscular y otras la resistencia:

##### 5.4.5.1 Test de valoración de fuerza muscular

La determinación de la fuerza máxima que pueden desempeñar los músculos respiratorios es de gran utilidad en la clínica tanto para la detección de debilidad o disfunción muscular como para la monitorización o valoración de los diversos procedimientos terapéuticos.

##### 5.4.5.1.1 Presiones respiratorias máximas

Se trata de medidas voluntarias o volitivas no invasivas. Se usan desde los años 60 como forma de medida simple de la fuerza muscular respiratoria global en sujetos sanos y en sujetos con enfermedades neuromusculares (297,298). Son la prueba más utilizada por su comodidad, ser un test con aceptable reproducibilidad que se puede realizar incluso en pacientes encamados y porque existen valores de referencia (299). Sin embargo, dependen del esfuerzo y la motivación del individuo ya que son voluntarios, no discriminan entre grupos musculares respiratorios y su registro puede estar artefactado por el uso de los músculos buccinadores o por el cierre de la glotis.

Las presiones respiratorias máximas se dividen en ins y espiratoria, tal y como detallamos a continuación:

- Presión inspiratoria máxima (PIM). Se determina en boca durante una maniobra inspiratoria máxima contra la vía aérea ocluida. Es indicador sobre todo de la fuerza del diafragma, que es el principal músculo inspiratorio y reflejo de la presión alveolar. Se mide en posición sentada con una pinza en la nariz y desde FRC o RV se cierra la válvula y se pide al paciente que realice un esfuerzo inspiratorio y que lo mantenga por 2 o 3

segundos. Se consideran valores normales más de  $-80 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Es una técnica sencilla pero presenta algunos problemas ya que necesita de una buena coordinación entre técnico y paciente, de un buen aprendizaje de la técnica para mantener durante un tiempo determinado ese esfuerzo máximo y de la preservación de la musculatura facial. Para esto se deja un pequeño orificio de escape en la pieza bucal oclusora (300). Puede ser infraestimada cuando existen problemas en la vía aérea superior o cuando la maniobra no es realmente máxima. Pueden ser necesarias hasta 5 y 9 maniobras válidas hasta obtener valores fiables (301).

- Presión espiratoria máxima (PEM). Es un indicador de la fuerza de los músculos abdominales o intercostales. Similar a la medida de la PIM, se mide el esfuerzo espiratorio máximo realizado desde TLC. Se consideran valores normales por encima de  $80 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Es menos útil para medir la habilidad respiratoria, da más información acerca de la capacidad para toser. En casos de parálisis diafragmática en la que la PIM está claramente disminuida la PEM está mantenida.

En pacientes obesos se ha descrito un aumento en la fuerza muscular respiratoria que se traduce en aumento en la PIM, como compensación muscular al aumento de la ventilación requerido. Pero este aumento se pierde con la edad, en la que aumentos en el IMC se asocian con descensos en la fuerza respiratoria porque la grasa se reemplaza por músculo y el descenso en la movilidad del tórax (302). Un estudio en mujeres obesas sometidas a implantación de balón intragástrico ha mostrado reducciones en la PIM tras la pérdida de peso (253).

Durante la valoración de las presiones musculares, éstas estarán influenciadas por el volumen pulmonar del paciente. La hiperinsuflación habitualmente asociada a la existencia de obstrucción bronquial penaliza los valores de PIM sin afectar a los de la PEM.

#### 5.4.5.1.2 SNIFF/SNIP Test

Dentro de las técnicas voluntarias o volitivas de medida de la fuerza muscular, un reflejo más fiel de la fuerza inspiratoria global es la determinación de la presión esofágica durante la inhalación forzada desde FRC o RV (sniffPesmax o SNIFF PDI) (303). La presión ejercida en la vía aérea superior da una aproximación

de la presión pleural. No obstante, se trata de una prueba invasiva que requiere la colocación de un catéter a nivel del esófago, introducido a través de uno de los orificios nasales y depende del grado de colaboración y comprensión del sujeto, por lo que puede infravalorar la fuerza real del diafragma.

Entre las medidas alternativas no invasivas destaca la medición de la presión nasal durante una inhalación máxima (SNIP test), ya que la presión nasal que se genera durante la maniobra de husmeo equivale a la presión en boca, nasofaringe y esófago, fiel reflejo de la fuerza muscular respiratoria (286). Se trata de un test fácil de realizar. Mediante una maniobra de inspiración voluntaria, desde FRC, primero obstruyendo un orificio nasal y luego otro, se solicita una maniobra de inhalación forzada, una maniobra fuerte de husmeo y se mide la máxima presión generada. No precisa aprendizaje ni coordinación con el explorador. Ha sido desarrollada en el medio anglosajón y se dispone de valores de referencia para sujetos centro y noreuropeos (304). Valores superiores a -70 cmH<sub>2</sub>O en varones y -60cmH<sub>2</sub>O en mujeres excluyen la existencia de una disfunción muscular inspiratoria.

Se ha mostrado que el SNIP test es un complemento válido a la PIM para la evaluación de la fuerza de los músculos inspiratorios de forma no invasiva (305), ya que se han detectado diferencias en el tipo de esfuerzo y patrón de activación muscular en las dos maniobras, quizá porque reflejen aspectos diferentes de la función muscular inspiratoria (306). Es aplicable tanto a sujetos control como a pacientes con EPOC grave o con enfermedades neuromusculares (307).

Junto con las presiones respiratorias máximas, el SNIP test se ha mostrado como una medida más sensible que la FVC para valorar fatiga muscular respiratoria (308). Se ha utilizado sobre todo en pacientes con enfermedades neuromusculares, como pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), como predictor de insuficiencia respiratoria nocturna. De hecho, un trabajo reciente en estos pacientes sugiere que valores de SNIP por debajo de -60 cmH<sub>2</sub>O pueden considerarse como un buen predictor de alteraciones de la respiración durante el sueño (309).

#### 5.4.5.1.3 Presión transdiafragmática (PDI)

La medida de la presión transdiafragmática evalúa de manera específica la fuerza de contracción del diafragma. Requiere obtener la medida simultánea de la presión esofágica (Pes), que representa la presión pleural, y la presión gástrica (Pga)

que representa la presión abdominal. Se determina mediante la colocación de un catéter en el esófago y otro en el estómago.

La llamada presión transdiafragmática máxima (Pdimax) corresponde a la diferencia de presiones a ambos lados del diafragma, entre la presión abdominal o intragástrica y la esofágica y se mide como la diferencia entre la Pga y Pes durante una contracción muscular, durante un esfuerzo voluntario máximo o a volumen corriente. Es una prueba invasiva e incómoda para el paciente, pero que no requiere colaboración, ya que se trata de un test no volitivo (310).

Partiendo de estos conceptos, se han desarrollado unos índices tensión tiempo invasivos como el índice tensión-tiempo del diafragma (TTdi), y no invasivos, como el índice tensión tiempo de la musculatura respiratoria (TTmus), para estudiar la fuerza muscular inspiratoria. Estos índices valoran la llamada reserva frente a la fatiga, que es el margen que tiene un músculo antes de fracasar en el sostenimiento de su actividad. La importancia que tiene conocer esta reserva frente a la fatiga radica en poder predecir precozmente el fracaso muscular ventilatorio y poder prevenirlo (311).

El TTdi y el TTmus valoran el trabajo y carga muscular inspiratoria y resultan más relevantes clínicamente para valorar la fuerza muscular inspiratoria que las medidas de presiones respiratorias máximas ya comentadas, o la presión de oclusión en boca que será explicada en un apartado posterior. En algunos libros de texto los índices de tensión-tiempo vienen desarrollados en el apartado de test de valoración de resistencia muscular.

El TTdi fue propuesto por Bellemare y Grassino en 1982 (312). Este índice tiene en cuenta que la presión generada por el diafragma para mantener un determinado volumen corriente (VT), puede expresarse como la presión media generada por el diafragma (Pdi) respecto a la presión transdiafragmática máxima o capacidad máxima (Pdi/Pdimax) y la duración de la contracción muscular (Ti) en relación con la duración total del ciclo respiratorio (Ti/Ttot):

Se calcula según la siguiente fórmula:

$$TTdi = (Pdi/Pdimax) \times (Ti/Ttot)$$

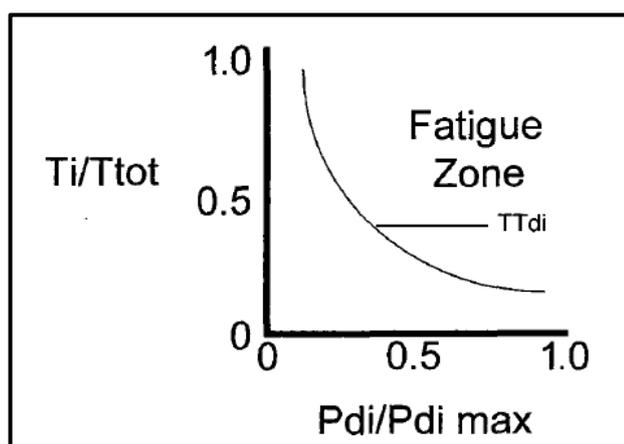
También se le conoce como PTI o índice presión tiempo del diafragma.

La determinación de este TTdi se realiza de forma invasiva, ya que precisa de la colocación de un balón esofágico y otro gástrico, como hemos comentado previamente, para la determinación de la presión transdiafragmática.

Se ha descrito que el *timing* o sincronización de la respiración depende de la presión desarrollada por el diafragma. Dependiendo del cociente ( $T_i/T_{tot}$ ) adoptado, existe un rango de presión transdiafrágica crítica ( $P_{di\ cri}$ ) sobre el cual se produce fatiga muscular. Según esta fórmula, cuanto mayor sea el cociente ( $P_{di}/P_{dimax}$ ) menor será el cociente ( $T_i/T_{tot}$ ) y la respiración se mantendrá por debajo del intervalo de fatiga del diafragma. En sujetos normales y en sujetos con EPOC, que fue en los primeros en los que se describió este índice, se estableció que valores de  $TT_{di}$  por encima de 0,15 se asociaban a fatiga muscular respiratoria objetivado mediante electromiografía. Describieron un intervalo de fatiga muscular con valores de  $TT_{di}$  entre 0,12 y 0.20. Además, se ha descrito una presión crítica de 0,15-0,18 por encima de la cual aparecería fracaso respiratorio con un límite inversamente proporcional al  $TT_{di}$ . De una manera práctica, si un sujeto desarrolla presiones respiratorias que son superiores al 40% de su máxima o emplea en la contracción más del 40% del total del ciclo ventilatorio, lo que correspondería a un  $TT_{di}$  de 0.16, se producirá una situación insostenible en un plazo breve.

Tal y como se muestra en la Figura 8, valores por encima y a la derecha de la curva son capaces de producir fatiga diafrágica. Se ha descrito que patrones respiratorios en la zona de fatiga resultarían en un fallo en sostener la respiración en menos de 45 minutos (313-315).

Figura 8. Índice tensión-tiempo del diafragma ( $TT_{di}$ )



Abreviaturas:  $T_i$ : tiempo inspiratorio;  $T_{tot}$ : total ciclo respiratorio;  $P_{dimax}$ : presión transdiafrágica máxima. Modificado de Bellemare y Grassino *Journal Appl Physiol* 1983.

Los mecanismos responsables de la fatiga muscular no son del todo conocidos. Durante la contracción dinámica diafragmática el flujo sanguíneo aumenta progresivamente con el aumento del trabajo respiratorio. Sin embargo, elevados valores de TTdi próximos a su Tlim ocasionan limitación de flujo sanguíneo, que es en definitiva responsable de cambios metabólicos que conducen o contribuyen a la fatiga muscular (311).

Unos años más tarde, en 1995, Ramonatxo y colaboradores proponen un índice de tensión tiempo no invasivo de la musculatura inspiratoria denominado TTmus que muestra una alta correlación con el TTdi antes explicado ( $TTmus = 2.0 TTdi + 0.024$ ,  $r = 0.97$ ,  $p < 0.001$ ) (316).

Las ventajas de este nuevo índice, además de ser no invasivo y fácilmente obtenible sería la de representar a toda la musculatura que actúa durante la inspiración, no sólo al diafragma, frente al TTdi que representaría fundamentalmente a la musculatura diafragmática.

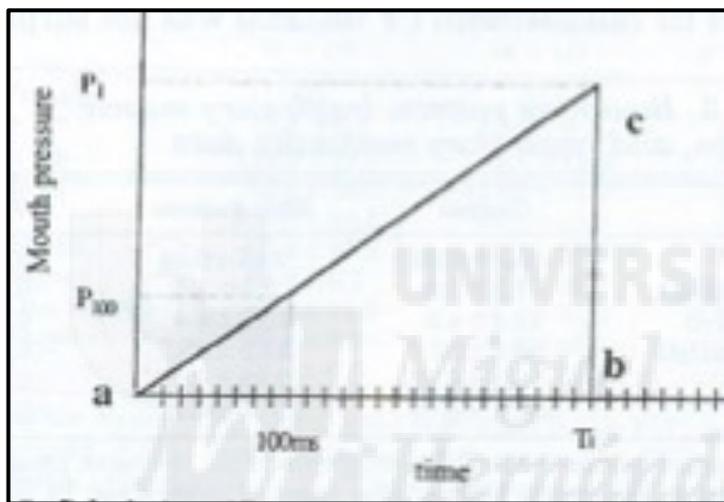
Esto sería también muy importante para la utilidad de este índice en pacientes intubados, porque se ha descrito desacoplamiento de la musculatura diafragmática y la de la caja torácica (315), y en la respiración contra cargas inspiratorias, como cuando respiramos contra un tubo traqueal donde la mayoría de la presión generada lo es por la musculatura de la caja torácica. De ahí la importancia de este índice no invasivo al valorar fatiga muscular en pacientes intubados y con fallo en el destete, o en pacientes EPOC graves en los que la contribución de los músculos inspiratorios de la caja torácica aumenta (317).

El TTmus fue validado en un grupo de 7 pacientes adultos normales y 11 pacientes con EPOC y se puede calcular siguiendo la siguiente fórmula:  $TTmus: (PI/PIM) \times (Ti/Ttot)$ , donde PI es la presión respiratoria media, PIM la presión inspiratoria máxima, Ti es el tiempo inspiratorio o tiempo de la contracción muscular y Ttot el tiempo total del ciclo respiratorio.

La PI o presión inspiratoria media desarrollada por los músculos inspiratorios durante la inspiración en situación de reposo, se puede calcular fácilmente a partir del tiempo inspiratorio y de la p100 o presión de oclusión en boca, que es la presión desarrollada en boca a los 100 ms de la oclusión de la vía aérea, según la fórmula descrita en el trabajo de Gaultier en el año 1985 (318).

Según Gaultier, tal y como se muestra en la Figura 9, la presión necesaria para realizar una inspiración sería igual al producto de la presión desarrollada en el primer segundo medida en mmHg por el tiempo elevado a la constante de dimensión que representa la forma del perfil de presión ( $a \times t^b$ ). Si asumimos que la presión inspiratoria aumenta linealmente con el tiempo, esta constante sería 1, con lo que la presión necesaria para realizar una inspiración sería igual a la presión en el primer segundo ( $p_{100} \times 10$ ) por la mitad del tiempo inspiratorio ( $T_i/2$ ), esto es  $5 \times p_{100} \times T_i$ .

Figura 9. Cálculo de la presión inspiratoria media (PI) a partir de la  $p_{100}$ :



Modificado de Gaultier *Am Rev Respir Dis* 1985

Esto es:

$$PI = a \times t^b = a \times t^1 = a \times T_i/2 = (10 \times p_{100} \times T_i)/2 = 5 \times p_{100} \times T_i$$

Por lo tanto, la fórmula del TTmus sería:

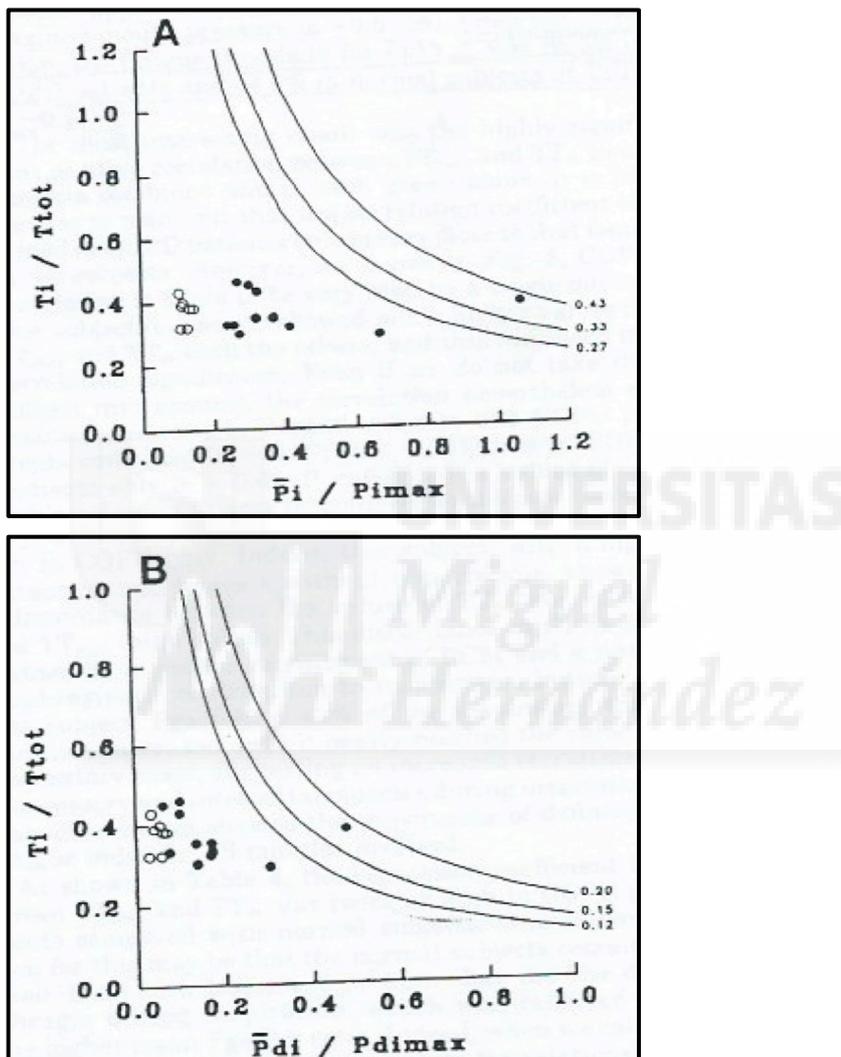
$$TT_{mus} = (PI/PIM) \times (T_i/T_{tot}) = ((5 \times p_{100} \times T_i)/PIM) \times (T_i/T_{tot})$$

De la misma manera que para el TTdi se describió que valores por encima de 0,15 se asociaban a fatiga muscular respiratoria y que existía una presión crítica de 0,15-0,18 por encima de la cual aparecería fracaso muscular respiratorio, para el TTmus se ha propuesto un rango de valores críticos entre 0.27 y 0.43 (316).

El trabajo de validación de Ramonatxo obtuvo una alta correlación positiva entre PI y Pdi, lo que permitió trazar un diagrama de isopletas de la relación de PI/PIM y  $T_i/T_{tot}$  para el TTmus por analogía del de Pdi/Pdimax y  $T_i/T_{tot}$  del TTdi.

Las isopletras de 0.27, 0.33 y 0.43 para el TTmus corresponderían a las de 0.12, 0.15 y 0.20 respectivamente, del TTdi. Se muestra en la siguiente figura:

Figura 10. Isopletras de TTdi de 0.12, 0.15 y 0.20 y de TTmus de 0.27, 0.33 y 0.43 que delimitan los intervalos de fatiga definidos por Bellemare y Grassino.



Relación entre la duración de la contracción muscular respecto a la duración total del ciclo respiratorio ( $T_i/T_{tot}$ ) y  $P_i/P_{i_{max}}$  (A) y  $P_{di}/P_{di_{max}}$  (B), en sujetos normales (circulo blanco) y sujetos con EPOC (circulo negro). Modificado de Ramonatxo *J Appl Physiol* 1995.

Este índice fue primeramente utilizado en niños debido a su facilidad de realización al ser no invasivo. En el trabajo pionero de Gaultier en el 1985, se utilizó en niños con hiperinsuflación pulmonar para evaluar su reserva en su fuerza muscular respiratoria, junto con otros parámetros como PIM, p100, Vt, Ti o Ttot. Los

niños normales tienen una fuerza de reserva inspiratoria menor que los adultos, ya que la presión media para la inspiración en reposo es mayor, la  $p_{100}$  es mayor y las presiones respiratorias máximas, mayores. De ahí, que un niño con hiperinsuflación pulmonar presente una mayor reducción en su fuerza inspiratoria de reserva con un mayor riesgo de desarrollar fatiga muscular (318).

En este trabajo se explica que los niños con hiperinsuflación pulmonar, comparados con niños sanos, han de desarrollar una presión inspiratoria media para la respiración (PI) mayor, con lo que el cociente (PI/PIM) estaría aumentado, según la fórmula del TTmus, de manera que a mayor cociente (PI/PIM) menor cociente ( $T_i/T_{tot}$ ). Esto significaría que los niños con hiperinsuflación pulmonar estarían cerca de la presión crítica a la que sucedería fatiga muscular y que mínimos aumentos en la carga respiratoria les podrían provocar fatiga muscular respiratoria. Además, sugirieron que en los niños con hiperinsuflación pulmonar disminuiría el cociente ( $T_i/T_{tot}$ ) como estrategia para permanecer respirando por debajo del umbral de fatiga de sus músculos respiratorios. Cuanto más pequeño sea el niño, menor será su cociente ( $T_i/T_{tot}$ ) (319).

Posteriormente Hayot y colaboradores trabajaron en la misma línea con niños con fibrosis quística con buen estado nutricional y leve o moderada alteración en los test de función pulmonar, para estudiar el deterioro en su función muscular inspiratoria y los resultados fueron similares a los del trabajo de Gaultier. Los niños con hiperinsuflación pulmonar aun respirando en reposo estarían en desventaja mecánica por su menor presión de reserva inspiratoria, menor PIM, y requerirían una mayor presión media inspiratoria (PI), por lo que habrían de disminuir su cociente ( $T_i/T_{tot}$ ) en relación a este aumento del cociente (PI/PIM). Pero no todos los niños serían capaces de adaptar su patrón respiratorio para compensar este aumento de la carga respiratoria, sobre todo en situaciones como el ejercicio o el sueño, en el que también aumentarían las cargas resistivas de la vía aérea superior (320).

El trabajo de Hayot sugiere la utilidad del TTmus como predictor del avance de la enfermedad, de manera que una elevación de los valores de TTmus deberían ser considerados en pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar o como indicador de necesidad de ventilación no invasiva (321). Además, investigaron los factores determinantes de debilidad muscular inspiratoria, como la masa muscular, hiperinsuflación o atrapamiento aéreo, mostrando que era la masa muscular el principal factor determinante.

El trabajo de Mulreany publicado en 1995, mostró que los niños con enfermedades neuromusculares tenían valores más elevados de TTmus respecto a niños normales (0.20 frente a 0.05), por lo que este índice podría ser útil para monitorizar la progresión de la enfermedad (322).

Posteriormente se ha visto la utilidad del TTmus en predecir fallo de extubación en niños, mejor que con otros parámetros como presiones respiratorias máximas o capacidad residual funcional. Así, en el trabajo de Harikumar en 2009, se compara la utilidad del TTdi y del TTmus en este sentido, viendo que estos índices resultaban ser más elevados en aquellos niños sin éxito en la extubación, de manera que valores de TTdi por encima de 0.15 y de TTmus por encima de 0.18 mostraban una sensibilidad y especificidad del 100% en predecir fallo de extubación (323). De la misma manera, un trabajo reciente del 2011 realizado en neonatos, mostró similares resultados (324).

En adultos, este índice no invasivo también ha sido ampliamente utilizado.

Capdevilla y colaboradores en 1998, lo utilizaron en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos con intubaciones prolongadas y dificultad para la extubación, y lo compararon en aquellos con éxito y fracaso posterior en la extubación (325). En los 11 pacientes en los que se consiguió el destete, los valores de TTmus descendían del umbral de fatiga al de normalidad (0.34 a 0.10), mientras que en los 6 pacientes que no consiguieron extubar permanecía valores elevados de 0.25 a 0.33.

Hasta hace poco, se utilizaban parámetros como el patrón respiratorio o respiración superficial ( $f/V_T$ ) como predictores de fallo en el destete, pero se ha visto que en pacientes con intubaciones prolongadas de más de 20 días y pacientes de edad avanzada estos parámetros pierden valor. Parece ser que la clave de un fallo en el destete sería una carga ventilatoria persistente. Al principio, ambos grupos mostraban valores elevados de presión inspiratoria pero compensados con tiempos inspiratorios cortos, retrasando la entrada en el rango de fatiga muscular. En el grupo de pacientes en los que se consiguió la extubación, observaron un descenso progresivo en la  $p_{100}$  y presión inspiratoria, con lo que siguiendo la fórmula del TTmus ( $(PI/PIM) \times (Ti/Ttot)$ ), si el cociente  $(PI/PIM)$  aumenta, y se mantiene el cociente  $(Ti/Ttot)$ , el TTmus descendía en estos pacientes. En cambio, en los pacientes que no se pudieron extubar, se observó un alargamiento del tiempo espiratorio, dejando menos tiempo a la espiración y a la relajación muscular con lo que el cociente  $(Ti/Ttot)$  aumentaba,

además de aumentar la presión media inspiratoria (PI), con lo que los valores de TTmus permanecían cada vez más elevados en el rango de fatiga muscular.

El TTmus ha sido utilizado también para valorar el estado de la musculatura respiratoria en pacientes con cifoescoliosis sometidos a ventilación mecánica no invasiva domiciliaria a largo plazo, comprobándose la mejoría del mismo (326) de valores de 0.18 a 0.11 tras 36 meses de tratamiento.

Pero donde sobre todo ha sido ampliamente utilizado este índice ha sido en pacientes con EPOC. Los adultos con EPOC están en riesgo de desarrollar fatiga muscular respiratoria ya que la fuerza de reserva inspiratoria de sus músculos respiratorios es menor que la de los sujetos normales. Se ha identificado fatiga muscular respiratoria hasta en un 10% de pacientes EPOC ingresados por empeoramiento clínico con aumento de disnea (327). El tiempo del ciclo de la respiración depende de la presión desarrollada por el diafragma. Dependiendo del cociente ( $T_i/T_{tot}$ ) adoptado, existe un rango de presiones transdiafragmáticas máximas por encima de las cuales ocurre la fatiga respiratoria, tal y como se ha mostrado por medidas electromiográficas. Cuanto mayor sea el cociente ( $P_i/P_{IM}$ ) menor será el cociente ( $T_i/T_{tot}$ ) y la respiración comenzará por debajo de este límite de fatiga. Al respirar en situación de reposo, los adultos sanos utilizan el 11% de su  $TT_{di}$  crit y los pacientes con EPOC un porcentaje mayor. Por eso, si los pacientes con EPOC respiran contra unas cargas inspiratorias excesivas, su cociente ( $T_i/T_{tot}$ ) aumenta y su  $TT_{di}$  crit es alcanzado antes.

Un trabajo realizado en pacientes EPOC exacerbados, mostró un aumento de los valores de TTmus respecto a individuos normales, como expresión de fatiga muscular inspiratoria (328, 293). En pacientes con EPOC, en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario por exacerbación se alcanzaba un TTmus de 0.29 frente a 0.11 en pacientes control y además, 24 horas antes del alta hospitalaria la media de valores del TTmus en pacientes EPOC descendía hasta 0.20, mostrando la utilidad de esta medida.

Este índice también ha sido utilizado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. En el trabajo de Vibarel y colaboradores, partiendo de que los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica también desarrollaban alteración de su rendimiento muscular inspiratorio, observaron que el TTmus estaba elevado en estos pacientes comparado con controles tanto en reposo (0.08 frente a 0.04) como en ejercicio (0.26 frente a 0.11) (329). Durante el ejercicio este aumento era aún más evidente debido

al aumento de la presión inspiratoria media por aumento de la presión de oclusión en boca, sin alteraciones en el patrón ventilatorio, concluyendo que dicha determinación es válida para la evaluación de pacientes en los cuales existe fatiga muscular inspiratoria, como podría ser el caso de pacientes con SAHS.

Únicamente hemos encontrado publicado un trabajo que estudia el TTmus en reposo en pacientes obesos comparado con controles, postulando una mayor predisposición a la fatiga muscular en pacientes obesos. Este trabajo de Chlif y colaboradores (330) obtiene valores de TTmus en 8 pacientes obesos mayores que en 10 pacientes control ( $0.136 \pm 0.003$  vs  $0.045 \pm 0.01$ ), valores por debajo del rango de fatiga muscular respiratoria. Interpretan el aumento del TTmus en relación a una menor duración del ciclo respiratorio por descenso del Te (aumento del  $T_i/T_{tot}$ ) y a un aumento del cociente (PI/PIM)

Posteriormente han surgido otros índices similares a estos:

- El Índice presión tiempo de la musculatura inspiratoria de la caja torácica descrito por Zocchi. Denominado PTrc, se calcula de forma similar según la fórmula  $(P_{pl}/P_{plmax}) \times (T_i/T_{tot})$ , donde Ppl es la presión pleural y Pplmax es la máxima presión pleural. Se ha descrito una presión crítica de 0,30 por encima de la cual se produciría fallo con tiempo límite inversamente proporcional a PTrc (331).
- El índice tensión tiempo de los músculos respiratorios durante el ejercicio denominado  $T_{T_{0.1}}$  y propuesto por Hayot. Se trata de un índice modificado del TTmus para su uso durante el ejercicio asumiendo que la presión inspiratoria media puede no ser lineal respecto al tiempo, según el razonamiento del TTmus propuesto por Ramonatxo. Se calcula según la fórmula  $(P_{0.1}/P_{I_{max}}) \times (T_i/T_{tot})$  (332).

#### 5.4.5.2 Test de valoración de resistencia muscular

Estos test no están tan desarrollados ni se emplean tanto como la medición de la fuerza, ya que son más laboriosos de realizar. Valoran la capacidad de los pacientes para mantener en el tiempo niveles altos de ventilación o de respirar a presiones elevadas.

Como hemos comentado previamente, los índices tensión /tiempo suelen ir desarrollados en este apartado, aunque en nuestro trabajo aparecen en el apartado anterior.

#### 5.4.5.2.1 Máxima ventilación voluntaria sostenible (MSV)

La resistencia de los músculos respiratorios puede determinarse indirectamente a partir de una observación clásica, sencilla y reproducible que es la ventilación voluntaria máxima (MVV). Se trata de realizar respiraciones rápidas y forzadas, movilizándolo el máximo de aire durante 15 segundos (333). Una MVV igual o inferior al máximo volumen respiratorio teórico (calculado como  $FEV_1 \times 30$ ) indica una reducción de la resistencia a la fatiga. A partir de los 15 segundos un sujeto normal disminuye su ventilación porque no puede mantener por más tiempo ese volumen tidal y esa frecuencia respiratoria. Si el sujeto tiene fatiga muscular respiratoria esto ocurriría mucho antes, por eso se ha definido el término ventilación máxima sostenible o soportable (MSV) como el 50-60% de la MVV en sujetos normales. Se realiza en laboratorios especializados de exploración funcional, comenzando con un 20% de la MVV con aumentos de un 10% en el nivel de ventilación cada 3 min.

#### 5.4.5.2.2 Respiraciones contra cargas inspiratorias

Otros métodos evalúan la resistencia mientras se respira con cargas inspiratorias. Los protocolos más utilizados son los incrementales que consisten en incrementos de la carga de una manera periódica, por ejemplo 10% cada 3 minutos hasta que el paciente pueda aguantar, comenzando habitualmente por el 30% de la presión máxima inspiratoria del paciente (334). Otro protocolo consistiría en la carga máxima sostenible durante un periodo concreto de tiempo (335). Y otra variante sería realizar hasta un total de 18 maniobras de PIM cada 10 segundos con un descanso de 5 segundos, basándonos en que un sujeto normal alcanzaría hasta un 77% de su valor basal (336).

#### 5.4.5.2.3 Electromiografía

Considerada como el patrón oro para demostrar fatiga muscular diafragmática. Se basa en que es posible conseguir una contracción involuntaria, máxima o submáxima de un músculo mediante la estimulación de éste o de las

estructuras nerviosas que regulan su actividad. Existen también test electrofisiológicos en los que mediante estimulación eléctrica o magnética podemos medir la función diafragmática. La estimulación eléctrica bilateral en los años 80 fue una técnica muy empleada. No existía acuerdo sobre cuales eran los parámetros como la frecuencia centroide, la relación entre las frecuencias de alta y baja frecuencia según análisis espectral (337). Se trata de un método invasivo que consiste en la estimulación del nervio frénico en la zona del cuello mediante la utilización de electrodos de superficie, obteniendo una contracción diafragmática y calculando la presión diafragmática generada, diferencia entre la presión gástrica y esofágica (TWITCH Pdi) Otra variante es calcular la presión generada en boca tras la estimulación frénica, basado en que la presión se transmite perfectamente desde la pleura a la boca (338). En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas, empleando un catéter esofágico en lugar de electrodos de superficie, como la estimulación magnética cervical, que cuantifica directamente la actividad diafragmática y que se ha utilizado como trigger de los ventiladores en pacientes con ventilación mecánica con excelentes resultados y presentando expectativas desconocidas hasta el momento en la aplicabilidad de la electromiografía como valoración de actividad y fatiga muscular. El trabajo de Martínez-Llorens concluye que la estimulación cervical magnética es una buena alternativa al uso clínico de las maniobras voluntarias. Presenta una buena sensibilidad pero una alta tasa de sobrediagnóstico de debilidad del músculo. Es de especial interés en pacientes con baja capacidad de comprensión o en situación clínica, en quienes descartar disfunción del diafragma sea el principal objetivo (339).

## 5.5 Estudio del control de la ventilación

### *5.5.1 Impulso inspiratorio central o presión de oclusión en boca ( $p_{100}$ , $P_{0.1}$ )*

La intensidad de la orden nerviosa enviada desde los centros superiores a los músculos respiratorios para que inicien la respiración, o impulso inspiratorio central, puede ser valorada mediante la ventilación minuto o a través del flujo inspiratorio medio. Sin embargo, estos parámetros están alterados cuando existen trastornos de la mecánica pulmonar. Por eso, se describió la medida de la presión de oclusión en boca ( $p_{100}$ ,  $P_{0.1}$ ) como medida del impulso inspiratorio central (340). Refleja la presión generada en la vía aérea (y por lo tanto en el espacio pleural) por la

contracción isométrica de los músculos inspiratorios los primeros 100 milisegundos de inspiración contra una vía aérea ocluida en FRC a final de la espiración. En la maniobra es muy importante ocluir la vía aérea exactamente en el punto de flujo cero. Esto se consigue separando la línea inspiratoria y la espiratoria con una válvula de una sola dirección y cerrando la válvula cuando el sujeto está en espiración. El sujeto consciente es incapaz de anticiparse a la oclusión. El equipamiento es, por tanto, sencillo. Se requiere una boquilla, una válvula de doble vía y otra válvula con un balón inflable que permita ocluir la rama inspiratoria. También se necesita de un manómetro conectado a la válvula de oclusión. El procedimiento consiste en realizar oclusiones aleatorias de la inspiración. Para ello, durante la espiración, se activa manual o electrónicamente la válvula, de modo que la siguiente inspiración es ocluida transitoriamente a FRC. La oclusión debe ser mantenida al menos durante 0,25-0,30 segundos. El manómetro permite el registro de la oscilación producida en la presión inspiratoria.

La  $P_{0,1}$  informa de tres procesos: el impulso nervioso, la transmisión neuromuscular y la contracción muscular. Dado que cuando se realiza la determinación no hay flujo y el volumen pulmonar apenas cambia durante la oclusión, la presión generada no debería estar afectada por las propiedades mecánicas del aparato respiratorio ni por la relación fuerza-velocidad de los músculos, aunque no siempre es así.

La  $P_{0,1}$  puede ser modificada por cambios en la relación longitud-tensión de los músculos respiratorios. El aumento del volumen pulmonar produce un acortamiento del diafragma y de otros músculos inspiratorios, incrementando su radio de curvatura, por lo que, en función de la ley de Laplace, desarrollarán menos presión ante el mismo estímulo neural. La  $P_{0,1}$  depende de la fuerza de los músculos inspiratorios y del volumen pulmonar (340).

Este parámetro se introdujo para separar la hipoventilación debida a altas resistencias pulmonares de la debida a fallo en el sistema de control respiratorio. La  $P_{0,1}$  no está influenciada por la respuesta consciente a la oclusión y, como medida del impulso ventilatorio, a diferencia de la ventilación, es independiente de las propiedades mecánicas del pulmón. Depende, por el contrario, del estado contráctil, de la función de los músculos respiratorios y del volumen pulmonar en el momento que se haga la medición (341).

Se han descrito valores de 1 cmH<sub>2</sub>O en sujetos normales, de 3 en pacientes con EPOC y de hasta 10 en pacientes con fallo respiratorio agudo por EPOC o SDRA. Incluso se ha llegado a asociar valores elevados en estos pacientes con fallos en el destete. En pacientes con debilidad muscular se han descrito valores normales o levemente aumentados. Trabajos de nuestro grupo describieron valores de referencia de  $2,62 \pm 0,09$  cmH<sub>2</sub>O sin diferencias por sexo, hábito tabáquico u obesidad (342), que son los empleados en nuestro estudio. Un trabajo reciente realizado en niños ha mostrado valores de referencia de  $0.23 \pm 0.11$  kPa, equivalente a  $2.34 \pm 1.12$  cmH<sub>2</sub>O (343).

De este parámetro se derivan tres índices:

- La impedancia efectiva del sistema respiratorio medida como  $P_{0.1}/(V_T/T_i)$
- Elastancia activa o  $P_{0.1}/V_T$
- El cociente  $P_{0.1}/PIM$  que se refiere a la relación entre el impulso respiratorio y la capacidad de los músculos respiratorios representando la carga muscular inspiratoria.

### 5.5.2 Estudio del patrón ventilatorio

El patrón ventilatorio expresa de forma global el control de la respiración y con los cambios que se establecen en él podemos valorar cómo se compensan las alteraciones morfológicas o funcionales del aparato respiratorio.

El espirograma o registro del volumen corriente ( $V_T$ ) en función del tiempo, es la manifestación del control de la respiración más accesible a la observación clínica. Para comprender su importancia conviene tener en cuenta que la  $PaCO_2$  depende de las variables incluidas en la siguiente ecuación:

$$PaCO_2 = (V'CO_2 \times K) / (V_E (1 - V_D/V_T))$$

donde  $V'CO_2$  es la producción de  $CO_2$ ,  $V_E$  la ventilación minuto,  $V_D$  el espacio muerto,  $V_T$  el volumen corriente y  $K$  una constante. El volumen corriente es, por lo tanto, fundamental para definir la  $PaCO_2$  a cualquier  $V_E$  y  $V_D$ . (344)

El análisis del patrón respiratorio se centraba clásicamente en el volumen corriente ( $V_T$ ) y la frecuencia respiratoria ( $f$ ). Sin embargo, resultaba evidente que estos parámetros no aportaban suficiente información. Así, por ejemplo, un incremento del volumen corriente puede ser debido a un mayor tiempo inspiratorio ( $T_i$ ) o a un flujo respiratorio ( $V_T/T_i$ ) superior. De igual modo, una mayor frecuencia

respiratoria puede estar originada por un descenso de la duración de la inspiración, del tiempo espiratorio ( $T_e$ ) o de ambos ( $T_{TOT}$ ). Milic-Emili propuso expresar la ventilación minuto ( $V_E$ ) en función de dos parámetros más informativos mediante el siguiente desarrollo (345):

$$V_E = V_T \times f = V_T \times (1/T_{TOT}) = (V_T/T_{TOT}) \times (T_i/T_i) = (V_T/T_i) \times (T_i/T_{TOT})$$

El cociente  $V_T/T_i$  se denomina flujo inspiratorio medio y es un índice de la intensidad del impulso inspiratorio, aunque resulta dependiente de la mecánica respiratoria. La relación entre tiempos inspiratorio y total ( $T_i/T_{TOT}$ ) o “duty cycle”, determina el momento en que la inspiración es interrumpida. En definitiva, estos dos parámetros informan del impulso inspiratorio central y de la duración del tiempo inspiratorio.

Existen diferentes métodos de medida del patrón respiratorio (346):

- Determinación mediante máscara facial o pieza bucal. El sujeto respira a través de una boquilla que está conectada a un espirómetro convencional o neumotacógrafo. Las ventajas de utilizar una pieza bucal para el registro del patrón respiratorio consisten en que aporta una medida muy fiable y permite el registro simultáneo de la presión de oclusión y de los gases espirados. Se ha descrito, como desventaja, que puede modificar el patrón respiratorio, incrementando el volumen corriente y reduciendo la frecuencia respiratoria.
- Determinación mediante pletismografía de inductancia. Se rodea el abdomen y la caja costal con dos cintas de teflón en forma de bandas elásticas, que permiten el registro de cambios en los perímetros abdominal y torácico. A través de ellas, y mediante complejas técnicas de calibración, se determinan cambios en los volúmenes torácicos. Sin embargo, el registro resulta muy variable por pequeños cambios en la postura corporal, los parámetros son menos fiables y no permite registrar simultáneamente la presión de oclusión ni los gases espirados. Además, sobreestima el  $V_T$ , puesto que mide las contribuciones diafragmáticas e intercostales de modo global.

Por lo tanto, las variables a considerar en el estudio del patrón ventilatorio son:

- $V_T$ : Volumen tidal o volumen corriente. Es el volumen de gas inspirado o espirado durante cada ciclo respiratorio, medido en litros o mililitros.

- **f**: Frecuencia respiratoria. Número de respiraciones por minuto. El estudio más largo realizado con 65 sujetos normales mostró unos valores medios de frecuencia respiratoria de  $16 \pm 2.8$  rpm.
- **V<sub>E</sub>**: Volumen minuto o ventilación minuto. Volumen total de gas espirado por minuto, medido en litros por minuto. Incluye la ventilación tanto alveolar como del espacio muerto.
- **T<sub>i</sub>**: tiempo inspiratorio
- **T<sub>tot</sub>**: Duración total del ciclo respiratorio
- **T<sub>i</sub>/T<sub>tot</sub>**: También llamado "duty cycle". Relación entre tiempo inspiratorio y tiempo total (fracción de tiempo del ciclo total que se utiliza para la inspiración, por lo que sería una medida del *timing* u oscilador central.
- **V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub>**: Flujo inspiratorio medio (MIF), representa el volumen corriente alcanzado durante la inspiración y viene a traducir el impulso neuromuscular o estímulo inspiratorio inicial (*drive*)

El V<sub>T</sub> suele oscilar entre 400 y 700 ml. En enfermedades restrictivas como la fibrosis pulmonar o en enfermedades neuromusculares suele estar disminuido y la f aumentada, por cambios en las propiedades mecánicas de los pulmones o pared torácica. Descensos en V<sub>T</sub> y f se asocian a depresión respiratoria central e hipoventilación alveolar. Aumentos de la f y descensos en V<sub>T</sub> sugieren aumento del espacio muerto o hiperventilación pero han de ser correlacionados con pH y PCO<sub>2</sub> arterial.

### 5.5.3 Aplicación clínica de las medidas de control de la ventilación

La medida del control de la ventilación tiene varias aplicaciones clínicas (347):

- Acontecimientos fisiológicos. Con la edad se reduce la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos. Al inicio del sueño, la V<sub>E</sub> y las respuestas ventilatorias a estímulos exógenos y endógenos como la hipoxia o la hipercapnia se reducen. Además, al inicio del sueño se produce un aumento de la resistencia de la vía aérea por hipotonía de los músculos dilatadores de la vía aérea superior. Durante la fase REM de sueño son más acusadas las alteraciones ventilatorias, ya que se reduce la compensación ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia y la resistencia intrínseca a la respiración. La hipoventilación durante el sueño de onda lenta se produce

por la disminución del  $V_T$  y del cociente respiratorio y se manifiesta por un incremento en 2 a 7 mmHg de la PaCO<sub>2</sub> y por una caída recíproca de la PaO<sub>2</sub>. Durante la fase lútea del ciclo menstrual y a partir de las primeras semanas de embarazo se produce un incremento de las respuestas a la hipoxia y a la hipercapnia, que originan un mayor  $V_E$ , de ahí la disnea que muchas gestantes perciben.

- Trastornos respiratorios. Se ha descrito en pacientes con EPOC un patrón respiratorio característico con menor  $T_i$  y relación  $T_i/T_{TOT}$  disminuida. Algunos también presentan hipercapnia en relación con la hiperinsuflación dinámica. Los enfermos con asma persistente moderada-grave presentan una  $p_{100}$  elevada y una mayor sensibilidad a la hipercapnia e hipoxia. Se ha descrito en algún grupo de asmáticos de riesgo vital una pérdida de la sensibilidad a la hipoxia. En la fibrosis pulmonar idiopática el  $V_T$  suele estar reducido y la  $f$  aumentada. El  $V_T/T_i$  aumenta y la relación  $T_i/T_{TOT}$  no cambia. El impulso inspiratorio central y la sensibilidad al CO<sub>2</sub> están también elevados. En los pacientes con SAHS se ha señalado que una alteración en el mecanismo de control de la respiración podría ser responsable del mantenimiento de las apneas nocturnas. Parece que existe una menor sensibilidad al CO<sub>2</sub> pero no se sabe si por la hipersomnolencia, la hipoxemia o a un defecto primario. Se ha demostrado una disminución de la quimiosensibilidad periférica a la hipoxia, que parece depender del balance de la estimulación producida por la descarga simpática relacionada con los *arousals* y la hipoxemia nocturna originada por las apneas. Esto podría tener relación con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Se ha descrito un patrón ventilatorio caracterizado por un aumento del  $V_E$ , lo que indicaría cierta hiperestimulación central (348).
- Trastornos no respiratorios. En las enfermedades neuromusculares se observa una respiración más rápida y superficial. El impulso inspiratorio central está elevado y la respuesta a la hipercapnia disminuida. Ante la carga mecánica que supone la obesidad, el centro respiratorio responde aumentando el impulso inspiratorio central. En casos extremos se afecta el patrón respiratorio con reducción del  $T_i$  y  $V_T$ . Se ha sugerido que el síndrome de la muerte súbita del lactante puede ser debido a un defecto en el

control de la respiración durante el sueño. En el hipotiroidismo se observa un aumento de la quimiosensibilidad periférica. En la diabetes mellitus una menor respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia. La insuficiencia cardiaca congestiva ocasiona un aumento de la  $f$  y del impulso inspiratorio central.

#### *5.5.4 Estudios de quimiosensibilidad*

La respuesta de los quimiorreceptores se estudia midiendo el comportamiento de la ventilación, el patrón ventilatorio y la  $P_{O,1}$ , ante un estímulo químico, ya sea respirando mezclas pobres en oxígeno (estimulación hipóxica) o enriquecidas en  $CO_2$  (estimulación hipercápnica) y valorando las modificaciones que se producen en ventilación, patrón ventilatorio y presión de oclusión (347).

El dióxido de carbono estimula los quimiorreceptores centrales, aumentando la ventilación y el impulso neural. El método ideal para valorar el funcionamiento de estos quimiorreceptores consistiría en expresar las variaciones de la ventilación o de la  $P_{O,1}$  en función de la concentración de hidrogeniones en el interior de las células del tronco del encéfalo (348). Se mide el incremento de la respuesta ventilatoria y de la  $P_{O,1}$  con respecto al valor basal. El resultado se describe mediante la pendiente de respuesta que relaciona la ventilación y la presión de oclusión con la  $PCO_2$  teleespiratoria ( $VE/PCO_2; P_{O,1}/PCO_2$ ). Existe una gran variabilidad en la respuesta mostrada por sujetos normales de manera que el rango considerado normal oscila entre 0,12 y 2,64  $cmH_2O/mmHg$ .

Como no es posible realizar esta determinación en condiciones clínicas, se puede realizar mediante el método del estado estable o “steady state” en el que se respira una mezcla de gases o por el método de respiración en circuito cerrado o “rebreathing”, técnica más rápida y más utilizada.

La hipoxemia, al igual que la hipercapnia, se acompaña de un incremento tanto en la  $VE$  como en la  $P_{O,1}$ . En este caso la relación no es lineal, sino curvilínea, existiendo, por el contrario, una relación inversa lineal entre el grado de desaturación y el incremento en las medidas de la ventilación. La respuesta a la hipoxemia depende, sobre todo, de los quimiorreceptores carotídeos (349).

Para medir la respuesta a la hipoxia, se parte de que al respirar una baja concentración de oxígeno, se reduce la  $PaO_2$  en la sangre que irriga los cuerpos

carotídeos. Esto aumenta la frecuencia de impulsos por el nervio sinusal y aumenta la ventilación minuto. Al igual que ocurría con la hipercapnia, la respuesta ventilatoria a la hipoxemia muestra una gran variabilidad, de manera que el cociente se sitúa entre -0,18 y -4,90 l/min/%. Los cambios de la  $P_{0,1}$  también son muy variables, con un rango que se sitúa entre -0,01 y -0,23 cmH<sub>2</sub>O/%. Los tres métodos más empleados para el estudio clínico de la respuesta a la hipoxia son la prueba hiperóxica de respiración única, la hipoxia en estado estable y la hipoxia isocápnica progresiva. Este último método es el más utilizado. Consiste en la reinspiración en una bolsa llena de aire, conectada a un filtro destinado a la absorción de CO<sub>2</sub>. De esta forma se produce una caída progresiva en la saturación de oxígeno, manteniéndose estables los niveles de CO<sub>2</sub>. La prueba finaliza cuando la saturación cae por debajo de 80%.

## 5.6 Evidencia acerca de fatiga muscular en el SAHS

Como ya hemos comentado previamente, el diafragma es el principal músculo inspiratorio que actúa en conjunto con los hasta 20 músculos dilatadores de la VAS. La disfunción diafragmática y/o de los músculos de la VAS está implicada en la fisiopatología del SAHS. Los pacientes con SAHS están sometidos a episodios repetidos de colapso de la VAS durante el sueño con la consecuente asfíxia, que conllevaría a un mayor esfuerzo respiratorio con el mayor riesgo de sufrir fatiga muscular inspiratoria. Especialmente si estos esfuerzos respiratorios se realizan en condiciones de hipoxia, hipercapnia y descenso del gasto cardiaco.

En primer lugar, una serie de trabajos evaluaron los cambios que se producen en la musculatura de la VAS y concretamente en el músculo geniogloso, que es el principal músculo dilatador de la faringe. Realizados tanto en pacientes SAHS como en perros Bulldog Ingleses (350), que son un modelo animal de SAHS ya que tienen una VAS anatómicamente comprometida, han mostrado signos de disfunción de la musculatura dilatadora de la VAS, con cambios mecánicos, estructurales y metabólicos.

En pacientes con SAHS, se ha mostrado que la musculatura de la úvula muestra un aumento de la fuerza con fibras más largas, de mayor contenido en proteínas y mejor capacidad anaeróbica, respecto a pacientes control roncadores. Por otro lado, el trabajo de Carrera y colaboradores mostró en el músculo geniogloso de pacientes con SAHS un aumento de la proporción de fibras musculares tipo II o más

fatigables. Este cambio de tipo de fibras, podría ser ventajoso en pacientes con SAHS porque aumentaría la eficiencia muscular y la capacidad de generar fuerza muscular por el geniogloso durante las contracciones fuertes que ha de realizar al final de los eventos obstructivos para restaurar la permeabilidad de la VAS. Este trabajo, además, mostró que el tratamiento con CPAP podía revertir estos cambios estructurales y funcionales, sugiriendo que son la consecuencia y no la causa del problema obstructivo, reforzando la hipótesis del remodelamiento muscular inducido por la actividad y descartando la de la existencia de una miopatía primaria en pacientes con SAHS (351).

En segundo lugar, otros estudios han evaluado la fatiga muscular en la musculatura respiratoria, ya sea sólo en el diafragma que es el principal músculo inspiratorio o de forma global. Ahora bien, la evidencia existente sugestiva de fatiga muscular respiratoria en pacientes con SAHS o modelos animales de SAHS ha mostrado resultados contradictorios, quizás porque se trata de estudios realizados en grupos muy pequeños de pacientes, con diferentes métodos de medida, unos invasivos y otros no. La mayoría de ellos se basan en el TTdi o índice tensión tiempo invasivo de la musculatura respiratoria propuesto por Bellemare y Grassino y, como hemos comentado previamente, hasta la fecha el TTmus no se había utilizado en pacientes con SAHS.

Griggs en 1999 mostró que los pacientes con apnea del sueño tenían alterada la contractilidad de los músculos inspiratorios, aunque sin atreverse a afirmar la existencia de fatiga muscular. Demostraron una disminución de la contractilidad de la musculatura inspiratoria, no sólo del diafragma, expresada por un aumento del tiempo constante de relajación muscular en un grupo de 7 pacientes con SAHS mediante maniobras voluntarias de husmeo durante la mañana comparado con la noche (352). Relacionaron el hecho de que sus músculos se relajaran más lentamente con el desarrollo de fatiga muscular.

Este hallazgo fue confirmado por Chien en el 2010 quien observó una menor fuerza y resistencia tanto en la musculatura inspiratoria como en la de los músculos extensores de la rodilla en 15 pacientes con SAHS grave comparado con pacientes control (353). Este trabajo se basó en la hipótesis de que en pacientes con SAHS, de la misma manera que existe disfunción de los músculos de la VAS, existe disfunción de la musculatura esquelética sistémica. Este hecho parece estar relacionado con la ausencia de descanso nocturno debido a la privación de sueño y

a los ciclos repetidos de hipoxia-normoxia. La privación de sueño y la hipoxia afectaría a los músculos respiratorios, además de que en el SAHS, durante los eventos apnéicos los músculos respiratorios realizan esfuerzos submáximos progresivos, que pueden resultar en fatiga muscular, pudiendo minimizarse este efecto por el entrenamiento muscular. De hecho, la fuerza y resistencia muscular respiratoria parece que apenas puede mantenerse en muchos pacientes con SAHS, especialmente en los casos más graves.

Varios estudios realizados en la musculatura intercostal externa de pacientes con SAHS han mostrado un aumento del tamaño de las fibras tipo II o fatigables junto con un descenso del stress oxidativo y de la proporción de fibras tipo I o resistentes a la fatiga (354). Aunque el tratamiento con CPAP restaura la calidad del sueño y los esfuerzos ventilatorios nocturnos, sólo ha mostrado mejorar parcialmente la función muscular respiratoria. La falta de restablecimiento completa podría explicarse por la persistencia de estrés oxidativo muscular y la presencia de hiperinsuflación pulmonar por efecto de la CPAP.

Otro trabajo en este sentido mostró en pacientes con SAHS, cambios celulares y moleculares en diferentes músculos esqueléticos como el cuádriceps y el tibial anterior, con un aumento de tamaño de las fibras musculares tipo II o fatigables, aumento del contenido de proteínas y del número de vasos sanguíneos. El aumento de la capilarización se relaciona con la sobreexpresión de VEGF como consecuencia de los ciclos repetidos de hipoxia (355).

Por su parte, Smith y colaboradores, en el 2012 también demostraron en animales expuestos a oclusión transitoria traqueal de corta duración (356), un aumento del diámetro transversal de las fibras musculares diafragmáticas y una hipertrofia de las fibras tipo II en la región costal media del diafragma, mostrando este método de oclusión transitoria traqueal como un buen modelo experimental de entrenamiento en fuerza muscular respiratoria.

En el SAHS, como hemos comentado previamente, además de las cargas inspiratorias repetidas capaces potencialmente de provocar fatiga muscular, existen otros factores asociados como son la presencia de hipoxemia, hipercapnia y disminución del gasto cardíaco. Los pacientes con SAHS sufren durante la noche ciclos recurrentes de hipoxia/reoxigenación que es lo que conocemos como **hipoxia crónica intermitente** (CIH) y que se ha mostrado como la principal causante de todas las comorbilidades asociadas al SAHS (357, 358).

Los efectos de la CIH sobre los músculos respiratorios es un campo muy poco explorado. Se especula que la disfunción muscular diafragmática y otras comorbilidades asociadas al SAHS son el resultado del stress oxidativo que induce la CIH y la producción de radicales libres. El SAHS es considerado como una enfermedad oxidativa sistémica (359). En este sentido, se ha demostrado experimentalmente que la hipoxia intermitente es capaz de afectar la actividad muscular esquelética, la actividad muscular del diafragma y del esternohioideo (músculo dilatador de la vía aérea superior), así como la musculatura de las extremidades, induciendo además respuestas adaptativas en el diafragma que preservan su función en la anoxia (360-361).

McGuire en el 2003 demostró un aumento en la fatiga muscular diafragmática en un modelo animal de roedores expuestos a asfixia crónica intermitente (360). Farkas en el 2007 demostró en roedores expuestos a hipoxia episódica un 30% de reducción en la fuerza diafragmática (361). Pero el estudio de Clanton en 2001 (362) y el de Pae y colaboradores en 2005 (363) no fueron capaces de demostrar efecto en las propiedades diafragmáticas por la hipoxia intermitente crónica, quizá porque en el estudio de Clanton los roedores sólo fueron sometidos 10 días a CIH, lo que demuestra la importancia de la intensidad y duración de la CIH.

Una reducción en la resistencia muscular se ha asociado con una transición de fibras lentas oxidativas resistentes a la fatiga (tipo I) a fibras musculares rápidas más fatigables (tipo II). En el trabajo reciente de Shortt y colaboradores realizado en un modelo de ratas sometidas a hipoxia crónica intermitente se objetiva un remodelado en los músculos respiratorios, ya que se observa en el diafragma un cambio a fibras musculares más rápidas tipo IIb, sugiriendo una reducción en la resistencia diafragmática en pacientes con SAHS (364).

Siguiendo la misma línea, según el trabajo de Shortt y colaboradores realizado un año después con ratas Wistar sometidas a CIH, se demostró un descenso en la fuerza y resistencia del diafragma tiempo e intensidad dependiente, junto con una transformación del tipo de fibras de lentas a rápidas, que ya había observado en su trabajo anterior, y además mostró que el tratamiento antioxidante con N-acetilcisteína prevenía la debilidad diafragmática inducida por la CIH (365). La CIH produce un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) que están implicadas en la disfunción muscular respiratoria. El papel de estos radicales libres en la

musculatura respiratoria es poco claro, aunque está bien caracterizado en otros tejidos como hígado, sistema cardiovascular o cerebro (366).

Se ha especulado que las discrepancias en los estudios acerca de hipoxia crónica intermitente se deben a los diferentes protocolos utilizados y a que depende del patrón, intensidad y duración de la exposición a la hipoxia.

Sin embargo, otros estudios realizados en este sentido no han podido demostrar evidencia de fatiga diafragmática (367,368) o disminución de fuerza diafragmática (369) en pacientes con SAHS medida por el TTdi.

Cibella y colaboradores evaluaron el TTdi y la velocidad de máxima relajación de la presión transdiafragmática en 6 pacientes obesos con SAHS a lo largo de la noche en sueño no REM, no evidenciando fatiga diafragmática o deterioro de la contracción durante las apneas o a lo largo de la noche durante esta fase de sueño, a pesar de la aparición de altos valores de TTdi de hasta 0.18 antes de la finalización de la apnea, valores dentro del rango de fatiga muscular (367).

Montserrat y colaboradores, estudiaron 7 pacientes con SAHS grave, observando que la Pdi y el EMGdi aumentaban del principio al final de la noche con una relación lineal, aunque no se apreciaron cambios en la velocidad de relajación, no pudiendo demostrar fatiga diafragmática a lo largo de la noche en el SAHS. Si existiera fatiga muscular los valores de Pdi descenderían a lo largo de la noche, pero obtuvieron que estos valores se mantenían e incluso aumentaban a lo largo de la noche, esto es, la capacidad de generar esfuerzos inspiratorios durante las apneas está mantenida en pacientes con SAHS. Pese a que obtuvieron valores de TTdi elevados en 4 de los 7 pacientes en el rango de fatiga muscular, no se atrevieron a afirmar la existencia de fatiga muscular, apuntando a que quizás los esfuerzos inspiratorios durante la noche no son lo suficientemente continuos en el tiempo como para generar fatiga (368).

Trabajos previos habían sugerido que la finalización de la apnea y apertura de la vía aérea se producía por un reflejo protector originado en la laringe o en los músculos inspiratorios cuando alcanzan un cierto grado de contracción, produciéndose *arousals*. Varios trabajos analizaron la relación entre el TTdi y la finalización de la apnea.

El trabajo de Vincken y colaboradores mostró en 4 pacientes con SAHS que el TTdi aumentaba durante el sueño no-REM con cargas inspiratorias sucesivas hasta unos valores de 0.15 que se aproximaban al umbral de fatiga, cosa que producía el

final de la apnea, pero sin encontrar signos electromiográficos de fatiga muscular respiratoria. Propusieron que cuando la contracción de los músculos respiratorios desarrolla demasiada tensión produce un reflejo de protección que restaura la permeabilidad de la VAS (360).

Otros autores como Wilcox y colaboradores (371) intentaron demostrar estos hallazgos, esto es, determinar si la finalización de la apnea se correspondía con valores de TTdi en el rango de fatiga muscular, no pudiendo demostrar en 6 pacientes con SAHS dicha asociación. El aumento de la actividad muscular respiratoria en pacientes con SAHS puede ser un estímulo para el *arousals*, pero el intervalo para un *arousal* puede variar entre pacientes. Atribuyeron al diafragma el principal componente inspiratorio durante las apneas en algunos pacientes, aunque contribuyendo también en otros un componente de intercostales y musculatura accesoria. En su estudio, los pacientes con contracción diafragmática vigorosa y respuesta de la musculatura abdominal durante la apnea tendieron a presentar SAHS en grado menos grave.

El hecho de que los eventos respiratorios sean de mayor duración a lo largo de la noche fue estudiado por Kimoff y colaboradores (372) y posteriormente por Montserrat y colaboradores (373), los cuales comprobaron que se producía un aumento significativo tanto de la Pdi como del TTdi previo al arousal desde el inicio al final de la noche, atribuyendo la mayor duración de las apneas a una disminución de la respuesta a estímulos neurales generados durante los esfuerzos inspiratorios, siendo todo ello un mecanismo de defensa ante la fatiga muscular respiratoria.

Arán et al (374) estudiaron 12 pacientes con SAHS y 10 sujetos normales, observando que la fuerza de la musculatura respiratoria fue similar en ambos grupos, sin cambios tras el tratamiento con CPAP. Sin embargo, la resistencia en pacientes con SAHS fue inferior y la aplicación durante dos meses de CPAP normalizó la presión pico en boca, el Tlim y el PTImax, concluyendo que el SAHS provoca un efecto adverso sobre la resistencia diurna de la musculatura respiratoria, que es proporcional al incremento de la actividad mecánica nocturna que induce en los mismos, siendo capaz la CPAP de restaurar esta deficiencia.

En otro trabajo realizado en 9 pacientes con SAHS, se midió la presión transdiafragmática *twitch* (TwPdi) en respuesta a la estimulación magnética cervical bilateral del nervio frénico, en situación basal y un mes después de tratamiento con

CPAP, sin apreciar cambios en la presión media, concluyendo que la fatiga diafragmática de baja frecuencia no complica el SAHS no tratado (375)

Como resumen a todo lo anteriormente expuesto, la mayor parte de trabajos realizados para estudiar la fatiga muscular en el SAHS han sido realizados con un número de pacientes muy escaso, en condiciones experimentales, estudiando la contractilidad de la musculatura inspiratoria durante un número limitado de ciclos de apnea, y sólo un trabajo ha mostrado que la CPAP a largo plazo podría mejorar las condiciones mecánicas de la musculatura respiratoria (374). Por otra parte, la medida del TTdi es una determinación invasiva, molesta para el paciente, ya que requiere la introducción de una sonda esofágica y gástrica además de que para algunos autores representaría la medida fundamentalmente de la musculatura diafragmática, con menor contribución de la musculatura de la caja torácica (316)

Como hemos comentado en el apartado 5.4.5.1.3, el TTmus muestra una alta correlación con el TTdi, concluyendo que dicha determinación es válida para la evaluación de pacientes en los cuales exista fatiga muscular inspiratoria, como podría ser el caso del SAHS. Las ventajas de dicho índice, además de ser no invasivo y fácilmente obtenible sería la de representar a toda la musculatura ins y espiratoria que actúa durante la inspiración, frente al TTdi que representaría fundamentalmente a la diafragmática (316)

Este índice, como hemos comentado previamente se ha utilizado sobre todo en pacientes EPOC agudizados, además de en niños, pacientes intubados en la UCI, pacientes con cifoescoliosis sometidos a ventilación mecánica no invasiva e incluso en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero hasta la fecha no se había utilizado en pacientes con SAHS.



## **II. HIPÓTESIS**

En pacientes con SAHS podría existir fatiga de la musculatura inspiratoria debido a los esfuerzos respiratorios repetidos frente a una vía aérea ocluida y que pudiera ponerse de manifiesto a lo largo de la noche, con cambios apreciables en índices de fatiga muscular respiratorios no invasivos como es el TTmus, que hasta la fecha no ha sido empleado en pacientes con SAHS.

Si existiera fatiga muscular, estos índices podrían presentar modificaciones, mejorando a lo largo del tiempo en aquellos pacientes cumplidores en tratamiento con CPAP, pero se mantendrían sin cambios en pacientes con SAHS sin tratamiento, o en individuos sin SAHS.

Dado que el cálculo del TTmus se realiza a partir de parámetros de exploración funcional respiratoria, añadimos a nuestra hipótesis principal de trabajo la del estudio de la función pulmonar y función respiratoria en pacientes con SAHS.



### **III. OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS PRIMARIOS**

- Estudiar la función pulmonar y de la musculatura inspiratoria en pacientes con SAHS frente a un grupo control, antes y después del sueño, tanto en situación basal como de forma evolutiva
- Evaluar si existe fatiga de la musculatura inspiratoria durante la noche en pacientes con SAHS frente a un grupo control, mediante la utilización de un índice no invasivo de la musculatura respiratoria (TTmus)

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Evaluar los cambios determinados por el tratamiento con CPAP a lo largo del tiempo sobre la musculatura inspiratoria en pacientes con SAHS
- Comparar los cambios determinados por el tratamiento con CPAP a lo largo del tiempo sobre la musculatura inspiratoria en pacientes con SAHS, frente a controles



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. TIPO DE ESTUDIO**

El diseño corresponde a un estudio prospectivo comparativo de casos y controles para valorar si existen diferencias en la función pulmonar y en la función muscular a lo largo del tiempo entre pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, pacientes con SAHS no tratados con CPAP y pacientes sin SAHS (controles).

## **2. ÁMBITO**

El estudio se ha llevado a cabo en la Sección de Neumología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, en su Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño, donde se valoran pacientes remitidos desde atención primaria y atención especializada: Neurología, ORL, Cardiología, Medicina Interna o Neumología de área.

## **3. POBLACIÓN**

Pacientes a los cuales se les indica la realización de una polisomnografía diagnóstica (PSG), tanto por sospecha de trastorno respiratorio durante el sueño, como de otro trastorno de sueño no respiratorio, tales como movimientos periódicos de las piernas o narcolepsia, otras causas de somnolencia o parasomnias.

## **4. VARIABLES A ANALIZAR**

VARIABLES PRINCIPALES:

- Cambios en el TTmus y el patrón ventilatorio antes y después de la noche en pacientes con SAHS y pacientes control
- Cambios en el TTmus tras el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS

VARIABLES SECUNDARIAS:

- Cambios en función pulmonar en pacientes con SAHS tratados con CPAP
- Parámetros de función pulmonar en pacientes con SAHS frente a pacientes control

## **6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se valoraron, de manera sucesiva, pacientes remitidos por sospecha de SAHS, definido por dos o más de los siguientes: a) Somnolencia diurna, b) roncopatía, c) apneas referidas, tras haber excluido otra patología respiratoria asociada. La remisión de pacientes procedió de los médicos de Atención Primaria de los centros de salud, y de Atención Especializada: Neurología, ORL, Cardiología, Medicina Interna o Neumología de área. Tras la solicitud de la PSG diagnóstica, se aplicó el protocolo de función pulmonar la noche previa a su realización y a la mañana siguiente.

Según los resultados de la PSG los pacientes se dividieron en tres grupos:

- **GRUPO SAHS CON CPAP.** Presencia de un IAH patológico junto con síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, se inició tratamiento con CPAP según criterios SEPAR (44)
- **GRUPO SAHS SIN CPAP.** Presencia de un IAH patológico sin factores de riesgo cardiovascular, pacientes paucisintomáticos o que no aceptaron o no toleraron CPAP. Se incluyeron igualmente en este grupo pacientes afectados de SAHS que no aceptaron o abandonaron el tratamiento con CPAP, tras su prescripción inicial.
- **GRUPO CONTROL.** Se incluyeron los pacientes con IAH inferior a 5 tras la PSG diagnóstica que aceptaron participar en el estudio, en los cuales se excluyó el diagnóstico de SAHS, aplicando el mismo protocolo de función pulmonar y seguimiento.

## **6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con afectación evidente de la función pulmonar por enfermedad pulmonar obstructiva crónica o síndromes restrictivos severos por afectación de la caja torácica o enfermedad neuromuscular
- Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en tratamiento con oxígeno domiciliario
- Pacientes en tratamiento previo con CPAP
- No aceptación de participación en el estudio

## **7. TAMAÑO MUESTRAL**

Se calculó que sería necesaria una muestra de 75 pacientes consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión, 25 en cada grupo, considerando las posibles pérdidas por los criterios de exclusión.

Para el cálculo del tamaño muestral asumimos un error  $\alpha$  de 0.05 y una potencia de 0.95 y consideramos arbitrariamente que la CPAP pudiera producir un 30% de mejoría en el TTmus para alcanzar cifras en torno a 0.10. Pretendemos comprobar que existen diferencias entre el grupo SAHS y grupo control al inicio del estudio y que estas diferencias disminuyen o desaparecen a lo largo del tratamiento con CPAP en el grupo SAHS. Así, empleando un tipo de contraste bilateral para muestras independientes, con el fin de rechazar la hipótesis nula de que una diferencia de 30% mostraría una diferencia clínica y estadísticamente significativa entre los grupos, serían necesarios 32 individuos en cada rama.

## **8. PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

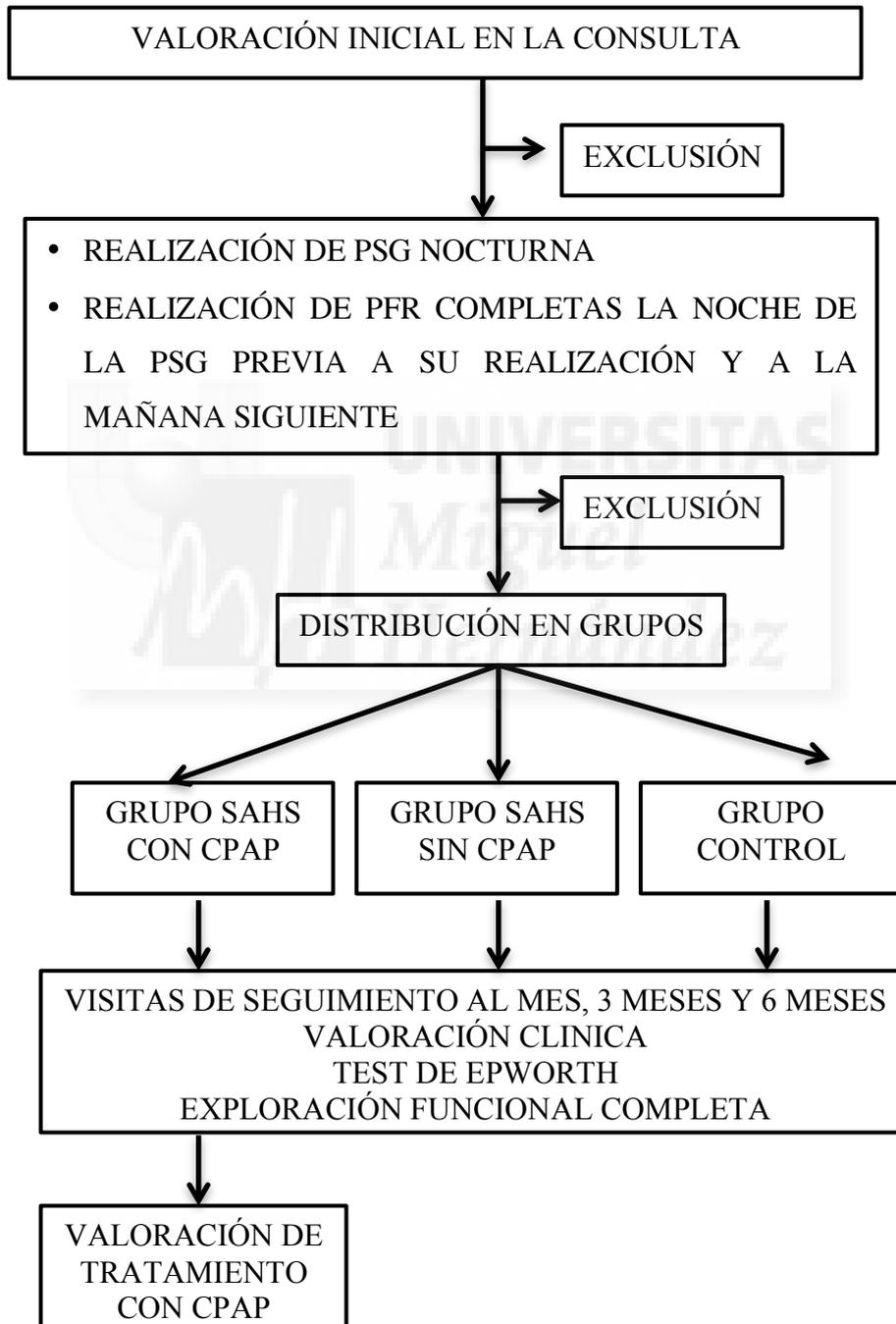
Se incluyeron de forma sucesiva a pacientes que acudían a valoración en la consulta de sueño de Neumología. En la primera visita se les realizaba de forma protocolizada una anamnesis completa que incluía antecedentes personales, hábitos tóxicos y clínica sugestiva de SAHS, como ronquidos, pausas de apnea referidas y excesiva somnolencia diurna medida con el test de somnolencia de Epworth (169). También se realizaba una exploración física básica con valoración de la vía aérea superior, se explicaba la metodología del estudio y firmaban el consentimiento informado.

La noche de la PSG se realizaba una exploración funcional respiratoria completa antes del estudio (ver protocolo apartado 9.2) y a la mañana siguiente no más de media hora tras haberse despertado. Según los resultados de la PSG y la sintomatología del paciente y tras comprobar que cumplían los criterios de inclusión y no cumplían ninguno de los de exclusión, se asignaban de forma sucesiva a uno de los tres grupos: grupo SAHS en tratamiento con CPAP, grupo SAHS sin tratamiento o grupo control.

Siguiendo los criterios SEPAR, a los pacientes del grupo SAHS con CPAP, se les instruía acerca de su enfermedad, de la necesidad de iniciar tratamiento específico y se les explicaba cómo funcionaba la CPAP, sus efectos beneficiosos y

sus posibles efectos adversos. La presión necesaria inicial del dispositivo se realizó mediante ajuste matemático, con la siguiente ecuación:  $-5.12 + (0.13 \times \text{IMC}) + (0.16 \times \text{cuello}) + (0.04 \times \text{AHI})$  (226). Se pautó CPAP REMstar M, Respiroics ®, a presión fija que incorpora un contador horario visible a través de un visor externo, siendo la medida el equivalente al tiempo que el paciente ha llevado la CPAP a presión efectiva.

Figura 11. Protocolo del estudio:



Abreviaturas: PSG: polisomnografía; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure

## 9. INSTRUMENTACIÓN

### 9.1 Polisomnografía (PSG)

Se realizó PSG convencional en medio hospitalario vigilada por una enfermera experimentada, responsable de los cuidados respiratorios del paciente. El polisomnógrafo utilizado fue Somnostar  $\alpha$  4100 <sup>®</sup>, Sensor Medics <sup>®</sup>, San Anselmo, CA, USA. Consta de 16 canales: Canal 1: C3-A2, Canal 2: O1-A2, Canal 3: Loc/A2, Canal 4: Roc/A1, Canal 5: C4-A1, Canal 6: O2-A1, Canal 7: EMG submentoniano, Canal 8: Flujo aéreo nasal, Canal 9: Saturación de oxígeno, Canal 10: Ronquido, Canal 11: ECG, Canal 12: EMG pierna izquierda, Canal 13: EMG pierna derecha, Canal 14: Banda torácica, Canal 15: Banda abdominal, Canal 16: Posición.

Todos estos canales, excepto el de la saturación de oxígeno son derivados a una caja de conexiones (AmpStar Jack Box <sup>®</sup>, SensorMedics <sup>®</sup>, CA, USA), a la cual se conecta, además, el cable que hace de tierra. Esta caja, a su vez, va conectada a un amplificador (Ampstar <sup>®</sup>, SensorMedics <sup>®</sup>, CA, USA). Este amplificador va unido a un panel de canales HXAT 32 <sup>®</sup> (Sensor Medics<sup>®</sup>, CA, USA), que está instalado en el interior de la unidad central del PC. El cable del pulsioxímetro (Sat-Trak <sup>®</sup>, Sensor Medics <sup>®</sup>, CA, USA) se conecta directamente al amplificador. El flujo se determina mediante unas cánulas nasales, conectadas a un transductor de presión (PTAF2 <sup>®</sup>, Pro-Tech <sup>®</sup>, WA, USA), conectado a su vez, a la caja de conexiones para su amplificación y filtrado de la señal posterior.

Los parámetros neurofisiológicos y cardiorespiratorios a obtener son: Electroencefalograma (C3-A2, C4-A1), electrooculograma, electromiograma (mentoniano y tibial bilateral), electrocardiograma (V2 modificada), esfuerzo respiratorio mediante bandas de resistencia torácica y abdominal, flujo aéreo nasal mediante cánula de presión nasal conectada a un transductor, SaO2 mediante pulsioxímetro de dedo y medidor de ronquidos con micrófono selectivo.

La colocación de los electrodos para registro de los parámetros neurofisiológicos se realiza según el sistema 10-20. Los electrodos han de situarse sobre el cuero cabelludo, con posiciones igualmente espaciadas, usando referencias craneales fácilmente identificables, con el objetivo de mantener la proporcionalidad independientemente de la forma y tamaño del cráneo. Además, este sistema asegura el mantenimiento entre la posición medida de un electrodo y de las áreas corticales subyacentes.

Cuando se localizan los puntos concretos, ha de prepararse la piel con pasta abrasiva, y en el interior de cada cazoleta, una vez fijadas con colodion, se inyecta una pasta conductora que facilita la transmisión de la señal. Los electrodos son cazoletas de oro y plata en el caso del EEG y del EMG en tibiales anteriores, y electrodos de disco para el EOG y el EMG submentoniano.

Las características de los mismos se describen en la siguiente tabla:

*Tabla 1. Características de los distintos electrodos en la PSG:*

	Constante de tiempo (seg)	Sensibilidad ( $\mu\text{V}/\text{mm}$ )	Filtro de altas frecuencias (Hz)	Filtro de bajas frecuencias (Hz)
EEG	0.3	5	30	0.3
EOG	0.3	5-20	15.7	0.5
EMG submentoniano	0.003	20	70	10
EMG tibial anterior	0.003	50	70	10

Es también fundamental la toma de tierra del sistema, ya que es una medida de seguridad para evitar descargas eléctricas y permite un registro de buena calidad, haciendo desaparecer los artefactos y parásitos eléctricos del entorno. Se colocan 3 tierras, la del PSG, la de todo el sistema, y una en el propio paciente.

Colocación de sensores cardiorespiratorios:

- Registro del ECG. Se colocan 2 electrodos de disco sobre las derivaciones aVR y aVL. La constante de tiempo ha de ser de 0.1 seg, los filtros de baja y alta frecuencia de 1 y 70 Hz respectivamente y la sensibilidad de 70 mV/mm.
- Sensores de flujo aéreo. Se utilizan cánulas nasales que se colocan en el interior de ambas narinas, y se conectan a un transductor de presión (PTAF2®, Pro-Tech®, WA, USA). La constante de tiempo es de 0.3 seg, los filtros de baja y alta frecuencia 0.05 y 0 Hz y la sensibilidad de 20 mV/mm.
- Micrófono: Se coloca en la parte lateral del cuello para el registro de los ruidos respiratorios.
- Registro de los movimientos respiratorios torácicos y abdominales: Se utilizaban bandas torácica y abdominal que son cinturones expansibles que generan una señal de impedancia cualitativa suficiente para registrar dichos

movimientos. Una de estas bandas lleva acoplado un sensor de posición. Los filtros de baja y alta frecuencia se sitúan en 0,6 15 Hz y la sensibilidad en 500  $\mu\text{V}/\text{mm}$ .

- Sensor del pulsioxímetro (Sat-Trak <sup>®</sup>, Sensor Medics <sup>®</sup>, CA, USA): determina la saturación de oxígeno de la oxihemoglobina circulante, mediante la generación de 2 haces de luz con longitudes de onda distintas y el análisis de la absorbencia luminosa del tejido mediante una célula fotoeléctrica. El sensor se coloca en el dedo índice del paciente mediante una pinza, y presenta una frecuencia de sensado de 10 veces/minuto.

Antes de conectar la caja de señales con el amplificador se han de evaluar las impedancias de cada sensor, que han de ser bajas. Para comprobar la calidad de las señales se dan al paciente unas órdenes sencillas que nos permitan efectuar el llamado “calibrado biológico”, modificando las ganancias y sensibilidades de cada canal si fuera necesario<sup>4</sup>. Cuando las señales son adecuadas y el paciente está preparado para dormir, se inicia el estudio, indicando la orden “luces apagadas”. Antes de despertar al paciente se finaliza el almacenaje de datos, con la orden de “luces encendidas”.

Los datos recibidos de todos los canales son codificados digitalmente de forma continua, y almacenados en el disco duro de la unidad central, pudiendo ser visualizados a tiempo real. El análisis de los mismos se realiza de forma asistida, es decir, efectuando un análisis automático inicial que es corregido posteriormente en todos los casos de forma manual, siguiendo los criterios de Rechtschaffen and Kales y las definiciones propuestas por SEPAR.

Para la interpretación no se consideran válidos los registros con un tiempo total inferior a 6,5 horas, y han de tener, al menos, 180 minutos de tiempo de sueño para considerarlos válidos.

Se identificaron como variables del estudio: duración del estudio, eficiencia del sueño, tiempo de fases NREM y REM, índice de apneas, índice de hipopneas, índice de apneas e hipopneas (IAH), índice de desaturaciones (ODI), índice de arousals, saturación inicial, media, mínima y porcentaje de saturación por debajo de 90%

El IAH se definió como el número de apneas más el número de hipopneas dividido por el número de horas de sueño. Un IAH>10 se consideró diagnóstico de SAHS.

Los criterios para definir apneas e hipopneas fueron los siguientes (44):

- Apnea obstructiva: ausencia o reducción > 90% de la señal de flujo nasal de > 10 segundos en presencia de continuo esfuerzo respiratorio
- Apnea central: ausencia o reducción > 90% de la señal de flujo nasal de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio
- Apnea mixta: evento que comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo
- Hipopnea: Reducción mayor de un 30% y menor de un 90% de la amplitud de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración junto con desaturación de más de un 3% y/o un arousal en el EEG.
- *Arousal*: Cambio brusco en la frecuencia del EEG, al menos de 3 segundos de duración, con independencia de cambios en el EMG submentoniano durante el sueño NREM, pero acompañado de actividad EMG durante el sueño REM. Deben estar precedidos al menos de 10 segundos de sueño y existir entre cada 2 arousals al menos 10 segundos de sueño.

## 9.2 Exploración funcional respiratoria y estudio de la función muscular

La misma noche del la PSG, previo al montaje por parte de la enfermera, y previa calibración de la cabina de pletismografía y del espirómetro, se efectuaron las siguientes determinaciones:

- Curvas flujo-volumen
- Volúmenes pulmonares mediante pletismografía
- Test de difusión
- Patrón ventilatorio (VT, f, VE, Ti, Te, Ti/Ttot)
- Presiones respiratorias máximas (PIM, PEM)
- Presión de oclusión en boca (p100)
- PETCO<sub>2</sub>
- Índice de tensión-tiempo de la musculatura inspiratoria (TT<sub>mus</sub>), definido por la expresión:  $((5 \times p100 \times Ti)/PIM) \times (Ti/Ttot)$
- Elasticidad activa (p100/Vt)
- Impedancia efectiva (p100/Vt/Ti)
- Cociente p100/PIM

Dichas determinaciones se repitieron la mañana siguiente después de la PSG, no más de media hora después de despertarse el paciente.

Asimismo, se repitió el protocolo completo al mes, tres y 6 meses después de las exploraciones realizadas la noche antes de la PSG en todos los grupos.

### 9.3 Valoración de la respuesta clínica y somnolencia

Dado que la AASM define SAHS basándose en criterios clínicos y polisomnográficos se utilizó el test de Epworth para valorar la somnolencia, y un cuestionario sencillo de síntomas (ronquido, apneas, ahogos durante la noche, despertares asfícticos, sueño no reparador, cansancio diurno, dificultad en la concentración) y en relación con los efectos beneficiosos y adversos percibidos tras el tratamiento.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la comparación de los valores de función muscular y pulmonar entre la noche y la mañana tras la PSG, tanto para el grupo SAHS como en el grupo control se empleó el test de la t-student para muestras pareadas en las comparaciones isogrupo, y para no pareadas para las comparaciones entre grupos. Asimismo, se empleó este test para comparar las variables antropométricas basales (edad, BMI, perímetro de cuello, etc).

Para comparar los cambios en las variables numéricas (función pulmonar, muscular, somnolencia, escalas de disnea, respuesta clínica) a lo largo del seguimiento en ambos grupos se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis para medidas repetidas cuando fue apropiado, con posterior comparación múltiple de medias. A su vez se efectuaron comparaciones mediante un test de la t-student para muestras independientes entre el grupo SAHS y grupo control para cada una de las variables analizadas en la visita basal y en las sucesivas de seguimiento. Para las variables cualitativas se empleó el test de chi-cuadrado o el test de Fischer. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

Se elaboró una base de datos mediante un fichero informático incluyendo variables cuantitativas y cualitativas correspondientes a cada uno de los pacientes. Se trató de un fichero común constituido por todos los pacientes, siendo tratados los

datos mediante el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 11 (Chicago, ILL, EEUU).

## **11. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio fue aprobado por el comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario San Juan de Alicante y contó con la autorización correspondiente del responsable del Centro (Director Gerente). Se informó al paciente por escrito de la naturaleza y propósitos del estudio mediante un consentimiento informado. Los derechos de los pacientes estuvieron en todo momento protegidos por la declaración de Helsinki.





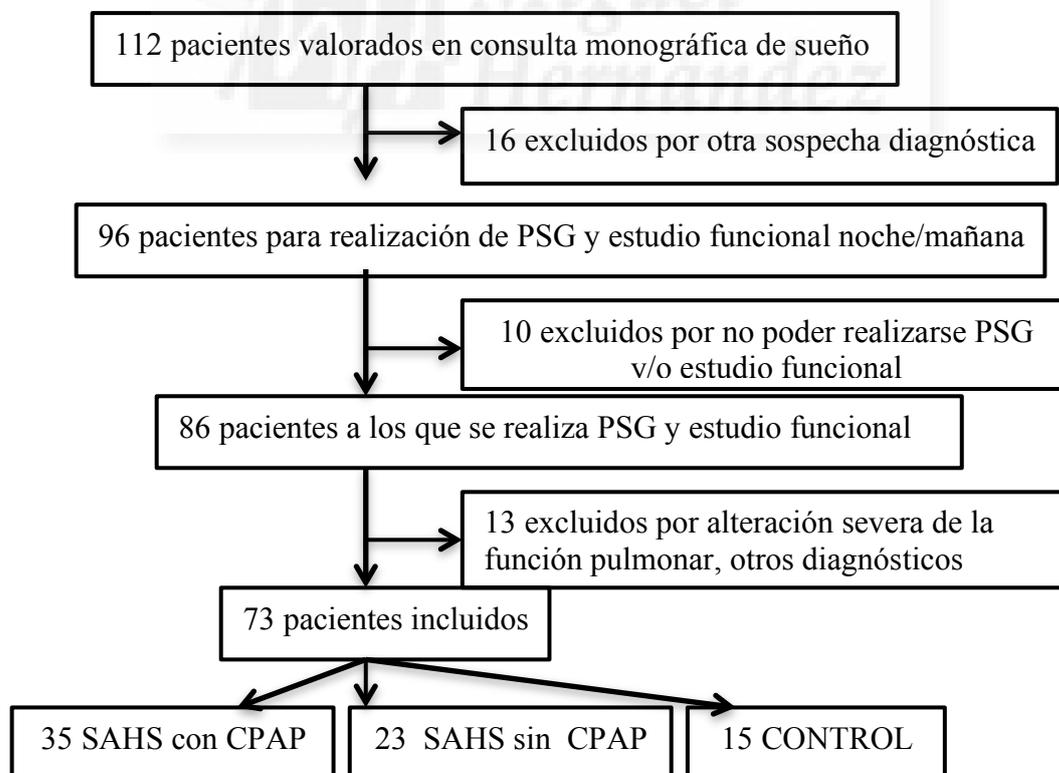
## **V. RESULTADOS**

## 1. Características demográficas, hábito tabáquico, grado de disnea y comorbilidades de la población a estudio

Durante un periodo de 6 meses fueron evaluados en una de las consultas monográficas de sueño, un total de 112 pacientes. Tras la primera valoración, 16 pacientes fueron excluidos por sospecha diagnóstica distinta de SAHS (síndrome de hipoventilación asociado a obesidad, síndrome de piernas inquietas, insomnio...). De los 96 pacientes que fueron remitidos para realización de PSG, en 10 casos no pudo realizarse la PSG o la exploración funcional respiratoria por problemas del paciente o problemas técnicos. A 86 pacientes se les realizó la PSG y el estudio funcional respiratorio noche/mañana. 13 pacientes fueron excluidos por PSG no valorable y 3 por diagnóstico de movimientos periódicos de las piernas. Finalmente 73 pacientes fueron incluidos en el estudio.

En la Figura 2 se observa de forma esquemática la inclusión y exclusión de pacientes a lo largo del estudio. El análisis se realizó incluyendo a los pacientes que iniciaron el programa, independientemente de si lo terminaron o no (análisis por intención por tratar).

Figura 2. Pacientes incluidos, excluidos y analizados:



Abreviaturas: PSG: polisomnografía; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure

De los 73 pacientes incluidos finalmente, 73 % eran hombres y 27 % mujeres, con una edad media de  $50 \pm 14$  años. Eran obesos en su mayoría, con un IMC de  $32 \pm 8$  Kg/m<sup>2</sup> y un diámetro de cuello medio de  $41 \pm 5$  cm. Las características de la población se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Características demográficas en la visita inicial

	TOTAL N= 73	GRUPO SAHS CON CPAP N=35	GRUPO SAHS SIN CPAP N=23	GRUPO CONTROL N=15	p
<b>Edad (años)</b>	50 ± 14	53 ± 12	50 ± 14	40 ± 14 (*)	<0.005
<b>Hombres</b>	53 (73%)	30 (86%)	17 (74%)	6 (40%) (¶)	< 0.05
<b>Mujeres</b>	20 (27%)	5 (14%)	6 (26%)	9 (60%)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	31.8 ± 8	34.3 ± 7	32.6 ± 9	(#) (#) 25.1 ± 4	<0.001
<b>Cuello (cm)</b>	41 ± 5	43 ± 5	41 ± 3	(Ψ) (Ψ) 36 ± 4	<0.001
<b>Epworth</b>	12 ± 6	15 ± 5	(⌘)9 ± 6	(⌘)8 ± 6	<0.001

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; (\*):  $p < 0.005$  entre SAHS con CPAP y controles; (¶):  $p < 0.005$  entre SAHS con CPAP y controles; (#):  $p < 0.001$  entre SAHS con CPAP y controles y entre SAHS sin CPAP y controles; (Ψ)  $p < 0.001$  entre SAHS con CPAP y controles y  $p < 0.01$  entre SAHS sin CPAP y controles; (⌘):  $p < 0.001$  entre SAHS con CPAP y SAHS sin CPAP y  $p < 0.005$  entre SAHS con CPAP y controles.

Tabla 3. Comparación de valores de BMI y test de somnolencia de Epworth

	TOTAL N= 73	GRUPO SAHS CON CPAP N=35	GRUPO SAHS SIN CPAP N=23	GRUPO CONTROL N=15
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Basal: 31.8±8	Basal: 34.3±7	Basal: 32.6 ± 9	Basal: 25.1±4
	1 mes: 31.5±8 (*)	1 mes: 33.9±7 (¶)	1 mes:32.4±9	1 mes:25.1 ± 4
	3 meses: 31.1±7	3 meses: 33.7±7	3 meses:31.4±7	3 meses:25.3 ± 4
	6 meses: 31±7	6 meses: 33.8±7	6 meses:31.7±7	6 meses:25.2 ± 4
<b>Epworth</b>	Basal: 12 ± 6	Basal: 15 ± 5	Basal: 9 ± 6	Basal: 8±6
	1 mes: 9 ± 5(#)	1 mes: 10 ± 5(Ψ)	1 mes:7±6(⌘)	1 mes: 7±4
	3 meses: 8 ± 5	3 meses: 8 ± 4	3 meses: 8±5	3 meses:7±5
	6 meses: 7 ± 4	6 meses: 8 ± 5	6 meses:7±4	6 meses:5±3

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; \*:  $p < 0.01$  entre IMC basal y al mes para todos los pacientes; ¶:  $p < 0.05$  entre IMC basal y al mes para grupo SAHS con CPAP; #:  $p < 0.001$  entre Epworth basal y al mes para todos los pacientes; Ψ:  $p < 0.001$  entre Epworth basal y al mes en el grupo SAHS con CPAP; ⌘:  $p < 0.01$  entre Epworth basal y al mes para el grupo SAHS sin CPAP.

En cuanto a los hábitos tóxicos, tal y como se muestra en la tabla 2, un 34% de los pacientes eran fumadores con un consumo acumulado de 19 p/a, un 29% ex fumadores y 37% se declaró no fumador.

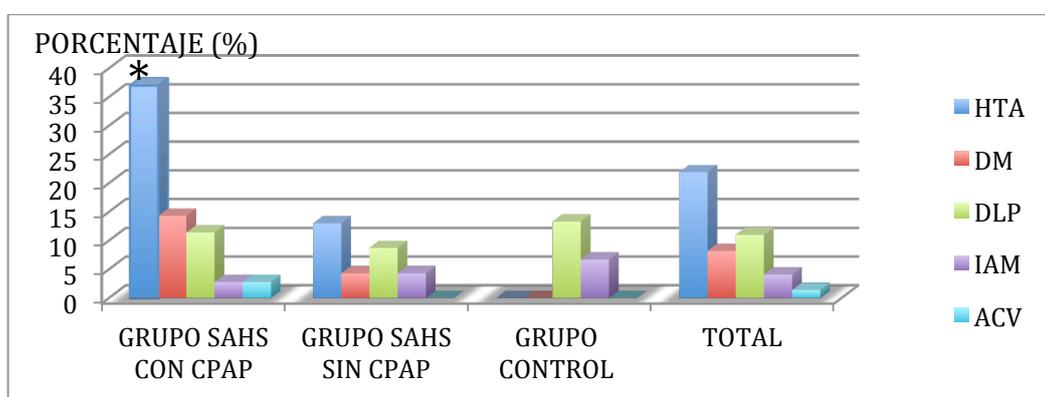
Tabla 4. Hábito tabáquico

	TOTAL N= 73	GRUPO SAHS CON CPAP N=35	GRUPO SAHS SIN CPAP N=23	GRUPO CONTROL N=15	p
<b>Fumadores</b>	25 (34%)	11 (32%)	10 (44%)	4 (27%)	ns
<b>Exfumadores</b>	21 (29%)	12 (34%)	7 (30%)	2 (13%)	ns
<b>No fumadores</b>	27 (37%)	12 (34%)	6 (26%)	9 (60%)	ns
<b>Tabaquismo a/p</b>	19 ± 15	20 ± 16	26 ± 20	8 ± 5	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo.

Se obtuvieron datos acerca de otras enfermedades como hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica previa (IAM), antecedentes de accidente cerebro vascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) previo o fibrilación auricular (FA). Hasta un 22% eran hipertensos, un 11% presentaban dislipemia y un 8% diabetes mellitus. 3 pacientes habían sufrido un IAM previo y un paciente un ACV previo. Ningún paciente tenía fibrilación auricular. Los resultados se detallan en la Figura 13:

Figura 13. Comorbilidades



Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: accidente cerebrovascular; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; \*  $p < 0,01$  para HTA entre SAHS con CPAP y resto de grupos

## 2. Variables neurofisiológicas en la PSG

En la siguiente Tabla se muestran los resultados de la PSG realizada a todos los pacientes del estudio.

Tabla 5. Variables neurofisiológicas en la PSG.

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>	<b>p</b>
<b>Duración del estudio (min)</b>	466 ± 48	467 ± 35	468 ± 26	462 ± 89	ns
<b>Eficiencia del sueño (%)</b>	89 ± 8	90 ± 8	90 ± 8	86 ± 8	ns
<b>N1 (%)</b>	15 ± 12	18 ± 15	10 ± 8	15 ± 9	ns
<b>N2 (%)</b>	59 ± 15	61 ± 15	59 ± 15	56 ± 14	ns
<b>N3 (%)</b>	18 ± 8	14 ± 6	24 ± 9	21 ± 5	ns
<b>REM (%)</b>	7 ± 7	7 ± 7	6 ± 6	7 ± 7	ns
<b>IAH (horas<sup>-1</sup>)</b>	28 ± 23	38 ± 22	27 ± 22	(*)(*) 7 ± 2	< 0.001
<b>IA (horas<sup>-1</sup>)</b>	15 ± 22	23 ± 23	13 ± 23	(¶)1 ± 1	< 0.005
<b>IH (horas<sup>-1</sup>)</b>	12 ± 10	15 ± 11	13 ± 8	(#, #)5 ± 2	< 0.005
<b>ODI(horas<sup>-1</sup>)</b>	19 ± 21	29 ± 25	19 ± 14	(Ψ)2 ± 2	< 0.001
<b>Índice de arousals (%)</b>	26 ± 18	31 ± 20	27 ± 15	(⌘, ⌘)12 ± 9	< 0.005
<b>Saturación basal (%)</b>	94 ± 2	93 ± 2	93 ± 3	(∞, ∞)96 ± 2	< 0.001
<b>Saturación mínima (%)</b>	77 ± 13	76 ± 12	77 ± 11	77 ± 18	ns
<b>Saturación media (%)</b>	90 ± 4	89 ± 5	91 ± 2	91 ± 5	ns
<b>TC 90 (%)</b>	17 ± 24	23 ± 26	18 ± 24	(♣)2 ± 3	< 0.05

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; IAH: índice de apnea-hipopnea; REM: rapid eye movement; TC 90%: tiempo con saturación menor del 90%; \*p<0,001 entre SAHS con CPAP y controles y p<0.01 entre SAHS sin CPAP y controles; ¶ p< 0.005 entre SAHS con CPAP y controles; # p< 0.005 entre SAHS con CPAP y controles y p <0.05 entre SAHS sin CPAP y controles; Ψ p< 0.001 entre SAHS con CPAP y controles; ⌘ p<0.005 entre SAHS con CPAP y controles y p< 0.05 entre SAHS sin CPAP y controles; ∞ p< 0.005 entre SAHS con CPAP y controles y p<0.001 entre SAHS sin CPAP y controles; ♣ p<0.01 entre SAHS con CPAP y controles.

### 3. Exploración funcional respiratoria y estudio de la función muscular respiratoria

3.1 Valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar durante la noche previa a la PSG, la mañana siguiente tras la PSG y la comparación noche/mañana para todos los pacientes y separados en los 3 grupos: pacientes SAHS con CPAP, pacientes SAHS sin CPAP y grupo control.

Tabla 6. Valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar antes de la PSG (NOCHE)

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3.7 ± 1	3.6 ± 0.9	3.6 ± 1.1	3.9 ± 1	ns
<b>FVC (%)</b>	85 ± 16	82 ± 16	84 ± 19	93 ± 7	ns
<b>FEV1 (L)</b>	2.8 ± 0.8	2.7 ± 0.7	2.7 ± 0.9	3.1 ± 0.7	ns
<b>FEV1 (%)</b>	85 ± 19	82 ± 18	82 ± 23	(*) 96 ± 9	p< 0.05
<b>FEV1/FVC (%)</b>	96 ± 15	96 ± 14	92 ± 18	102 ± 12	ns
<b>TLC (L)</b>	5.2 ± 1.2	5.2 ± 1	5.1 ± 1.5	5.1 ± 1.1	ns
<b>TLC (%)</b>	86 ± 15	85 ± 14	85 ± 20	91 ± 9	ns
<b>RV (L)</b>	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.8	1.4 ± 0.8	1.1 ± 0.4	ns
<b>RV (%)</b>	69 ± 35	71 ± 35	70 ± 42	64 ± 23	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	26 ± 11	28 ± 13	27 ± 12	24 ± 8	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	24.3 ± 5.7	25.1 ± 4.3	22.7 ± 6	25.1 ± 7.5	ns
<b>DLCO (%)</b>	90 ± 15	94 ± 13	84 ± 17	91 ± 14	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	4.8 ± 0.9	4.8 ± 0.8	4.8 ± 1	4.9 ± 0.8	ns
<b>KCO (%)</b>	107 ± 20	111 ± 20	106 ± 22	96 ± 15	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; \* p< 0.05 entre SAHS con CPAP y controles

Tabla 7. Valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar la mañana después de la PSG (MAÑANA)

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3.7 ± 1	3.7 ± 0.9	3.6 ± 1.2	3.8 ± 0.9	ns
<b>FVC (%)</b>	85 ± 15	83 ± 15	84 ± 19	91 ± 6	ns
<b>FEV1 (L)</b>	2.8 ± 0.8	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.9	3.1 ± 0.7	ns
<b>FEV1 (%)</b>	84 ± 19	82 ± 19	81 ± 23	94 ± 9	ns
<b>FEV1/FVC (%)</b>	95 ± 16	94 ± 15	91 ± 18	103 ± 11	ns
<b>TLC (L)</b>	5.2 ± 1.2	5.1 ± 1	5.3 ± 1.6	5.3 ± 1.1	ns
<b>TLC (%)</b>	88 ± 16	84 ± 15	88 ± 19	94 ± 8	ns
<b>RV (L)</b>	1.4 ± 0.8	1.3 ± 0.7	1.6 ± 1	1.2 ± 0.5	ns
<b>RV (%)</b>	71 ± 38	63 ± 32	79 ± 48	74 ± 26	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	26 ± 11	25 ± 10	29 ± 13	24 ± 8	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	24.4 ± 6	25.3 ± 5	23.3 ± 6.2	24.8 ± 6.8	ns
<b>DLCO (%)</b>	90 ± 17	93 ± 16	86 ± 17	90 ± 13	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	5.2 ± 3.1	5.8 ± 4.3	4.6 ± 0.8	4.8 ± 0.7	ns
<b>KCO (%)</b>	104 ± 20	109 ± 23	102 ± 17	97 ± 16	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo

Tabla 8. Comparación de valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar antes y después de la PSG (NOCHE/MAÑANA) para todos los pacientes

	<b>NOCHE</b>	<b>MAÑANA</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3,7 ± 1	3.7 ± 1	ns
<b>FVC (%)</b>	85± 16	85 ± 15	ns
<b>FEV1 (L)</b>	2.8 ± 0.8	2.8 ± 0.8	ns
<b>FEV1 (%)</b>	85 ± 19	84 ± 19	ns
<b>FEV1/FVC (%)</b>	96 ± 15	95 ± 16	ns
<b>TLC (L)</b>	5.2 ± 1.12	5.2 ± 1.2	ns
<b>TLC (%)</b>	86 ± 15	88 ± 16	ns
<b>RV (L)</b>	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.8	ns
<b>RV (%)</b>	69 ± 35	70 ± 37	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	26 ± 11	26 ± 11	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	24.3 ± 5.7	24.4 ± 6	ns
<b>DLCO (%)</b>	90 ± 15	90 ± 16	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	4.8 ± 0.9	5.2 ± 3.1	ns
<b>KCO (%)</b>	107 ± 20	104 ± 20	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo

Tabla 9. Comparación de valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar para el grupo de pacientes SAHS con CPAP

	<b>NOCHE</b>	<b>MAÑANA</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3.6 ± 0.9	3.7 ± 0.9	ns
<b>FVC (%)</b>	82 ± 16	83 ± 15	ns
<b>FEV1 (L)</b>	2.7 ± 0.7	2.7 ± 0.8	ns
<b>FEV1 (%)</b>	82 ± 18	82 ± 19	ns
<b>FEV1/FVC (%)</b>	96 ± 14	94 ± 15	ns
<b>TLC (L)</b>	5.2 ± 1	5.1 ± 1	ns
<b>TLC (%)</b>	85 ± 14	84 ± 15	ns
<b>RV (L)</b>	1.5 ± 0.8	1.3 ± 0.7	ns
<b>RV (%)</b>	71 ± 35	63 ± 32	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	28 ± 13	25 ± 10	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	25.1 ± 4.3	25.3 ± 5	ns
<b>DLCO (%)</b>	94 ± 13	93 ± 16	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	4.8 ± 0.8	5.8 ± 4.3	ns
<b>KCO (%)</b>	111 ± 20	109 ± 23	ns

Abreviaturas: ns:no significativo

Tabla 10. Comparación de valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar para el grupo de pacientes SAHS sin CPAP

	<b>NOCHE</b>	<b>MAÑANA</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3.6 ± 1.1	3.6 ± 1.2	ns
<b>FVC (%)</b>	84 ± 19	83 ± 19	ns
<b>FEV1 (L)</b>	2.7 ± 0.9	2.67 ± 0.9	ns
<b>FEV1 (%)</b>	82 ± 23	81 ± 23	ns
<b>FEV1/FVC (%)</b>	92 ± 18	91 ± 18	ns
<b>TLC (L)</b>	5.1 ± 1.5	5.3 ± 1.6	ns
<b>TLC (%)</b>	85 ± 20	88 ± 19	ns
<b>RV (L)</b>	1.4 ± 0.8	1.6 ± 1	ns
<b>RV (%)</b>	70 ± 42	79 ± 48	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	27 ± 12	29 ± 13	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	22.7 ± 6	23.3 ± 6.2	ns
<b>DLCO (%)</b>	84 ± 17	86 ± 17	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	4.8 ± 1	4.6 ± 0.8	ns
<b>KCO (%)</b>	106 ± 22	102 ± 17	ns

Abreviaturas: ns:no significativo

Tabla 11. Comparación de valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar para el grupo de pacientes control

	<b>NOCHE</b>	<b>MAÑANA</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3.9 ± 1	3.8 ± 0.9	ns
<b>FVC (%)</b>	93 ± 7	91 ± 6	ns
<b>FEV1 (L)</b>	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.7	ns
<b>FEV1 (%)</b>	96 ± 9	94 ± 9	ns
<b>FEV1/FVC (%)</b>	102 ± 12	103 ± 11	ns
<b>TLC (L)</b>	5.1 ± 1.1	5.3 ± 1.1	ns
<b>TLC (%)</b>	91 ± 9	94 ± 8	ns
<b>RV (L)</b>	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.5	ns
<b>RV (%)</b>	64 ± 23	74 ± 26	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	24 ± 8	24 ± 8	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	25.1 ± 7.5	24.8 ± 6.8	ns
<b>DLCO (%)</b>	91 ± 14	90 ± 13	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	4.9 ± 0.8	4.8 ± 0.7	ns
<b>KCO (%)</b>	96 ± 15	97 ± 16	ns

Abreviaturas: ns: no significativo

3.2 Valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar al mes, tres y 6 meses, y su análisis comparativo para todos los pacientes y separados en los tres grupos: pacientes SAHS con CPAP, pacientes SAHS sin CPAP y grupo control.

Tabla 12. Valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar al mes de la PSG

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3.7 ± 1	3.6 ± 0.9	3.6 ± 1.1	3.9 ± 0.9	ns
<b>FVC (%)</b>	85 ± 15	82 ± 14	83 ± 17	93 ± 14	ns
<b>FEV1 (L)</b>	2.8 ± 0.8	2.7 ± 0.8	2.7 ± 1	3.1 ± 0.7	ns
<b>FEV1 (%)</b>	84 ± 19	80 ± 17	82 ± 21	(*)96 ± 14	p < 0.05
<b>FEV1/FVC(%)</b>	76 ± 9	74 ± 9	74 ± 10	(¶)81 ± 8	p < 0.05
<b>TLC (L)</b>	5.1 ± 1.2	5.2 ± 1.2	5.1 ± 1.3	5 ± 1	ns
<b>TLC (%)</b>	86 ± 15	84 ± 16	86 ± 17	90 ± 5	ns
<b>RV (L)</b>	1.4 ± 1	1.4 ± 0.8	1.6 ± 1.4	1.1 ± 0.3	ns
<b>RV (%)</b>	65 ± 29	64 ± 34	68 ± 28	65 ± 17	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	24 ± 10	25 ± 12	25 ± 11	22 ± 6	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	25.9 ± 15	25 ± 4	28 ± 25	25 ± 7	ns
<b>DLCO (%)</b>	89 ± 16	93 ± 14	84 ± 17	89 ± 19	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	6.8 ± 9	6.4 ± 6	7.3 ± 11	6.8 ± 9	ns
<b>KCO (%)</b>	98 ± 18	104 ± 20	95 ± 17	92 ± 13	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; \*p < 0.01 entre SAHS con CPAP y controles; ¶ p < 0.05 entre SAHS con CPAP y controles

Tabla 13. Valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar a los tres meses

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3.6 ± 1	3.5 ± 1	3.7 ± 1.1	3.8 ± 0.9	ns
<b>FVC (%)</b>	84 ± 19	81 ± 19	84 ± 16	91 ± 14	ns
<b>FEV1 (L)</b>	2.8 ± 0.8	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.9	3.1 ± 0.7	ns
<b>FEV1 (%)</b>	84 ± 19	80 ± 19	83 ± 20	94 ± 14	ns
<b>FEV1/FVC (%)</b>	77 ± 9	76 ± 8	75 ± 10	82 ± 8	ns
<b>TLC (L)</b>	5.1 ± 1.1	5 ± 1.1	5.2 ± 1.3	5.1 ± 1	ns
<b>TLC (%)</b>	86 ± 15	82 ± 16	87 ± 18	92 ± 6	ns
<b>RV (L)</b>	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.3	ns
<b>RV (%)</b>	64 ± 29	59 ± 29	68 ± 33	69 ± 19	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	24 ± 9	24 ± 9	25 ± 19	23 ± 6	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	24.9 ± 7.6	24.9 ± 4.2	25.3 ± 11.3	24.3 ± 6.7	ns
<b>DLCO (%)</b>	89 ± 18	94 ± 14	83 ± 22	89 ± 18	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	7.4 ± 11.6	5.4 ± 5.1	9.7 ± 17.7	8 ± 9.8	ns
<b>KCO (%)</b>	99 ± 22	106 ± 19	93 ± 18	92 ± 12	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo

Tabla 14. Valores espirométricos, pletismográficos y de difusión pulmonar a los 6 meses

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>	<b>p</b>
<b>FVC (L)</b>	3.7 ± 0.9	3.6 ± 0.8	3.7 ± 1.1	3.8 ± 1	ns
<b>FVC (%)</b>	84 ± 13	82 ± 13	84 ± 16	88 ± 6	ns
<b>FEV1 (L)</b>	2.8 ± 0.8	2.7 ± 0.7	2.7 ± 0.9	3 ± 0.7	ns
<b>FEV1 (%)</b>	84 ± 17	81 ± 16	82 ± 21	92 ± 9	ns
<b>FEV1/FVC (%)</b>	76 ± 10	74 ± 9	74 ± 12	81 ± 8	ns
<b>TLC (L)</b>	5.2 ± 1.3	5.1 ± 1.2	5.2 ± 1.4	5.2 ± 1.2	ns
<b>TLC (%)</b>	86 ± 16	83 ± 16	87 ± 19	92 ± 10	ns
<b>RV (L)</b>	1.3 ± 0.8	1.3 ± 0.8	1.4 ± 0.9	1.3 ± 0.7	ns
<b>RV (%)</b>	66 ± 37	61 ± 35	69 ± 44	72 ± 33	ns
<b>RV/TLC (%)</b>	24 ± 11	23 ± 11	25 ± 11	23 ± 9	ns
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	24.5 ± 6.4	25.2 ± 4.7	23.2 ± 5.1	25 ± 10.5	ns
<b>DLCO (%)</b>	91 ± 19	95 ± 16	87 ± 17	90 ± 26	ns
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	6.2 ± 6.6	5.5 ± 5.1	6.1 ± 6	8 ± 9.8	ns
<b>KCO (%)</b>	100 ± 19	107 ± 19	95 ± 18	(*)93 ± 16	p<0.01

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; \*p<0.05 entre SAHS con CPAP y SAHS sin CPAP y entre SAHS con CPAP y controles

Tabla 15. Comparativa valores de espirometría al mes, tres y 6 meses

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>
<b>FVC (L)</b>	Basal:3.7±1 1 mes:3.7±1 3 meses:3.6±1 6 meses:3.7±0.9	Basal:3.7±0.9 1 mes:3.6±0.9 3 meses:3.5±1 6 meses:3.6±0.8	Basal:3.6±1.2 1 mes:3.6±1.1 3 meses:3.7±1.1 6 meses:3.7±1.1	Basal:3.8±0.9 1 mes:3.9±0.9 3 meses:3.8±0.9 6 meses:3.8±1
<b>FVC (%)</b>	Basal:85±15 1 mes: 85±15 3meses:84±19 6meses:84±13	Basal:83±15 1mes: 82±14 3meses: 81±19 6meses:82±13	Basal:84±19 1mes:83±17 3meses:83±20 6meses:84±16	Basal:91 ± 6 1mes: 93±14 3meses:92±14 6meses:88±6
<b>FEV1 (L)</b>	Basal:2.8±0.8 1 mes:2.8±0.8 3 meses:2.8±0.8 6 meses:2.8±0.8	Basal:2.7±0.8 1 mes:2.7±0.8 3 mes:2.7 ±0.8 6 meses:2.7±0.7	Basal:2.7±0.9 1 mes:2.7±1 3 mes:2.7±0.9 6 meses:2.7±0.9	Basal:3.1±0.7 1 mes:3.1±0.7 3 mes:3.1±0.7 6 meses:3±0.7
<b>FEV1 (%)</b>	Basal:84±19 1 mes:84±19 3meses:84±19 6meses:84±17	Basal:82±18 1mes: 80±17 3meses: 80±19 6meses:81±16	Basal:81±23 1mes:82±21 3meses:83±20 6meses:82±21	Basal:94±9 1mes: 96± 14 3meses:94±14 (*) 6meses:92±9
<b>FEV1/FVC (%)</b>	Basal:95±16 1 mes: 76±9(¶) 3meses:77±9(¶) 6meses:76±10(¶)	Basal:94±15 1mes: 74±9(#) 3meses: 76±8(#) 6meses:74±9(#)	Basal:91±18 1mes:74±10(Ψ) 3meses:75±10(Ψ) 6meses:74±12(Ψ)	Basal:103±11 1mes:81±8(⌘) 3meses:82±8(⌘) 6meses:81±8(⌘)

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; \*:  $p < 0.05$  entre FEV1 al mes y a los 3 meses para el grupo control; ¶:  $p < 0.001$  entre FEV1/FVC basal y al mes, 3 meses y 6 meses para todos los pacientes; #:  $p < 0.001$  entre FEV1/FVC basal, al mes, 3 meses y 6 meses para el grupo SAHS con CPAP; Ψ:  $p < 0.001$  entre FEV1/FVC basal, al mes, 3 meses y 6 meses para el grupo SAHS sin CPAP; ⌘:  $p < 0.001$  entre FEV1/FVC basal, al mes, 3 meses y 6 meses para el grupo control.

Tabla 16. Comparativa medida de volúmenes pulmonares al mes, tres y 6 meses

	<b>TOTAL</b> N= 73	<b>GRUPO SAHS</b> <b>CON CPAP</b> N=35	<b>GRUPO SAHS</b> <b>SIN CPAP</b> N=23	<b>GRUPO</b> <b>CONTROL</b> N=15
<b>TLC</b> <b>(L)</b>	Basal:5.2±1.2 1 mes:5.1±1.2 3 mes:5.1±1.1 6 meses:5.2±1.3	Basal:5.1±1 1 mes:5.2±1.2 3 meses:5 ±1.1 6 meses:5.1±1.2	Basal:5.3±1.3 1 mes:5.1±1.3 3 mes:5.2±1.3 6 mes:5.2±1.4	Basal:5.3±1.4 1 mes:5±1 3 meses:5.1±1 6 meses:5.2±1.2
<b>TLC</b> <b>(%)</b>	Basal:88±16 1 mes:86±15 3meses:86±15 6meses:86±16	Basal:84±15 1mes: 84±16 3meses: 82±16 6meses:83±16	Basal:89±19 1mes:86±17 3meses:87±18 6meses:87±19	Basal:94±8 1mes:90±5 3meses:92±6 6meses:92±10
<b>RV</b> <b>(L)</b>	Basal:1.4±0.8 1 mes:1.4±1 3 mes:1.3±0.5 6 meses:1.3±0.8	Basal:1.3±0.7 1 mes:1.4±0.8 3 mes:1.2±0.6 6 meses:1.3±0.8	Basal:1.6±1 1 mes:1.6±1.4 3 mes:1.3±0.6 6 mes:1.4±0.9	Basal:1.2±0.5 1 mes:1.1±0.3 3 mes:1.2±0.3 6 meses:1.3±0.7
<b>RV</b> <b>(%)</b>	Basal:71±38 1 mes: 65±29 3meses:64±29 6 meses:66±37	Basal:63±32 1mes: 64±34 3meses: 59±29 6 meses:61±35	Basal:79±48 1mes:68±28 3meses:68±33 6 meses:69±44	Basal:74±26 1mes:65±17 3meses:69±19 6 meses:72±33
<b>RV/TLC</b> <b>(%)</b>	Basal:80±32 1 mes:77±27 3 mes:74±26(*) 6 meses:75±30	Basal:75±29 1 mes:74±30 3 meses:70±27 6 meses:74±29	Basal:89±32 1 mes:80±28 3 mes:77±29 6 mes:76±34	Basal:78±24 1 mes:75±14 3 meses:75±15 6 meses:74±28

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; \*:  $p < 0.05$  entre RV/TLC % basal y a los 3 meses

Tabla 17. Comparativa de valores del test de difusión al mes, tres y 6 meses

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>
<b>DLCO ml/min/mmHg</b>	Basal:24.4 ±6 1 mes:25.9 ±15 3 meses:24.9 ±7.6 6 meses:24.5 ±6.4	Basal:25.3±5 1 mes:25±4 3 mes:24.9±4.2 6 meses:25.2±4.7	Basal:23.3±6.2 1 mes:28±5 3 mes:25.3±11.3 6 meses:23.2±5.1	Basal:24.5±6.8 1 mes:24.6±7.2 3 meses:24.3±6.7 6 meses:25±10.1
<b>DLCO (%)</b>	Basal:90±17 1 mes:89 ±16 3meses:89±18 6meses:91 ±19	Basal:93±16 1mes: 93±14 3meses: 94±14 6meses:95±16	Basal:86±17 1mes:84±17 3meses:83±22 6meses:87±17	Basal:90±13 1mes:89±19 3meses:89±18 6meses:90±26
<b>KCO ml/min/mmHg</b>	Basal:5.2 ±3.1 1 mes:6.8±9 3 meses:7.4±11.6 6 meses:6.2±6.6	Basal:5.8±4.3 1 mes:6.4 ±6 3 meses:5.4±5.1 6 meses:5.5±5.1	Basal:4.6±0.8 1 mes:7.3±11 3 mes:9.7±17.7 6 meses:6.1±6	Basal:4.8±0.7 1 mes:6.8 ±9 3 meses:8±9.8 6 meses:8±9.8
<b>KCO (%)</b>	Basal:104±20 1 mes: 98±18(*) 3meses:99±22 (Ψ) 6meses:100±19(⌘)	Basal:109±23 1mes: 104±20 3meses: 106±19 6meses:107±19	Basal:102±17 1mes:95±17(¶) 3meses:97±19 6meses:95±18(∞)	Basal:97±16 1mes:92±13(#) 3meses:92±12 6meses:93±16

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; \*:  $p < 0.001$  entre KCO basal y al mes para todos los pacientes; ¶:  $p < 0.05$  entre KCO basal y al mes para el grupo de SAHS sin CPAP; #:  $p < 0.05$  entre KCO basal y al mes para el grupo control; Ψ:  $p < 0.01$  entre KCO basal y a los 3 meses para todos los pacientes; ⌘:  $p < 0.001$  entre KCO basal y a los 6 meses para todos los pacientes; ∞:  $p < 0.05$  entre KCO basal y a los 6 meses para el grupo de SAHS sin CPAP

3.3 Valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus durante la noche previa a la PSG, la mañana siguiente tras la PSG y la comparación noche/mañana para todos los pacientes y separados en los tres grupos: pacientes SAHS con CPAP, pacientes SAHS sin CPAP y grupo control.

Tabla 18. Valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus antes de la PSG (NOCHE)

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>	<b>p</b>
<b>VT (ml)</b>	990 ± 426	1110 ± 493	910 ± 321	850 ± 329	ns
<b>f (min)</b>	18 ± 5	18 ± 5	18 ± 5	17 ± 5	ns
<b>VE (l/min)</b>	16.8 ± 6.6	19.2 ± 7.6	15.3 ± 5.3	(*)13.3 ± 3.5	p<0.005
<b>Ti (seg)</b>	1.5 ± 0.4	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.4	ns
<b>Te (seg)</b>	2 ± 0.6	1.9 ± 0.6	2.02 ± 0.68	2.16 ± 0.58	ns
<b>Ti/Ttot</b>	0.40 ± 0.05	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.04	0.39 ± 0.03	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub></b>	0.69 ± 0.27	0.79 ± 0.3	0.64 ± 0.22	(¶)0.56 ± 0.15	p<0.005
<b>Flujo inspiratorio</b>					
<b>PET CO2 (mmHg)</b>	32 ± 6	31 ± 5	34 ± 8	33 ± 4	ns
<b>PIM (cm H2O)</b>	94.2 ± 33	94.4 ± 33	95.3 ± 35	91.9 ± 34	ns
<b>PIM (%)</b>	89 ± 25	86 ± 26	90 ± 26	92 ± 20	ns
<b>PEM (cmH2O)</b>	134.5 ± 49	146.7 ± 50	123.8 ± 50	122.1 ± 40	ns
<b>PEM (%)</b>	67 ± 19	71 ± 19	62 ± 21	68 ± 15	ns
<b>P100 (cmH2O)</b>	2.53 ± 1.05	2.62 ± 1.07	2.55 ± 1.23	2.31 ± 0.67	ns
<b>TTmus</b>	0.09 ± 0.07	0.10 ± 0.09	0.09 ± 0.05	0.08 ± 0.04	ns
<b>P100/Vt/Ti impedancia efectiva</b>	2.28 ± 1.76	2.7 ± 1.28	3.13 ± 1.63	3.05 ± 1.38	ns
<b>P100/Vt elastancia activa</b>	2.90 ± 1.41	2.25 ± 2.02	2.31 ± 1.54	2.27 ± 1.46	ns
<b>P100/PIM</b>	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; \* p< 0.005 entre SAHS con CPAP y controles; ¶p<0.05 entre SAHS con CPAP y controles

Tabla 19. Valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus la mañana después de la PSG (MAÑANA)

	TOTAL N= 73	GRUPO SAHS CON CPAP N=35	GRUPO SAHS SIN CPAP N=23	GRUPO CONTROL N=15	p
<b>VT (ml)</b>	950 ± 390	980 ± 370	950 ± 360	880 ± 424	ns
<b>f (min)</b>	17 ± 6	19 ± 6	17 ± 6	15 ± 4	ns
<b>VE (l/min)</b>	15.3 ± 5.6	16.9 ± 5.6	14.7 ± 4.8	(*)12.3 ± 5.9	p< 0,05
<b>T<sub>i</sub> (seg)</b>	1.56 ± 0.53	1.5 ± 0.5	1.64 ± 0.52	1.7 ± 0.5	ns
<b>T<sub>e</sub> (seg)</b>	2.09 ± 0.71	1.9 ± 0.7	2.14 ± 0.75	2.36 ± 0.57	ns
<b>T<sub>i</sub>/T<sub>tot</sub></b>	0.41 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.03	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub> flujo inspiratorio</b>	0.63 ± 0.23	0.70 ± 0.22	0.60 ± 0.19	(¶)0.53 ± 0.26	p< 0.05
<b>PETCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	31 ± 6	31 ± 5	32 ± 8	32 ± 4	ns
<b>PIM (cm H<sub>2</sub>O)</b>	97.2 ± 34	98.5 ± 34	95.1 ± 35	97.4 ± 36	ns
<b>PIM (%)</b>	92 ± 25	91 ± 23	92 ± 25	98 ± 22	ns
<b>PEM (cmH<sub>2</sub>O)</b>	135 ± 49	149 ± 53	126 ± 45	116 ± 34	ns
<b>PEM (%)</b>	68 ± 20	73 ± 22	63 ± 16	65 ± 18	ns
<b>P100 (cm H<sub>2</sub>O)</b>	2.44 ± 1.22	2.40 ± 1.43	2.42 ± 0.83	2.59 ± 1.28	ns
<b>TTmus</b>	0.09 ± 0.06	0.08 ± 0.06	0.10 ± 0.07	0.09 ± 0.05	ns
<b>P100/V<sub>t</sub>/T<sub>i</sub> impedancia efectiva</b>	2.36 ± 1.96	2.44 ± 2.28	2.07 ± 1.31	2.57 ± 2.06	ns
<b>P100/V<sub>t</sub> elastancia activa</b>	2.92 ± 1.7	2.64 ± 1.65	2.97 ± 1.46	3.50 ± 2.05	ns
<b>P100/PIM</b>	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; p< 0,05 entre SAHS con CPAP y controles; ¶ p<0.05 entre SAHS con CPAP y controles

Tabla 20. Comparación de valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus antes y después de la PSG (noche/mañana) para todos los pacientes

	<b>NOCHE</b>	<b>MAÑANA</b>	<b>p</b>
<b>VT (ml)</b>	990 ± 426	951 ± 390	ns
<b>f (min)</b>	18 ± 5	17 ± 6	ns
<b>VE (l/min)</b>	16.8 ± 6.6	15.3 ± 5.6	p<0.05
<b>Ti (seg)</b>	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.5	ns
<b>Te (seg)</b>	2 ± 0.6	2.09 ± 0.71	ns
<b>Ti/Ttot</b>	0.40 ± 0.05	0.41 ± 0.04	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub></b>	0.69 ± 0.27	0.63 ± 0.23	p<0.05
<b>Flujo inspiratorio</b>			
<b>PET CO2 (mmHg)</b>	32 ± 6	31 ± 6	ns
<b>PIM (cm H2O)</b>	94 ± 33	97 ± 34	ns
<b>PIM (%)</b>	89 ± 25	92 ± 25	ns
<b>PEM (cmH2O)</b>	134.5 ± 49	135 ± 49	ns
<b>PEM (%)</b>	67 ± 19	68 ± 20	ns
<b>P100 (cm H2O)</b>	2.53 ± 1.05	2.44 ± 1.22	ns
<b>TTmus</b>	0.09 ± 0.07	0.09 ± 0.06	ns
<b>P100/Vt/Ti impedancia efectiva</b>	2.90 ± 1.41	2.36 ± 1.96	ns
<b>P100/Vt elastancia activa</b>	2.28 ± 1.76	2.92 ± 1.7	ns
<b>P100/PIM</b>	0.03 ± 0.21	0.03 ± 0.02	ns

Abreviaturas: ns: no significativo

Tabla 21. Comparación de valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus para el grupo de pacientes SAHS con CPAP

	<b>NOCHE</b>	<b>MAÑANA</b>	<b>p</b>
<b>VT (ml)</b>	1110 ± 493	980 ± 370	ns
<b>f (min)</b>	18 ± 5	19 ± 6	ns
<b>VE (l/min)</b>	19.2 ± 7.6	16.9 ± 5.6	p<0.05
<b>Ti (seg)</b>	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.5	ns
<b>Te (seg)</b>	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.7	ns
<b>Ti/Ttot</b>	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.03	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub></b>	0.79 ± 0.3	0.70 ± 0.22	p<0.05
<b>Flujo inspiratorio</b>			
<b>PET CO2 (mmHg)</b>	31 ± 5	31 ± 5	ns
<b>PIM (cm H2O)</b>	94.4 ± 33	98.5 ± 34	ns
<b>PIM (%)</b>	86 ± 26	90 ± 25	ns
<b>PEM (cmH2O)</b>	146.7 ± 50	149 ± 53	ns
<b>PEM (%)</b>	71 ± 19	73 ± 22	ns
<b>P100 (cm H2O)</b>	2.62 ± 1.07	2.40 ± 1.43	ns
<b>TTmus</b>	0.10 ± 0.09	0.08 ± 0.06	ns
<b>P100/Vt/Ti</b>	2.7 ± 1.28	2.44 ± 2.28	ns
<b>impedancia efectiva</b>			
<b>P100/Vt</b>	2.25 ± 2.02	2.64 ± 1.65	ns
<b>elastancia activa</b>			
<b>P100/PIM</b>	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.02	ns

Abreviaturas: ns: no significativo

Tabla 22. Comparación de valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus para el grupo de pacientes SAHS sin CPAP

	<b>NOCHE</b>	<b>MAÑANA</b>	<b>p</b>
<b>VT (ml)</b>	910 ± 321	950 ± 360	ns
<b>f (min)</b>	18 ± 5	17 ± 6	ns
<b>VE (l/min)</b>	15.3 ± 5.3	14.7 ± 4.80	ns
<b>Ti (seg)</b>	1.5 ± 0.5	1.6 ± 0.5	ns
<b>Te (seg)</b>	2.02 ± 0.68	2.14 ± 0.75	ns
<b>Ti/Ttot</b>	0.40 ± 0.04	0.41 ± 0.05	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub></b>	0.64 ± 0.22	0.60 ± 0.19	ns
<b>Flujo inspiratorio</b>			
<b>PET CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	34 ± 8	32 ± 8	ns
<b>PIM (cm H<sub>2</sub>O)</b>	95.3 ± 35	95.1 ± 35	ns
<b>PIM (%)</b>	90 ± 26	90 ± 27	ns
<b>PEM (cmH<sub>2</sub>O)</b>	123.8 ± 50	126 ± 45	ns
<b>PEM (%)</b>	62 ± 21	63 ± 16	ns
<b>P100 (cm H<sub>2</sub>O)</b>	2.55 ± 1.23	2.42 ± 0.83	ns
<b>TTmus</b>	0.09 ± 0.05	0.10 ± 0.07	ns
<b>P100/Vt/Ti</b>	3.13 ± 1.63	2.07 ± 1.31	ns
<b>impedancia efectiva</b>			
<b>P100/Vt</b>	2.31 ± 1.54	2.97 ± 1.46	ns
<b>elastancia activa</b>			
<b>P100/PIM</b>	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.02	ns

Abreviaturas: ns: no significativo

Tabla 23. Comparación de valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus para el grupo de pacientes control

	<b>NOCHE</b>	<b>MAÑANA</b>	<b>p</b>
<b>VT (ml)</b>	850 ± 329	880 ± 470	ns
<b>f (min)</b>	17 ± 5	15 ± 4	p<0.01
<b>VE (l/min)</b>	13.3 ± 3.5	12.3 ± 5.9	ns
<b>Ti (seg)</b>	1.5 ± 0.4	1.7 ± 0.5	p<0.005
<b>Te (seg)</b>	2.16 ± 0.58	2.36 ± 0.57	ns
<b>Ti/Ttot</b>	0.39 ± 0.03	0.40 ± 0.03	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub></b>	0.56 ± 0.15	0.53 ± 0.26	ns
<b>flujo inspiratorio</b>			
<b>PET CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	33 ± 4	32 ± 4	ns
<b>PIM (cm H<sub>2</sub>O)</b>	91.9 ± 34	97.4 ± 36	ns
<b>PIM (%)</b>	92 ± 20	98 ± 22	ns
<b>PEM (cmH<sub>2</sub>O)</b>	122.1 ± 40	116 ± 34	ns
<b>PEM (%)</b>	68 ± 15	65 ± 18	ns
<b>P100 (cm H<sub>2</sub>O)</b>	2.31 ± 0.67	2.59 ± 1.28	ns
<b>TTmus</b>	0.08 ± 0.04	0.09 ± 0.05	ns
<b>P100/Vt/Ti</b>	2.27 ± 1.46	2.57 ± 2.06	ns
<b>impedancia efectiva</b>			
<b>P100/Vt</b>	3.05 ± 1.38	3.50 ± 2.05	ns
<b>elastancia activa</b>			
<b>P100/PIM</b>	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.02	ns

Abreviaturas: ns: no significativo

3.4 Valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus al mes, tres y 6 meses, y su análisis comparativo para todos los pacientes y separados en los tres grupos: pacientes SAHS con CPAP, pacientes SAHS sin CPAP y grupo control.

Tabla 24. Valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus al mes

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>	<b>p</b>
<b>VT (ml)</b>	980±40	1000 ±30	910 ±30	920 ±40	ns
<b>f (min)</b>	17 ± 6	18 ± 6	16 ± 5	15 ± 5	ns
<b>VE (l/min)</b>	15.6 ± 5.2	17.1 ± 4.9	15.1 ± 5.4	(*)13.1±4.8	p < 0.05
<b>Ti (seg)</b>	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.6	1.62± 0.44	1.70 ± 0.47	ns
<b>Te (seg)</b>	2.1 ± 0.70	2.05 ± 0.80	1.99 ± 0.60	2.34 ± 0.59	ns
<b>Ti/Ttot</b>	0.48 ± 0.07	0.43 ± 0.04	0.48 ± 0.08	0.41 ± 0.02	ns
<b>PET CO2 (mmHg)</b>	30 ± 4	30 ± 4	30 ± 5	30 ± 4	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub> Flujo inspiratorio</b>	0.63 ± 0.21	0.69 ± 0.19	0.6 ± 0.22	0.55 ± 0.2	ns
<b>PIM (cm H2O)</b>	99± 36	95± 34	109±37	94± 38	ns
<b>PIM (%)</b>	93 ± 29	86 ± 26	101 ± 34	95 ± 26	ns
<b>PEM (cmH2O)</b>	131±48	147 ± 51	129±43	(¶)105±37	p < 0.05
<b>PEM (%)</b>	67 ± 22	72 ± 24	66 ± 19	58 ± 16	ns
<b>P100 (cm H2O)</b>	2.33 ± 1	2.20 ± 1.15	2.49 ± 1	2.35 ± 0.83	ns
<b>TTmus</b>	0.09 ± 0.06	0.09 ± 0.08	0.08 ± 0.05	0.09 ± 0.05	ns
<b>P100/Vt/Ti impedancia efectiva</b>	4.07 ± 2.44	3.42 ± 2.10	4.24 ± 2.5	5.20 ± 2.78	ns
<b>P100/Vt elastancia activa</b>	2.59 ± 1.50	2.20 ± 1.5	2.78 ± 1.32	3.11 ± 1.65	ns
<b>P100/PIM</b>	0.10 ± 0.47	0.14 ± 0.6	0.09 ± 0.33	0.03 ± 0.02	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; \* p < 0.05 entre SAHS con CPAP y controles; ¶ p < 0.01 entre SAHS con CPAP y controles

Tabla 25. Valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus a los tres meses

	TOTAL N= 73	GRUPO SAHS CON CPAP N=35	GRUPO SAHS SIN CPAP N=23	GRUPO CONTROL N=15	p
<b>VT (ml)</b>	900 ±30	970 ± 30	910 ± 30	770 ± 40	ns
<b>f (min)</b>	18 ± 6	18 ± 6	17 ± 5	17 ± 6	ns
<b>VE (l/min)</b>	15.3 ± 5.2	16.4 ± 4.9	15.01 ± 4.37	13.3 ± 6.6	ns
<b>Ti (seg)</b>	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.4	ns
<b>Te (seg)</b>	2.04 ± 0.7	1.99 ± 0.7	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.6	ns
<b>Ti/Ttot</b>	0.40 ± 0.04	0.40 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.40 ± 0.04	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub></b>	0.63 ± 0.21	0.67 ± 0.3	0.63 ± 0.19	0.55 ± 0.26	ns
<b>Flujo inspiratorio</b>					
<b>PET CO2 (mmHg)</b>	31 ± 5	31 ± 4	31 ± 5	30 ± 5	ns
<b>PIM (cm H2O)</b>	99± 35	98± 34	106±38	92± 33	ns
<b>PIM (%)</b>	94 ± 30	89 ± 27	99 ± 36	94 ± 26	ns
<b>PEM (cmH2O)</b>	120±41	129 ± 44	122 ± 42	99± 27	ns
<b>PEM (%)</b>	63 ± 21	64 ± 23	65 ± 21	56 ± 16	ns
<b>P100 (cm H2O)</b>	2.16 ± 1.1	2.15 ± 1.1	2.07 ± 0.9	2.30 ± 0.81	ns
<b>TTmus</b>	0.07 ± 0.05	0.08 ± 0.06	0.07 ± 0.04	0.09 ± 0.05	ns
<b>P100/Vt/Ti impedancia efectiva</b>	3.91 ± 2.41	3.4 ± 2.5	3.7 ± 2.2	(*)5.1± 2.3	p< 0.01
<b>P100/Vt elastancia activa</b>	2.64 ± 1.4	2.26 ± 1.4	2.59 ± 1.20	3.53 ± 1.60	ns
<b>P100/PIM</b>	0.08 ± 0.44	0.14 ± 0.6	0.04 ± 0.10	0.03 ± 0.02	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; \*p<0.01 entre SAHS con CPAP y controles

Tabla 26. Valores de orden central, patrón ventilatorio, presiones respiratorias máximas y TTmus a los 6 meses

	TOTAL N= 73	GRUPO SAHS CON CPAP N=35	GRUPO SAHS SIN CPAP N=23	GRUPO CONTROL N=15	p
<b>VT (ml)</b>	960 ±40	1010 ±30	950 ±40	840 ±40	ns
<b>f (min)</b>	18 ± 5	18 ± 6	18 ± 5	18 ± 4	ns
<b>VE (l/min)</b>	16.8 ± 5.9	17.5 ± 5.6	16.61 ± 5.60	15.80 ± 7.35	ns
<b>Ti (seg)</b>	1.4 ± 0.4	1.51 ± 0.4	1.43 ± 0.39	1.47 ± 0.39	ns
<b>Te (seg)</b>	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.49	ns
<b>Ti/Ttot</b>	0.40± 0.03	0.40 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.41 ± 0.03	ns
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub></b>	0.68 ± 0.2	0.71 ± 0.22	0.68 ± 0.23	0.64 ± 0.29	ns
<b>Flujo inspiratorio</b>					
<b>PET CO2 (mmHg)</b>	29 ± 5	30 ± 4	28 ± 8	29 ± 6	ns
<b>PIM (cm H2O)</b>	97± 36	96± 33	100± 42	94± 38.1	ns
<b>PIM (%)</b>	92 ± 29	88.94 ± 27	96 ± 36	94 ± 23	ns
<b>PEM (cmH2O)</b>	117±46	133±47	113±47	(* )91± 26	p<0.01
<b>PEM (%)</b>	60 ± 21	66 ± 23	58 ± 20	52 ± 18	ns
<b>P100 (cm H2O)</b>	2.34 ± 1.05	2.30 ± 1.23	2.41 ± 0.94	2.31 ± 0.82	ns
<b>TTmus</b>	0.08 ± 0.06	0.08 ± 0.06	0.08 ± 0.07	0.08 ± 0.04	ns
<b>P100/Vt/Ti impedancia efectiva</b>	4.3 ± 1.9	4 ± 1.9	4.25 ± 1.6	5 ± 2.3	ns
<b>P100/Vt elastancia activa</b>	2.61 ± 1.43	2.27 ± 1.32	2.69 ± 1.33	3.22 ± 1.68	ns
<b>P100/PIM</b>	0.11 ± 0.52	0.14 ± 0.65	0.13 ± 0.5	0.04 ± 0.02	ns

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; ns: no significativo; \*p<0.01 entre SAHS con CPAP y controles

Tabla 27. Comparativa patrón respiratorio

	<b>TOTAL</b> N= 73	<b>GRUPO SAHS CON</b> <b>CPAP</b> N=35	<b>GRUPO SAHS SIN</b> <b>CPAP</b> N=23	<b>GRUPO CONTROL</b> N=15
<b>VT</b> <b>(ml)</b>	Basal:950±390 1 mes:980±400 3meses:900± 300(*) 6meses:960±400 (¶)	Basal:980±370 1mes:1000±300 3meses:970± 300(Ψ) 6meses:1010±300	Basal:950±360 1mes:910±300 3meses:910±300 6meses:950±400	Basal:880±424 1mes:920±410 3meses:770±400 6meses:840±300 (⌘)
<b>f</b> <b>(rpm)</b>	Basal:17±6 1 mes: 17±6 3meses:18±6(∞) 6meses:18±5(♠)	Basal:19±6 1mes:18±6 3meses: 18±6 6meses:18±6	Basal:17±6 1mes:16±5 3meses:17±5 6meses:18±5 (Ω)	Basal:15±4 1mes:15±5 3meses:17±6(λ,α) 6meses:18±4 (β)
<b>VE</b> <b>(l/min)</b>	Basal:15.3±5.6 1 mes: 15.6±5.2 3meses:15.3±5.2 6meses:16.8±5.9(Σ,ϕ)	Basal:16.9±5.6 1mes:17.1±4.9 3meses: 16.4±4.9 6meses:17.5±5.6	Basal:14.7±4.8 1mes:15.1±5.4 3meses:15±4.37 6meses:16.6±5.6	Basal:12.3±5.9 1mes:13.1±4.8 3meses:13.3±6.6 (∇) 6meses:15.8±7.3
<b>Ti</b> <b>(seg)</b>	Basal:1.56±0.53 1 mes: 1.6±0.5 3meses:1.5±0.4 (♣) 6meses:1.4±0.4 (♠)	Basal:1.5±0.5 1mes: 1.6±0.6 3meses: 1.5±0.5 6meses:1.5±0.4	Basal:1.64±0.52 1mes:1.62±0.44 3meses:1.5±0.4 6meses:1.43±0.39 (ω)	Basal:1.7±0.5 1mes:1.7±0.47 3meses:1.5±0.4 (©) 6meses:1.4±0.4
<b>Te</b> <b>(seg)</b>	Basal:2.09±0.71 1 mes: 2.1±0.7 3meses: 2.04±0.7 6mes:1.9±0.6 (⊘,⊙)	Basal:1.9±0.7 1mes: 2.05±0.8 3meses:2±0.7 6meses:1.9±0.6	Basal:2.14±0.75 1mes:2±0.6 3meses:2.1±0.7 6meses:1.9±0.6	Basal:2.3±0.57 1mes:2.34±0.59 3meses:2.1±0.6 (♦) 6meses:1.9±0.5
<b>T<sub>i</sub>/T<sub>tot</sub></b>	Basal:0.41 ±0.04 1 mes:0.48±0.07 3meses:0.40±0.04 6mes:0.40±0.03	Basal:0.41±0.03 1 mes:0.43±0.04 3mes:0.40±0.04 6meses:0.40±0.03	Basal:0.41±0.05 1 mes:0.48±0.08 3mes:0.40±0.03 6mes:0.40±0.03	Basal:0.40±0.03 1 mes:0.41±0.02 3mes:0.40±0.04 6meses:0.41±0.03
<b>V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub></b> <b>Flujo</b> <b>inspiratorio</b>	Basal:0.63±0.23 1 mes:0.63±0.21 3meses:0.63±0.2 6mes:0.68±0.2(ϕ)	Basal:0.70±0.22 1 mes:0.69±0.19 3meses:0.67±0.3 6meses:0.71±0.22	Basal:0.60±0.19 1 mes:0.60±0.22 3mes:0.63±0.19 6meses:0.68±0.23(⊗)	Basal:0.53±0.26 1 mes:0.55±0.2 3mes:0.55±0.26 6meses:0.64±0.29
<b>PET CO<sub>2</sub></b> <b>(mmHg)</b>	Basal:31±6 1 mes: 30±4(¶) 3 meses:31±5 6mes:29±5(#,Ψ,⌘)	Basal:31±5 1mes: 30±4 3 meses:31±4 6meses:30±4	Basal:32±8 1mes:30±5 3 meses:31±5 6meses:28±8(∞)	Basal:32±4 1mes:30±4(♠) 3 meses:30±4.5 6meses:29±6(Ω)

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; \*:p<0.01 entre VT al mes y a los 3 meses para todos los pacientes; ¶:p<0.01 para VT entre 3 y 6 meses para todos los pacientes; Ψ:p<0.05 para VT entre 1 y 3 meses para grupo de SAHS con CPAP; ⌘:p<0.05 para VT entre 3 y 6 meses para grupo control; ∞:p<0.05 entre f entre 1 y 3 meses

para todos los pacientes;  $\updownarrow$ : $p<0.05$  entre  $f$  basal y a los 6 meses para todos los pacientes;  $\Omega$ : $p<0.05$  para  $f$  basal y a los 6 meses para grupo de SAHS sin CPAP;  $\lambda$ : $p<0.01$  para  $f$  entre 1 y 3 meses para grupo control;  $\alpha$ : $p<0.05$  para  $f$  entre basal y 3 meses para grupo control;  $\beta$ : $p<0.01$  para  $f$  basal y a los 6 meses para grupo control;  $\Sigma$ : $p<0.01$  para VE entre 3 y 6 meses para todos los pacientes;  $\phi$ : $p<0.01$  entre VE basal y 6 meses para todos los pacientes;  $\nabla$ : $p<0.01$  entre VE basal y a los 3 meses para grupo control;  $\clubsuit$ : $p<0.05$  para  $Ti$  entre 1 y 3 meses para todos los pacientes;  $\spadesuit$ : $p<0.05$  entre  $Ti$  basal y a los 6 meses para todos los pacientes;  $\omega$ : $p<0.05$  entre VI basal y a los 3 meses para el grupo SAHS sin CPAP;  $\odot$ : $p<0.05$  para  $Ti$  entre 1 y 3 meses para el grupo control;  $\notin$ : $p<0.05$  para  $Te$  entre 3 y 6 meses para todos los pacientes;  $\@$ : $p<0.01$  para  $Te$  basal y 6 meses para todos los pacientes;  $\blacklozenge$ : $p<0.01$  para  $Te$  entre 1 y 3 meses para grupo control;  $\wp$ : $p<0.05$  y 6 meses para  $Vt/Ti$  entre 1 y 6 meses para todos los pacientes;  $\otimes$ :  $p<0.05$  para  $Vt/Ti$  basal y a los 6 meses para el grupo SAHS sin CPAP;  $\P$ : $p<0.005$  entre  $petCO_2$  basal y al mes para todos los pacientes;  $\#$ : $p<0.01$  entre  $petCO_2$  a los 3 y 6 meses para todos los pacientes;  $\Psi$ : $p<0.05$  entre  $petCO_2$  basal y a los 3 meses para todos los pacientes;  $\text{H}$ : $p<0.001$  entre  $petCO_2$  basal y a los 6 meses para todos los pacientes;  $\infty$ : $p<0.005$  entre  $PCO_2$  basal y a los 6 meses para el grupo de SAHS sin CPAP;  $\updownarrow$ : $p<0.05$  entre  $PCO_2$  basal y al mes para el grupo control;  $\Omega$ : $p<0.05$  entre  $petCO_2$  basal y a los 6 meses para el grupo control;



Tabla 28. Comparativa presiones respiratorias máximas

	<b>TOTAL N= 73</b>	<b>GRUPO SAHS CON CPAP N=35</b>	<b>GRUPO SAHS SIN CPAP N=23</b>	<b>GRUPO CONTROL N=15</b>
<b>PIM (cmH20)</b>	Basal:97.2±34 1 mes:99±36 3 meses:99±35 6 meses:97±36	Basal:98.5±34 1 mes:95±34 3 mes:98±34 6 meses:96±33	Basal:95±35 1 mes:109±38 3 mes:106±38 6 mes:100±42	Basal:97±36 1 mes:94±38 3 mes:92±33 6 mes:94±38
<b>PIM (%)</b>	Basal:92±25 1 mes: 93±29 3meses:94±30 6meses:92±29	Basal:91±23 1mes: 86±26 3meses: 89±27 6meses:89±23	Basal:92±25 1mes:101±34(*) 3meses:99±36 6meses:96±36	Basal:98±22 1mes:95±26 3meses:94±26(¶) 6meses:94±23(#)
<b>PEM (cmH20)</b>	Basal:135±49 1 mes:131±48 3 mes:120±41 6 mes:117±46	Basal:149±53 1 mes:147±51 3 meses:129±44 6 mes:133±47	Basal:126±45 1 mes:129±43 3 mes:122±42 6 mes:113±47	Basal:116±34 1 mes:105±37 3 mes:99±27 6 mes:91±26
<b>PEM (%)</b>	Basal:68±20 1 mes: 67±22 3meses:63±21(Ψ) 6meses:60±21(∞)	Basal:73±22 1mes: 72±24 3mes: 64±23(⌘, ⌘) 6meses:66±23	Basal:63±16 1mes:66±19 3meses:65±21 6meses:58±20	Basal:65±18 1mes:58±16 3meses:56±16 (♯) 6meses:52±18(♯)

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; \*:p<0.05 entre PIM basal y al mes para el grupo de SAHS sin CPAP; ¶:p<0.01 entre PIM basal y a los 3 meses para el grupo control; #:p<0.02 entre PIM basal y a los 6 meses para el grupo control; Ψ: p<0.05 entre PEM al mes y a los 3 meses y basal y a los 3 meses para todos los pacientes; ⌘:p<0.01 entre PEM% al mes y a los 3 meses y basal y a los 3 meses para el grupo de SAHS con CPAP; ∞:p<0.001 entre PEM basal y a los 6 meses para todos los pacientes; ♯:p<0.05 entre PEM% basal y a los 3 y 6 meses para el grupo control

Tabla 29. Comparativa p100 y parámetros de ella derivados

	TOTAL N= 73	GRUPO SAHS CON CPAP N=35	GRUPO SAHS SIN CPAP N=23	GRUPO CONTROL N=15
<b>p100 (%)</b>	Basal:2.34±1.22 1 mes: 2.33±1 3meses:2.16±1.1 6meses:2.34±1.05	Basal:2.40±1.43 1mes: 2.20±1.15 3meses: 2.15±1.1 6meses:2.30±1.23	Basal:2.42±0.8 1mes:2.49±1 3meses:2.07±0.9 6meses:2.41±0.9	Basal:2.59±1.28 1mes:2.35±0.83 3meses:2.30±0.81 6meses:2.31±0.82
<b>P100/VtTi impedancia efectiva</b>	Basal:2.36±1.96 1 mes: 4.07±2.44(*) 3 meses:3.91±2.41(*) 6 meses:4.3±1.9(*)	Basal:2.44±2.28 1mes: 3.42±2.10 3 meses: 3.4±2.5 6 meses:4±1.9(¶)	Basal:2.07±1.3 1mes:4.24±2.5(#) 3 meses:3.7±2.2(Ψ) 6 meses:4.25±1.6(⌘)	Basal:2.57±2.06 1mes:5.2±2.78(∞) 3 meses:5.1±2.3(∞) 6 meses:5±2.3(∞)
<b>P100/Vt elastancia activa</b>	Basal:2.92±1.7 1 mes: 2.59±1.5 3 meses:2.64±1.4 6 meses:2.61±1.4	Basal:2.64±1.65 1mes: 2.20±1.5 3 mes:2.26±1.4 6 mes:2.27±1.32	Basal:2.97±1.46 1mes:2.78±1.32 3 meses:2.59±1.2 6 meses:2.69±1.3	Basal:3.50±2 1mes:3.11±1.6 3 meses:3.53±1.6 6 meses:3.21±1.68
<b>P100/PIM</b>	Basal:0.03±0.02 1 mes: 0.10±0.47 3 meses:0.08±0.4 6 meses:0.11±0.52	Basal:0.03±0.02 1mes: 0.14±0.6 3 meses: 0.14±0.6 6 meses:0.14±0.6	Basal:0.03±0.02 1mes:0.09±0.3 3 meses:0.04±0.1 6 meses:0.13±0.5	Basal:0.03±0.02 1mes:0.03±0.02 3 meses:0.03±0.02 6 meses:0.04±0.02

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure ; \*:p<0.05 entre impedancia efectiva basal y al mes, 3 y 6 meses para todos los pacientes; ¶:p<0.005 entre impedancia efectiva y a los 6 meses para el grupo de SAHS con CPAP; #:p<0.01 entre impedancia efectiva basal y al mes para el grupo de SAHS sin CPAP; Ψ:p<0.005 entre impedancia efectiva y a los 3 meses para el grupo de SAHS sin CPAP; ⌘:p<0.001 entre impedancia efectiva basal y a los 6 meses para el grupo de SAHS sin CPAP; ∞:p<0.001 entre impedancia efectiva basal y al mes, 3 y 6 meses para el grupo control

Tabla 30. Comparativa valores TTmus

	<b>TOTAL</b> N= 73	<b>GRUPO SAHS</b> <b>CON CPAP</b> N=35	<b>GRUPO SAHS SIN</b> <b>CPAP</b> N=23	<b>GRUPO</b> <b>CONTROL</b> N=15
<b>TTmus</b>	Basal:0.09±0.06	Basal:0.08±0.06	Basal:0.10±0.07	Basal:0.09±0.05
	1 mes: 0.09±0.06	1mes: 0.09±0.08	1mes:0.08±0.05	1mes:0.09±0.05
	3meses:0.07±0.05(*)	3meses:0.08±0.06	3meses:0.07±0.04(¶)	3meses:0.09±0.05
	6meses:0.08±0.06	6meses:0.08±0.06	6meses:0.08±0.07	6meses:0.08±0.04

Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: continuous positive airway pressure; \*:p<0.05entre TTmus basal y a los 3 meses para todos los pacientes; ¶: p<0.01 entre TTmus basal y a los 3 meses para grupo SAHS sin CPAP.





## **VI. DISCUSIÓN**

## 1. Características de la muestra

El objetivo de nuestro trabajo ha sido valorar la función respiratoria y la función muscular de un grupo de pacientes con SAHS mediante un índice no invasivo, no utilizado hasta la fecha en estos pacientes y evaluar si existe fatiga muscular inspiratoria en ellos durante la noche y si esta pudiera mejorar con el tratamiento con CPAP.

En nuestro estudio hemos incluido un grupo de pacientes con SAHS moderado-grave. Como en la mayor parte de las series, y como podemos ver en la Tabla 2, nuestra muestra corresponde en su mayor proporción a varones en la edad media de la vida y con un IMC correspondiente a obesidad tipo 1, siendo el IMC medio de 31.8 Kg/m<sup>2</sup> (41). Las comparaciones frente al grupo control muestran diferencias significativas en la edad y el IMC, siendo los pacientes del grupo control más jóvenes y más delgados. Estas diferencias antropométricas entre grupos se justifican por el hecho de que fueron pacientes remitidos a la Unidad de Sueño por sospecha de SAHS descartándose el mismo en razón al estudio PSG, dado que este perfil de individuo joven y delgado corresponde habitualmente al paciente sin SAHS o bien, en el límite por roncopatía o posible sRAVAS.

En cuanto al género, el grupo control presenta un ligero aumento de la proporción de mujeres, que aunque no alcanzó diferencias significativas respecto al grupo SAHS sin CPAP, sí lo hizo frente al grupo SAHS con CPAP. Esto puede explicarse por el hecho de que el SAHS es más frecuente en hombres y que en mujeres se ha descrito un factor protector hasta la menopausia, en relación con el estado hormonal y precisamente en el grupo control la media de edad es menor (108). Se ha descrito una relación hombre/mujer de 2-3/1 en las edades medias de la vida, proporción que observamos en nuestro trabajo. Como hemos comentado en la introducción existe ciertas diferencias entre hombres y mujeres tanto en la presentación clínica del SAHS, prevalencia, expresión en la PSG y respuesta al tratamiento con CPAP, que no han sido objetivo de este trabajo, por lo que no podemos analizarlas.

Al respecto del perímetro del cuello, también se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes SAHS y los pacientes control. La obesidad es el factor de riesgo más importante de SAHS, mostrándose al paciente obeso, de cuello corto y ancho como perfil típico de SAHS. De ahí que la medida

del perímetro de cuello sea un parámetro recomendable a valorar ante un paciente con sospecha de SAHS (176). Es muy importante la valoración de obesidad, cuello corto, constitución facial o cualquier factor sugestivo de estrechamiento de la VAS en pacientes con SAHS.

En cuanto a los niveles de somnolencia durante el día, estos se encuentran de forma global elevados, siendo el valor del test de Epworth medio de 12 puntos para todos los pacientes. En cambio, si lo analizamos por grupos, la puntuación Epworth sería patológica en el grupo de pacientes SAHS con CPAP, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los otros dos grupos. Ello se explicaría porque en general, los pacientes SAHS a los cuales no se les prescribe tratamiento con CPAP suelen ser paucisintomáticos, sin riesgo cardiovascular o pacientes que no toleran la CPAP, que suelen ser precisamente los pacientes con niveles menores de somnolencia y más jóvenes (376, 377).

Si analizamos de forma evolutiva los valores de IMC de forma global y separados por grupos (Tabla 3) se observan diferencias significativas únicamente entre los valores basales y al mes para el global de todos los pacientes. Al analizarlos por grupos, sólo existen diferencias entre el IMC basal y al mes en el grupo de pacientes SAHS con CPAP, disminuyendo ligeramente desde el primer mes hasta los 6 meses. En este sentido, la pérdida de peso inicial puede ser atribuible al cumplimiento de medidas higiénico-dietéticas, y el mantenimiento posterior puede estar en relación, tanto con persistencia de los hábitos previos como por el efecto descrito de aumento de peso asociado al uso de CPAP.

Trabajos recientes han descrito una alteración de la homeostasis interna en pacientes con SAHS y que el tratamiento con CPAP, de forma paradójica, promueve el aumento de peso, debido a un descenso en el metabolismo basal sin cambios en la actividad física o la ingesta total calórica (378). En el trabajo de Myllylä y colaboradores analizan una cohorte de 1023 pacientes con SAHS en tratamiento con CPAP durante 5 años y describen en un 10% de pacientes un aumento de peso significativo, en el grupo más grave y más joven (379).

De manera similar, al analizar de forma evolutiva los valores del test de somnolencia de Epworth (Tabla 3), encontramos diferencias significativas entre los valores basales y al mes, de forma global para todos los pacientes y al separarlos por grupos, para el grupo de SAHS con CPAP y SAHS sin CPAP. En este sentido, se observa mejoría en la puntuación. Para el grupo de pacientes SAHS con CPAP, esta

mejoría es esperable ya desde el primer mes de tratamiento debido a su efectividad y, para el grupo SAHS sin CPAP, los valores iniciales se encontraban en el límite superior, pero aún así se observa una mejoría, que puede ser atribuible a la aplicación de medidas generales de tratamiento.

Respecto a los hábitos tóxicos, tal y como se muestra en la Tabla 4, 34% de los pacientes eran fumadores, sin diferencias en la proporción entre los 3 grupos. El consumo acumulado en el grupo control fue menor, aunque sin diferencias significativas, ya que presentaban menor edad.

Respecto al tabaquismo en el SAHS, hoy en día se considera un factor de riesgo agravante del mismo, existiendo un sinergismo entre ellos, ya que ambos aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares (154). Estudios previos han mostrado una prevalencia de hasta un 34% de fumadores en pacientes con SAHS, porcentaje similar al obtenido en nuestro estudio (381). También se ha asociado el mayor consumo acumulado de tabaco con un mayor IAH o mayores desaturaciones nocturnas (157), hecho que no se ha observado en nuestro estudio, en el que no se han obtenido diferencias significativas en el consumo acumulado en el grupo SAHS con CPAP y SAHS sin CPAP respecto al grupo control.

En cuanto a las comorbilidades, nuestro estudio muestra que los pacientes con SAHS presentan comorbilidad cardiovascular importante, siendo la más frecuente la HTA, a continuación la cardiopatía isquémica, el ACV previo y la DM. En este sentido, como se ha comentado previamente en la introducción, existe una sólida evidencia científica que asocia el SAHS y las enfermedades cardiovasculares como la HTA, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas o enfermedad cerebrovascular (58). Padecer SAHS se asocia a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y el tratamiento con CPAP ha mostrado reducir significativamente su riesgo (60). Sin embargo, los resultados del estudio SAVE realizado en pacientes SAHS moderado/severo con antecedentes de enfermedad cardiovascular, han mostrado que el tratamiento con CPAP mejora los ronquidos, la somnolencia diurna y la calidad de vida pero no disminuye el riesgo a sufrir un nuevo evento cardiovascular.

En nuestro trabajo la HTA es la comorbilidad más frecuente y existen diferencias significativas entre el grupo de pacientes SAHS con CPAP, respecto a los otros dos grupos. Este hallazgo es esperable ya que está en relación con la indicación de tratamiento con CPAP en la cual se incluye generalmente al grupo de

pacientes con factores de riesgo cardiovascular (44). Padecer SAHS implica un mayor riesgo de HTA y los pacientes hipertensos tienen con mayor frecuencia SAHS, especialmente si existe HTA refractaria. Cerca del 80% de los pacientes hipertensos tienen un IAH>10 y el SAHS es la principal causa reconocible de HTA en alrededor de dos tercios de estos pacientes (61,62).

Se han realizado numerosos estudios que muestran que el tratamiento con CPAP consigue reducir de forma significativa la TA en los pacientes más hipertensos, en los que tienen HTA de difícil control, en los pacientes con un SAHS más grave y en los cumplidores, es decir, los que muestran una adherencia a la CPAP superior a 4 horas diarias, pero más aún cuando el cumplimiento es superior a 5.6 horas (64-66). No ha sido motivo de estudio en este trabajo el analizar la evolución en las cifras de tensión arterial en relación al tratamiento con CPAP.



## 2. Estudio de sueño

En cuanto a los resultados de la PSG, ambos grupos de pacientes con SAHS presentaban un rango de gravedad moderado/severo, si bien, los pacientes con SAHS en tratamiento conservador tuvieron tendencia a una menor gravedad tanto por IAH como por ODI, TC90 e *índice de arousals*, aunque sin diferencias significativas respecto al grupo SAHS con CPAP.

La distribución de las distintas fases de sueño no mostró diferencias significativas entre los 3 grupos, aunque deberíamos esperar en pacientes con SAHS una menor eficiencia del sueño, disminución de sueño REM y aumento de fases superficiales de sueño. Otro parámetro que sí mostró diferencias entre pacientes SAHS con CPAP y controles fue el *índice de arousals*, que fue significativamente menor en el grupo control.

Las características de gravedad del SAHS coinciden con las de la mayoría de las series publicadas que abordan este tipo de patología. El hecho de que estos pacientes presenten dicho rango de severidad los sitúa en posición favorable para presentar potencialmente alteración de la función muscular respiratoria y contribuir a la respuesta a los planteamientos de nuestra hipótesis de trabajo. Si la muestra hubiera estado constituida por pacientes con SAHS en grado leve o con escasa repercusión sobre la saturación de la oxihemoglobina, los hallazgos pudieran no mostrar alteraciones o el método por nosotros empleado, no contar con la suficiente sensibilidad para detectarlos.

Es conocido que la severidad del SAHS puede variar de una noche a otra por causas no conocidas, con valores de IAH con una variabilidad entre un 10 y un 65%. Una de ellas podría ser el hecho de que por la noche el fluido acumulado durante el día por efecto de la gravedad en el espacio intersticial e intravascular de las piernas, al pasar a posición tumbada, retorne hacia el cuello estrechando la faringe y favoreciendo su colapso, contribuyendo a la patogénesis del SAHS. Un estudio reciente en pacientes con SAHS ha mostrado variabilidad en el IAH especialmente en sueño NREM y en posición decúbito supino entre dos estudios PSG separados dos semanas, de hasta un 50% en relación a este desplazamiento rostral de fluidos (382). Estudios previos en relación a la dinámica de fluidos se habían realizado únicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca, mostrando que el desplazamiento rostral de fluidos contribuía a la patogénesis del SAHS y apnea

central del sueño (383). Un estudio en este sentido mostró que el tratamiento con diuréticos, además de con CPAP, era capaz de reducir el IAH en pacientes SAHS hipertensos (384).

En nuestro estudio sí se ha repetido la exploración funcional respiratoria de forma evolutiva al mes, 3 y 6 meses del estudio de sueño pero únicamente hemos realizado un estudio PSG, por lo que desconocemos si existe variabilidad en el IAH en nuestros pacientes de forma evolutiva.



### 3. Exploración funcional respiratoria y de la función muscular

#### 3.1 *Espirometría y Pletismografía*

Los valores obtenidos tanto de la curva flujo volumen como de los volúmenes pulmonares medidos por pletismografía la noche antes de la PSG (noche) y la mañana después (mañana), para todos los pacientes, de forma global y separados por grupos, se encuentran todos ellos en el rango de la normalidad. Este hecho estaría en concordancia, como hemos comentado en la introducción, con trabajos previos realizados en pacientes con SAHS en los que, independientemente del hábito tabáquico y de la obesidad, no se objetivan generalmente alteraciones en la función pulmonar (268). Se ha comentado en la introducción el estudio de Hoffstein en el que se realizó curva flujo volumen, pletismografía corporal y test de difusión a 1296 pacientes SAHS no fumadores y sin enfermedades pulmonares, no obteniendo diferencias en ningún parámetro en función de la severidad del SAHS ajustado por edad, IMC o peso (243).

Ahora bien, en nuestro trabajo observamos que los pacientes de los grupos con SAHS respecto a los del grupo control, presentan una tendencia hacia la restricción espirométrica, ya que presentan menores valores en FVC, TLC y RV, aunque sin resultar patológicos y sin diferencias estadísticamente significativas. Este hecho estaría en concordancia con el hecho de que los pacientes de los grupos con SAHS serían pacientes más obesos, con mayor IMC, que los del grupo control.

Los trabajos que han mostrado diferencias en FRC en pacientes SAHS se han relacionado más con la obesidad que con posibles efectos del SAHS sobre los volúmenes pulmonares. Se ha descrito que según aumenta el IMC disminuye la FRC y el VR de forma exponencial, incluso en pacientes con obstrucción espirométrica (270).

Entre los pacientes de nuestro estudio, existen cuatro diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con obstrucción espirométrica leve/moderada, en el grupo de SAHS con CPAP, otros 4 en el grupo de SAHS sin CPAP y ninguno en el grupo control. También dos pacientes del grupo SAHS con CPAP presentan un trastorno ventilatorio de tipo restrictivo en grado leve asociado a la obesidad y en el grupo de SAHS sin CPAP está incluido un paciente con asma bronquial con OCFA leve asociado. Estos pacientes no han contribuido a la gravedad de la alteración a nivel del grupo. En este sentido, está descrito que hasta un 11% de

pacientes con SAHS padecen además EPOC (385), por lo que nuestro porcentaje de pacientes EPOC estaría dentro de lo esperado.

Si analizamos los valores espirométricos y pletismográficos medidos durante la noche previa a la realización de la PSG (Tabla 6), no encontramos diferencias significativas tanto en el conjunto de pacientes como separados por grupos, a excepción del porcentaje del FEV<sub>1</sub>, que aun siendo normal en todos los grupos es significativamente mayor en el grupo control respecto al grupo SAHS con CPAP. Esta diferencia podría estar en relación con el hecho de que los pacientes del grupo control son más delgados, ya que en pacientes obesos, se ha descrito un descenso del FEV<sub>1</sub> y FVC según aumenta el IMC. Este efecto suele ser mínimo, por lo que los valores se mantienen dentro del rango de la normalidad (249).

De la misma manera, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de la curva flujo volumen y volúmenes pulmonares en la mañana posterior a la PSG (Tabla 7).

Además, al comparar los valores de la noche con la mañana tanto de forma global como separados por grupos (Tablas 8-11), tampoco encontramos ninguna diferencia en ninguno de los parámetros espirométricos y pletismográficos.

Durante el sueño se ha descrito un descenso en la FRC, probablemente como consecuencia de los cambios en el tono de la musculatura respiratoria, junto con los efectos de la gravedad en la posición supina. Esto favorecería la producción de atelectasias en las zonas dependientes del pulmón, particularmente en caso de pacientes con obesidad y EPOC, lo cual pudiera explicar diferencias existentes entre la noche y la mañana, particularmente en pacientes obesos o con patología pulmonar previa, hecho que no observamos en nuestro trabajo (24).

En este sentido, un estudio reciente en el que se realizó espirometría la noche previa a la PSG y la mañana después a un grupo de 42 pacientes obesos con SAHS y 73 pacientes control, obtuvo un aumento estadísticamente significativo del FEV<sub>1</sub> de la noche a la mañana en el grupo de pacientes obesos con SAHS relacionado con la severidad del SAHS y sin cambios en FVC (386).

Se ha descrito variabilidad en las medidas de función pulmonar en relación con el ritmo circadiano; esto es, si realizamos en un mismo sujeto diversas mediciones el mismo día a diferentes horas o en días distintos correlativos a la misma hora, podemos encontrar variabilidad en los valores obtenidos (380). Estos cambios estarían en relación con la variabilidad diurna en el calibre de la vía aérea

que seguiría un patrón circadiano de 24 horas, hecho que ha sido estudiado sobre todo en pacientes con asma, fumadores y en pacientes EPOC, con la medición de pico flujo (PEF) y del FEV1, obteniendo menores valores por la mañana temprano, alcanzando un pico por la noche (387). Esta variabilidad diaria en el PEF se ha observado también en sujetos sanos y no fumadores, aunque con valores menores del 20% que son sugestivos de hiperreactividad bronquial (388). Se ha descrito una mayor variabilidad en la vía aérea proximal y menor en la pequeña vía aérea, en relación al mayor contenido en músculo liso de la vía aérea proximal y también atribuible a que la resistencia de la vía aérea aumenta por la noche (389). Un trabajo en el que se realizó espirometría cada hora a casi 5000 sujetos desde las 8 de la mañana hasta las 5 de la tarde, mostró diferencias estadísticamente significativas en FEV1, FVC, FEV1/FVC% y PEF, siendo los valores menores a las 12 del mediodía alcanzando un pico a las 3 de la tarde, con una variabilidad de hasta un 17% (390), con una distribución con forma de W. Sin embargo, en nuestro trabajo no hemos encontrado esta variabilidad antes descrita entre los valores obtenidos la noche previa a la polisomnografía y la mañana siguiente.

Si analizamos los valores de espirometría y volúmenes pulmonares de forma evolutiva, al mes, tres y 6 meses (Tablas 12-14), tampoco encontramos diferencias entre los tres grupos, a excepción del porcentaje de FEV1 y del cociente FEV1/FVC% al mes de la PSG, que sí muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes SAHS con CPAP y controles, presentando los pacientes SAHS con CPAP menores valores que los pacientes control. Estas diferencias, en cambio, no se aprecian a los tres y 6 meses. Estos menores valores de FEV1 en pacientes SAHS con CPAP respecto a controles, tal y como hemos comentado previamente y de igual manera que en el momento basal, podrían estar en relación al mayor IMC de los pacientes con SAHS.

En los pacientes con síndrome de hipoventilación asociado a obesidad (SHO) y SAHS grave, la CPAP parece no mejorar los parámetros de FVC o FEV1, pero sí en cambio, con tratamiento con VMNI. La VMNI mejoraría el volumen alveolar en relación con las microatelectasias. De la misma manera, en los pacientes con SHO y SAHS leve, ni siquiera el tratamiento con VMNI mejoraría los parámetros de función pulmonar, quizás porque estas alteraciones funcionales pudieran estar dentro del rango de la normalidad.

Las diferencias en el FEV1/FVC% podrían ser debidas a un aumento relativo en la FVC, que aunque es sutil por separado, al relacionarse con el FEV1, que parece mostrar una disminución relativa, establece una mayor diferencia con una tendencia a la reducción de la relación FEV1/FVC%, aun siempre dentro de límites normales y por encima del 70%.

Por último, si comparamos los valores de la espirometría y pletismografía de forma evolutiva al mes, tres y 6 meses para cada uno de los grupos (Tabla 15 y 16), encontramos algunas diferencias. En este punto consideramos a los valores de la mañana posterior a la PSG como valores basales, que serán el valor de referencia para realizar el control evolutivo a lo largo de los meses.

Pues bien, encontramos diferencias en los valores de FEV1% en el grupo control entre el mes y los tres meses. También para todos los pacientes encontramos diferencias en el valor de FEV1/FVC% en porcentaje basal y al mes, tres y 6 meses. Si lo analizamos por grupos, estas diferencias se mantienen al separar en los tres grupos: SAHS con CPAP, SAHS sin CPAP y controles. Interpretamos que estas diferencias, en ausencia de cambios sustanciales en FVC y FEV1 no tienen probablemente ninguna trascendencia clínica ni funcional.

### 3.2 Test de difusión

Respecto al test de difusión, los valores de DLCO y KCO de la noche previa a la PSG y a la mañana siguiente se encuentran todos ellos dentro de la normalidad, tanto para todos los pacientes como separados por grupos (Tablas 6-7). Si comparamos los valores de difusión de la noche con la mañana (Tablas 8-11), tampoco apreciamos diferencias ni para el conjunto ni separados por grupos SAHS o no SAHS.

En cuanto a la existencia de variabilidad en los valores del test de difusión medidos por la noche respecto a los de la mañana, existen muy pocos trabajos que lo hayan evaluado. En el trabajo de Medarov comentado anteriormente (390), en el que se realizó test de difusión cada hora a casi 5000 individuos desde las 8 de la mañana hasta las 3 de la tarde, se obtuvieron los mayores valores de DLCO a las 8 de la mañana, con una variabilidad de hasta un 10%. Algunos autores relacionan esta mayor DLCO matutina con la caída progresiva de la hemoglobina y del hematocrito

a lo largo del día y con el mayor volumen alveolar por la mañana. No encontramos, por lo tanto, en nuestro trabajo en los valores de difusión esa variabilidad que hemos comentado previamente entre los valores medidos por la noche y por la mañana.

Ahora bien, lo que sí observamos es que la DLCO y KCO muestran una tendencia a estar más aumentada en el grupo de pacientes SAHS respecto a los controles, aunque sin alcanzar la significación estadística. Tal y como hemos comentado en la introducción, aunque la difusión ha estado escasamente estudiada en el SAHS, varios artículos han descrito unos mayores valores de DLCO en pacientes con SAHS pero en relación con la obesidad, debido al aumento de la presión intratorácica durante la noche que al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar, daría lugar a un aumento de la capacidad de difusión (271). El trabajo realizado por Collard obtuvo además de valores elevados de DLCO y KCO en pacientes SAHS, una correlación positiva de los valores de KCO con el IAH y el IMC.

Si analizamos la evolución del test de difusión con el tiempo, al mes, tres y 6 meses (Tabla 12-14), observamos únicamente diferencias entre los valores de KCO % a los 6 meses entre los pacientes SAHS con CPAP y controles y SAHS sin CPAP y controles, siendo los valores de KCO mayores para los grupos SAHS.

En cuanto a la influencia del tratamiento con CPAP y la difusión pulmonar, el estudio de Andreu et al (275), mostró que el tratamiento con CPAP induciría un descenso en la KCO, sin cambios en la DLCO, que se mantendría a lo largo del tiempo, independientemente del BMI, y que podría ser explicado por el efecto de la CPAP sobre el reclutamiento de unidades alveolares que aumentaría el volumen alveolar y disminuiría inicialmente el espacio muerto en estos pacientes.

En nuestro trabajo, si comparamos los valores de difusión en el tiempo observamos diferencias en KCO % para todos los pacientes entre los valores basales y al mes, tres y 6 meses (Tabla 17). En cambio, si lo analizamos por grupos sólo encontramos diferencias entre los valores al mes respecto a los basales para los grupos de SAHS sin CPAP y controles. Esto es, hemos obtenido un descenso en los valores de KCO% en el grupo de SAHS con CPAP pero sin diferencias estadísticamente significativas; en cambio, sí las hemos obtenido en el grupo de SAHS sin CPAP y controles.

### 3.3 Patrón ventilatorio

Como se ha comentado en la introducción, con la medida del patrón ventilatorio podemos valorar de forma global el control de la respiración. No existe evidencia en la literatura de valores de referencia o normalidad, pero sí se ha descrito cómo varía en determinadas enfermedades o situaciones fisiológicas.

En este sentido, es conocido que de forma fisiológica, con la edad se reduce la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos. Además, durante el sueño también se han descrito cambios. Por ejemplo, al inicio del sueño, se reducen la  $V_E$  y las respuestas ventilatorias a la hipoxemia y la hipercapnia y también se produce un aumento de la resistencia de la vía aérea por hipotonía de los músculos dilatadores de la vía aérea superior. Durante el sueño REM estas alteraciones ventilatorias son más pronunciadas ya que se reduce la compensación ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia y la resistencia intrínseca a la respiración. En fase de sueño lento (N3) se ha objetivado una hipoventilación por disminución del  $V_T$  y cociente respiratorio que se manifiesta por un aumento entre 2 y 7 unidades de  $PaCO_2$  y por una caída recíproca de  $PaO_2$  (25).

En pacientes con SAHS se ha descrito un patrón respiratorio caracterizado por un aumento del  $V_E$  lo que indicaría hiperestimulación central. Se ha descrito una alteración en el mecanismo de control de la respiración que podría ser la responsable del mantenimiento de las apneas nocturnas. Parece ser que existe una menor sensibilidad al  $CO_2$  pero no se sabe si debido a la hipersomnolencia, a la hipoxemia o a un defecto primario.

El trabajo realizado por Benlloch y colaboradores mostró en pacientes SAHS comparado con controles un patrón respiratorio en reposo caracterizado por un aumento en la  $p_{0.1}$  y  $V_T/T_i$ , con un aumento en el  $V_E$  debido al aumento en el  $V_T$ , indicativo de una cierta hiperestimulación central. No encontraron diferencias en la respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica en los dos grupos, hecho que había mostrado resultados contradictorios en trabajos previos. Tampoco encontraron diferencias al analizar por subgrupos con o sin hipercapnia, hipoxemia, obstrucción al flujo aéreo u obesidad (346). Esta falta de diferencias entre subgrupos, refuerza, según ellos, la hipótesis de que en pacientes con SAHS existe una alteración primaria en el control central de la ventilación.

Posteriormente, este mismo grupo, estudió el efecto del tratamiento con CPAP al menos durante 10 meses sobre el patrón respiratorio de pacientes con SAHS (391). Observaron un aumento significativo en el  $V_E$  y en la  $f$  con modificaciones no significativas en  $V_T$ . El cociente  $V_T/T_i$  aumentó y la  $p_{0,1}$  disminuyó discretamente de forma significativa. Este aumento de la  $V_E$  lo obtuvieron aún analizando según obesidad, obstrucción espirométrica o hipercapnia. Concluyen que la CPAP mejora la hipoxemia y la hipercapnia a través de un aumento en la ventilación basal. Los mecanismos implicados no se conocen con exactitud, pero los autores sugieren un efecto directo o indirecto sobre los músculos respiratorios capaz de reducir la fatiga muscular, favoreciendo una mejor disponibilidad durante la vigilia.

Según otros trabajos en este sentido, no se puede descartar la presencia de una activación refleja del centro respiratorio a través del estímulo mecánico de algunos receptores localizados en la orofaringe (392) ni tampoco la existencia de cambios en la sensibilidad central a los estímulos químicos (393).

Los valores del patrón ventilatorio obtenidos en nuestro trabajo la noche previa a la PSG y la mañana siguiente (Tablas 18 y 19) se encuentran dentro del rango de valores descritos en la literatura. Únicamente muestran diferencias estadísticamente significativas en el  $V_E$  entre el grupo de pacientes SAHS con CPAP y controles, teniendo los pacientes del grupo control valores de  $V_E$  menores que los pacientes SAHS con CPAP. Esto estaría en concordancia a lo anteriormente comentado de que los pacientes con SAHS presentan un aumento de  $V_E$  en relación a una mayor hiperestimulación central. Los pacientes del grupo SAHS sin CPAP también muestran mayores valores de patrón respiratorio respecto al grupo control pero sin alcanzar la significación estadística.

Al comparar los valores del patrón ventilatorio de la noche con la mañana, obtenemos diferencias estadísticamente significativas para el conjunto de todos los pacientes en el  $V_E$  y en el  $T_i$  (Tabla 20), siendo por la mañana menores los valores de  $V_E$  y mayores los de  $T_i$ .

En cambio, si lo analizamos por grupos, vemos que en el grupo de pacientes SAHS con CPAP se aprecian diferencias entre la noche y la mañana en el  $V_T$  y también en el  $V_E$ , siendo menores los valores de la mañana (Tabla 21). En el grupo de pacientes SAHS sin CPAP (Tabla 22) encontramos diferencias en el  $T_i$ , siendo en este grupo mayores por la mañana. Por último, en el grupo control (Tabla 23),

encontramos diferencias en la  $f$  que es menor por la mañana y en el  $T_i$ , mayor por la mañana.

Únicamente el trabajo de Wilcox (361), comentado en la introducción, describe en pacientes con SAHS a lo largo de la noche y aumento progresivo en el cociente  $T_i/T_{tot}$ , tanto por un aumento en el  $T_i$  como por un descenso en el  $T_{tot}$ . En nuestro trabajo no hemos obtenido cambios en  $T_i /T_{tot}$  en el grupo de pacientes SAHS entre la noche y la mañana.

En la literatura no hemos encontrado trabajos previos que analicen la existencia o no de variabilidad en los valores del patrón ventilatorio en medidas en distintos días o distintas horas dentro de un mismo día.

Si analizamos el patrón ventilatorio de forma evolutiva (Tablas 24-26) al mes, tres y 6 meses no observamos diferencias excepto en los valores de  $V_E$  al mes entre los pacientes del grupo SAHS con CPAP y controles, encontrando valores menores en el grupo control.

Si realizamos una comparativa evolutiva entre los valores del patrón respiratorio (Tabla 27), obtenemos bastantes diferencias para todos los pacientes tanto en  $V_T$ ,  $f$ ,  $V_E$ ,  $T_i$ ,  $T_e$ ,  $V_T/T_i$  y  $PET\ CO_2$ . Al analizar estas diferencias evolutivas separadas por grupos, como podemos ver en la tabla, la mayoría de ellas se minimizan, por lo que interpretamos que no tienen significación clínica. Observamos también en nuestro trabajo, que el tratamiento con CPAP durante 6 meses, no produce ningún cambio en las medidas del control respiratorio, hecho que sí ha sido observado en otros trabajos (391).

### *3.4 Presiones respiratorias máximas (PIM y PEM)*

Los valores de las presiones respiratorias tanto ins como espiratoria se encuentran dentro de la normalidad de forma global y separados por grupos (Tablas 18 y 19) y al analizarlos no observamos diferencias entre los valores de la noche y la mañana tras la PSG. Al comparar los valores de la noche y la mañana tampoco encontramos diferencias en el conjunto ni separados por grupos (Tablas 20-23).

Evolutivamente (Tablas 24-26), encontramos diferencias entre los valores absolutos de PEM al mes entre el grupo SAHS con CPAP y controles (Tabla 24), siendo menores los valores en el grupo control. Estas diferencias no se aprecian en

los valores en porcentaje ni a los tres meses. También encontramos diferencias en los valores absolutos de PEM a los 6 meses entre el grupo SAHS con CPAP y controles, siendo menores los valores del grupo control (Tabla 26).

Al comparar de forma evolutiva y por grupos los valores de presiones respiratorias máximas (Tabla 28), encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de PIM basales y al mes para el grupo de SAHS sin CPAP y entre basales y a los tres y 6 meses para el grupo control, objetivándose un aumento de los valores con el tiempo.

En cuanto a la PEM, encontramos diferencias entre los valores basales y a los tres y 6 meses para todos los pacientes y entre los valores basales y a los tres meses para el grupo SAHS con CPAP, siendo los valores menores evolutivamente.

En conjunto, no hemos podido reseñar una disminución significativa de la PIM o la PEM en pacientes con SAHS tanto por la mañana (lo que traduciría empeoramiento de la función muscular ins y espiratoria) como tampoco una clara mejoría de las mismas a lo largo del tiempo de tratamiento, particularmente en pacientes con CPAP.

En este sentido, el trabajo de Su y colaboradores valoró, de manera similar a nuestro trabajo, los cambios diurnos en la fuerza muscular respiratoria medida mediante las presiones respiratorias máximas en pacientes con SAHS. Analizaron la PIM y la PEM antes y después del sueño y obtuvieron por la mañana tras el sueño un aumento estadísticamente significativo tanto de PEM de  $94.6 \pm 20.8$  hasta  $105.9 \pm 24.1$  cmH<sub>20</sub>, como de PIM, pasando de  $72.9 \pm 20.2$  a  $78.3 \pm 21.7$  cmH<sub>20</sub>. No obtuvieron correlación con el IAH, índice de *arousals* u ODI. Concluyen que la fuerza muscular respiratoria de pacientes con SAHS es incluso mejor por la mañana tras el sueño, quizás en relación con el efecto restaurador del sueño (394).

En nuestro trabajo, de manera similar al trabajo de Su, si comparamos los valores de PIM y PEM la noche antes y la mañana después de la PSG, sí encontramos un aumento de los valores pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Otro trabajo realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca y apnea central del sueño ha mostrado que el tratamiento con CPAP durante 3 meses conseguía aumentar de manera significativa la PIM, como reflejo de mejora en la fuerza muscular inspiratoria en estos pacientes (395). En nuestro trabajo, como

hemos comentado previamente, no hemos obtenido en el grupo de pacientes SAHS con CPAP una mejoría en los valores de PIM tras el tratamiento con CPAP.

Mezzanotte y colaboradores en su trabajo obtuvieron en 7 pacientes EPOC y SAHS tratados con CPAP una mejoría en valores de PIM, respecto a pacientes control (396). En cambio, Shepherd y colaboradores no encontraron diferencias en los valores de PIM entre pacientes SAHS y controles (359) y, en el trabajo de Chien comentado en la introducción, también obtuvieron menores valores de PIM en pacientes SAHS respecto a controles (353). En el trabajo de Griggs, por su parte, tampoco obtuvieron cambios en las presiones respiratorias máximas en pacientes SAHS durante el sueño (352).

### *3.5 Presión de oclusión en boca*

Como hemos comentado en la introducción, la  $P_{0.1}$  o  $p_{100}$  o presión de oclusión en boca es el parámetro con el que medimos el impulso inspiratorio central. En la literatura no existen unos claros valores de referencia. Un trabajo reciente realizado en niños ha mostrado valores de referencia de  $0.23 \pm 0.11$  kPa (343). El trabajo de Muñoz et al (342), en cambio, describe unos valores de referencia para adultos de 2.62 cmH<sub>2</sub>O sin diferencias por sexo, hábito tabáquico u obesidad. En nuestro trabajo los valores previos a la PSG medios son de 2.44 cmH<sub>2</sub>O y los de la mañana siguiente tras la PSG de 2.53 cmH<sub>2</sub>O (Tabla 18 y 19), siendo valores en concordancia a los de nuestro grupo. No encontramos diferencias al analizarlos por grupos.

Si comparamos los valores de la noche y la mañana tampoco encontramos diferencias ni para todos los pacientes ni separados por grupos (tabla 20-23).

De manera evolutiva, tampoco encontramos diferencias entre grupos al mes, tres y 6 meses (Tablas 24-26). En cambio, si comparamos las medidas de forma evolutiva, encontramos diferencias entre los valores de  $p_{100}$  basales y a los 6 meses para el grupo de SAHS sin CPAP, siendo algo menores los valores a los 6 meses (Tabla 29).

### 3.6 *TTmus*

En nuestro trabajo hemos empleado un método no invasivo para medir la función integrada de la musculatura inspiratoria como es el *TTmus*. Aunque no hemos realizado una comparación previa entre el *TTmus* y el *TTdi* (índice invasivo tensión tiempo del diafragma), trabajos previos como el de validación de Ramonatxo han mostrado una buena correlación entre ambos, por lo que asumimos que el método de estimación es correcto (316).

Por otra parte, como se ha señalado en la introducción, el *TTdi* refleja directa y fielmente la contractilidad diafragmática, pero representa escasamente la función del resto de la musculatura respiratoria. El *TTmus* tendría la ventaja potencial de representar de manera integrada la función diafragmática y del conjunto de la musculatura inspiratoria, jugando un papel fundamental la orden ventilatoria central y las presiones respiratorias máximas.

Además, como hemos comentado con anterioridad, al menos en voluntarios sanos y bajo condiciones experimentales, puede separarse el componente de fatiga muscular inspiratoria en la vertiente diafragmática y la vertiente de la musculatura de la caja torácica, de tal manera que se ha observado un patrón alternante de reclutamiento de la musculatura costal y diafragmática en individuos normales, respirando contra cargas inspiratorias (315). Esto indicaría que el *TTdi* no sería la mejor herramienta para valorar disfunción muscular inspiratoria, ya que sólo tiene en cuenta el papel del diafragma, pero no del resto de la musculatura respiratoria.

Desde el punto de vista práctico, el *TTdi* además está sometido a variaciones intraindividuales, sus rangos de referencia son amplios y tiene el inconveniente de su invasividad y molestia para el paciente, de tal forma que lo hacen inviable cuando se ha de estudiar un gran número de pacientes y, como en el caso de nuestro trabajo, cuando las medidas se han de repetir a lo largo del tiempo en varias ocasiones.

Además, al incluir un grupo con pacientes control, la realización de un método invasivo en individuos sanos sería aún más difícil.

En nuestro trabajo, los valores medios de *TTmus* obtenidos la noche antes de la PSG son de  $0.09 \pm 0.07$  (Tabla 18) y de  $0.09 \pm 0.06$  la mañana tras la PSG (Tabla 19), no existiendo diferencias entre los pacientes separados por grupos.

Si comparamos los valores de la noche y la mañana (Tablas 20-23) tampoco encontramos diferencias ni entre todos los pacientes de forma global ni separados por grupos.

De forma evolutiva, tampoco encontramos diferencias entre los valores de TTmus al mes, 3 y 6 meses para todos los pacientes de forma global y al separarlos por grupos (Tablas 24-26). Si comparamos los valores de TTmus de forma evolutiva (Tabla 30) únicamente encontramos diferencias entre los valores basales y a los 3 meses para todos los pacientes y al separarlos por grupos entre los valores basales y a los 3 meses en el grupo de SAHS sin CPAP, siendo los valores a los 3 meses menores que basales.

Hemos obtenido, por lo tanto, unos valores de TTmus medios tanto en pacientes con SAHS como en pacientes control de 0.09. Como hemos comentado en la introducción, en la literatura no existen valores de normalidad para el TTmus. En la Tabla 31 se muestran los valores publicados hasta la fecha, según nuestro conocimiento, de TTmus en pacientes control, oscilando entre 0.001 y 0.11. Los valores obtenidos por nosotros, estarían, por lo tanto, dentro de este rango.

Tabla 31. Valores publicados de TTmus y TTdi en pacientes control

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>pacientes</b>	<b>TTmus</b>	<b>TTdi</b>
Ramonatxo (316)	1995	7	0.045 ± 0.007	0.019 ± 0.006
Vibarel (329)	1998	10	0.04 ± 0.01	
Hayot (397)	1998	27	0.043 ± 0.014	
Thompson (398)	2000	10	0.092 ± 0.009	
González (328)	2003	30	0.11 ± 0.04	
de Torres (399)	2003	5	0.001 (0.0007-0.003)	0.06 (0.045-0.09)
Chlif (330)	2005	10	0.045 ± 0.01	

Abreviaturas: TTmus:índice tensión tiempo de la musculatura respiratoria; TTdi:índice tensión tiempo del diafragma

En cuanto a valores de TTmus en pacientes con SAHS no encontramos datos previos publicados en la literatura, ya que como hemos comentado, este índice no invasivo no se había utilizado hasta la fecha en pacientes con SAHS.

Sin embargo, como se muestra en la Tabla 32, existe algún dato publicado de valores de TTmus en pacientes adultos con EPOC, ingresados en Medicina Intensiva,

con cifoescoliosis o insuficiencia cardiaca. En el trabajo de Chlif y colaboradores (330) se comparó este índice en pacientes obesos en reposo respecto a pacientes control. Como podemos ver, existe una gran diversidad de valores de TTmus, con valores elevados para los pacientes con EPOC y EPOC agudizados, con mejoría tras el ingreso hospitalario y, también para pacientes cifoescolióticos, con mejoría tras el tratamiento con VMNI.

Tabla 32. Valores publicados de TTmus y TTdi en pacientes con diversas enfermedades.

Autor	Año	Pacientes y enfermedad	TTmus	TTdi
Ramonatxo (316)	1995	11 EPOC	0.15 ± 0.098	0.062 ± 0.044
Vibarel (329)	1998	13 insuficiencia cardiaca	0.08 ± 0.03	
Hayot (397)	1998	35 EPOC	0.082 ± 0.048	
Capdevila (325)	1998	17 pac IOT UCI	11 extubados 0.34±0.2 0.10±0.1 6 fallo destete 0.25±0.1 0.33±0.1	
Thompson (398)	2000	14 EPOC	0.211 ± 0.019	
González (328)	2003	37 EPOC agudizados	Ingreso 0.29 ± 0.10 Alta 0.20 ± 0.10	
González (326)	2003	16 cifoescoliosis	0.18 ± 0.05 0.11 ± 0.02 tras VMNI	
de Torres (399)	2003	6 EPOC	0.0025 (0.001-0.004)	0.07 (0.06-0.12)
Chlif (330)	2005	8 obesos	0.136 ±0.003	

Abreviaturas: TTmus:índice tensión tiempo de la musculatura respiratoria; TTdi:índice tensión tiempo del diafragma

Por otra parte, nuestro trabajo muestra unos valores de TTmus que podían ser superponibles a la población general, para ser empleados como valores de referencia, o al menos orientativos, ya que incluye el grupo de individuos estudiados con este parámetro más amplio conocido hasta la fecha.

En el trabajo de Ramonatxo, debido a la alta correlación del TTmus con el TTdi, se describe un rango de valores críticos por encima de los cuales aparecería

fatiga muscular. Estas isopletras son para el TTmus de 0.27, 0.33 y 0.43 para todos los pacientes y de 0.16, 0.19 y 0.25 si tenemos en cuenta sólo los pacientes control; que equivaldrían a las isopletras de fatiga muscular de 0.12, 0.15 y 0.20 para el TTdi descritas por Bellemare y Grassino.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo, con valores de TTmus medio de 0.09, sin cambios la noche previa a la PSG y la mañana después y sin cambios evolutivamente con el tratamiento con CPAP, en pacientes SAHS comparado con pacientes control, no estarían incluidos en el intervalo de fatiga muscular propuesto en el trabajo de Ramonatxo.

Como hemos desarrollado en la introducción, no existe en la literatura clara evidencia acerca de si existe o no fatiga muscular en el SAHS, ya que los escasos trabajos al respecto han mostrado resultados contradictorios. En el trabajo de Griggs y Chien sí concluyen que existe fatiga muscular en el SAHS (352,353), mientras que los trabajos de Cibella, Montserrat o Vincken no pudieron afirmarlo (367-8,370) y en el trabajo de Arán la CPAP tampoco indujo cambios o mejora en el TTdi (374).

Trabajos previos realizados con el TTdi sí habían observado en pacientes con SAHS aumentos del TTdi con cargas inspiratorias sucesivas a unos valores próximos al umbral de fatiga (337); y los trabajos de Kimoff y Montserrat (372,373) demostraron que el TTdi aumentaba significativamente desde el inicio al final de la noche. Ese hecho tampoco ha sido observado en nuestro trabajo donde no se han objetivado cambios en el TTmus entre la noche previa al estudio del sueño y la mañana después.

Según las variables que influyen en el cálculo para obtener el TTmus, variaciones en el cociente (PI/PIM) o (Ti/Ttot), podrían inducir cambios en los valores obtenidos del TTmus. Este hecho ha sido estudiado sobre todo en niños y en pacientes EPOC. El tiempo del ciclo de la respiración depende de la presión desarrollada por el diafragma. Dependiendo del cociente (Ti/Ttot) adoptado, existe un rango de presiones transdiafragmáticas máximas por encima de las cuales ocurre la fatiga respiratoria, tal y como se ha mostrado por medidas electromiográficas. Cuanto mayor sea el cociente (PI/PIM) menor será el cociente (Ti/Ttot) y la respiración comenzará por debajo de este límite de fatiga. En nuestro estudio no hemos obtenido diferencias entre valores de PIM o Ti/Ttot que pudieran influir en cambios en el TTmus.

En este sentido también se ha descrito un descenso en los valores de PIM con la edad, lo que puede causar unos mayores valores de TTmus, hecho que tampoco hemos objetivado en nuestro estudio, ya que el grupo de pacientes SAHS presenta mayor edad que el grupo control y no hemos observado menores valores de PIM.

Además de objetivar que no existe fatiga muscular respiratoria en pacientes con SAHS, el hecho de no obtener valores de TTmus dentro del rango de fatiga muscular podría tener varias interpretaciones.

Una posibilidad es que el sueño nocturno tenga un efecto reparador en los músculos respiratorios a pesar de la severidad del SAHS y que por eso, los músculos respiratorios sean resistentes o estén entrenados ante el aumento de cargas respiratorias durante la noche y a la hipoxia intermitente y a los *arousals* producidos durante los eventos respiratorios.

En pacientes con EPOC está descrito un efecto entrenamiento de la musculatura respiratoria al realizar esfuerzos inspiratorios repetidos para incrementar la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios, mediante programas de entrenamiento diurno.

En sujetos con SAHS, se ha equiparado este entrenamiento muscular diurno con los esfuerzos inspiratorios repetidos que se realizan durante la noche. Sin embargo, algunos estudios realizados en pacientes con SAHS han mostrado, en vez de una mejoría, un empeoramiento en la fuerza y resistencia muscular respiratoria. Esto se podría explicar porque el sueño normal produce una disminución del tono muscular esquelético que tendría un efecto reparador de la función diurna de la musculatura incluyendo la respiratoria. En cambio, en pacientes con SAHS en los que existe una privación o fragmentación de sueño, se perdería este efecto reparador de la musculatura respiratoria.

En este sentido, el trabajo de Arán y colaboradores comentado en la introducción obtuvo en pacientes con SAHS una disminución, no en la fuerza pero sí en la resistencia diurna de los músculos respiratorios, mediante un aumento del TTdi, siendo la aplicación de tratamiento con CPAP durante 2 meses capaz de restaurarla. La CPAP conseguiría crear un sueño reparador, reduciendo los esfuerzos musculares inspiratorios, mejorando la calidad del sueño y el subsiguiente reposo nocturno de los músculos respiratorios (364).

Los dos trabajos de Montserrat y colaboradores comentados también previamente que no sustentan el hallazgo de fatiga muscular en el SAHS durante la noche, irían en la misma línea. El progresivo descenso del umbral de respuesta o *arousal* al estímulo nervioso generado durante los esfuerzos inspiratorios en las apneas por los músculos respiratorios obligaría a que la actividad diafragmática se mantenga o que incluso se incremente durante la noche. Dicho de otra manera, si se desarrollara fatiga muscular respiratoria sería algo desastroso, ya que no se generaría el estímulo necesario para la finalización de la apnea (358,363).

Sin embargo, el hecho de que los músculos respiratorios sean capaces de mantener su función durante la noche no significa que conserven un comportamiento adecuado mecánico la mañana siguiente. El trabajo de Griggs mostró que una intensa actividad nocturna deteriora la contractilidad de la musculatura inspiratoria la mañana siguiente (352). A favor de esta teoría del entrenamiento o adaptación a la fatiga muscular de la musculatura respiratoria en pacientes con SAHS estarían todos aquellos trabajos en los que se objetiva un cambio de fibras musculares a fibras más resistentes, menos fatigables (354-356).

Uno de los posibles mecanismos implicados en esta protección frente a la fatiga muscular sería la inhibición del drive central neural de la bomba muscular respiratoria cuando se produce la obstrucción de la vía aérea. Además, la hipoxia sostenida deprime el procesamiento sensorial de las cargas resistivas respiratorias (400). En individuos normales es conocido que durante el sueño se produce un descenso de las respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia, debido a una reducción en la respuesta de los quimiorreceptores por el aumento de resistencia en la VAS. Este reflejo inhibitorio previene de la excesiva presión intratorácica negativa y protege probablemente a los músculos respiratorios de la fatiga (401).

En cuanto al efecto que la CPAP pueda tener sobre la fatiga muscular, en nuestro trabajo no hemos obtenido ninguna diferencia significativa en el TT<sub>mus</sub> entre los pacientes SAHS tratados con CPAP y los no tratados o controles. Tampoco hemos obtenido en el grupo de pacientes SAHS tratados con CPAP una mejoría en este parámetro. En este sentido, sólo el trabajo de Arán realizado en 12 pacientes con SAHS ha mostrado que la CPAP restaure la resistencia diurna de la musculatura respiratoria (374).

#### 4. Limitaciones potenciales

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones potenciales. La primera de ellas es el hecho de realizar una medida puntual por la noche y otra por la mañana, lo cual pudiera influir en los valores así obtenidos. Sin embargo, el hecho de estar realizadas las medidas por la misma persona en las mismas condiciones de calidad obviaría este problema. Un buen indicador de la calidad y exhaustividad de las medidas es el hecho de que no existan diferencias significativas entre la noche y la mañana. La monitorización continua en el laboratorio de sueño con medidas invasivas hubiera sido mucho más costosa, molesta para el paciente y difícilmente reproducible.

Otra limitación es que la medida de la PIM que es necesaria para el cálculo del TTmus es una medida voluntaria que requiere cooperación del paciente.

Una tercera limitación sería que el TTmus no fuera un buen índice para valorar la fatiga muscular. En este sentido, ya se ha comentado que nuestros valores se encuentran en el rango de las escasas referencias existentes en la literatura y que muestra una buena correlación con el TTdi, por lo que puede asumirse que estos valores son equivalentes.

Otra limitación sería el hecho de que las medidas no se realizan con el sujeto dormido, sino despierto, ya sea antes o después del sueño. En cambio, mediciones del índice invasivo TTdi, sí pueden realizarse con el sujeto dormido, ya que la medición de la presión esfágica y gástrica lo permite.

En nuestro trabajo el grupo control estaba formado por un menor número de individuos que la muestra de pacientes con SAHS analizada, siendo más joven y con distintas características antropométricas. Consideramos que esta limitación queda obviada ya que los valores obtenidos en el grupo control son prácticamente idénticos a los del grupo de estudio, por lo que estaríamos hablando de verdaderos valores de normalidad, tal y como hemos comentado anteriormente.

Por el contrario, consideramos que nuestro estudio presenta fortalezas precisamente por la homogeneidad de los valores obtenidos tanto en pacientes con SAHS como en pacientes control, la reproductibilidad de los mismos y el hecho de encontrarse en los rangos encontrados en la literatura. Por otra parte, los valores clásicos de función pulmonar están asimismo en el rango de los hallazgos publicados, mucho más conocidos, en la línea de los que se obtienen en la obesidad y el SAHS, con mayor o menor componente restrictivo.

## 5. Integración/resumen de toda la discusión

En cuanto al primer objetivo primario planteado en nuestro estudio acerca de la función pulmonar en pacientes SAHS frente a un grupo control antes y después del sueño y de forma evolutiva tras el tratamiento con CPAP, no hemos observado cambios en la función pulmonar de la noche a la mañana en pacientes con SAHS. No conocemos series tan amplias como la nuestra que hayan realizado exploración funcional completa a pacientes con SAHS y de forma evolutiva. Aunque en individuos normales se han señalado cambios mínimos en la función pulmonar en la FVC y FEV1 de la mañana a la tarde como expresión de los cambios en el ritmo circadiano, probablemente estos cambios no sean biológicamente significativos.

En cuanto a la hipótesis principal de nuestro trabajo, de que los episodios repetitivos de obstrucción de la VAS producen un aumento de las cargas resistivas inspiratorias y que éstas, junto con la hipoxemia pudieran causar fatiga muscular inspiratoria en pacientes con SAHS, no ha podido ser demostrada debido a que los valores obtenidos de TTmus se encuentran dentro de la normalidad.

Respecto a que la pérdida de sueño o el sueño no reparador podría también influir en la resistencia muscular inspiratoria, pudiendo ser todo ello restaurado mediante un sueño reparador o incluso mediante el tratamiento con CPAP, tampoco ha podido ser demostrado en nuestro trabajo, habida cuenta de que no hemos obtenido cambios en los valores de TTmus en pacientes SAHS tratados con CPAP.

Consideramos que nuestro trabajo amplía el campo de investigación en pacientes con SAHS en lo referente a la patogenia de la fatiga muscular en esta enfermedad y su influencia sobre la vía aérea superior y sus repercusiones sobre la mecánica respiratoria.



## **VII. CONCLUSIONES**

- La función pulmonar (curva flujo volumen, curva volumen tiempo y volúmenes pulmonares) de los pacientes con SAHS se encuentra dentro de la normalidad, con una tendencia a la restricción en el contexto de obesidad asociada
- La difusión pulmonar en pacientes con SAHS se encuentra dentro de la normalidad, aun corregida a volumen alveolar
- La función muscular en pacientes con SAHS, incluyendo presiones respiratorias máximas, patrón ventilatorio y orden ventilatoria central, se encuentra dentro de la normalidad
- Los pacientes SAHS comparados con controles presentan un patrón respiratorio en reposo caracterizado por un aumento en el  $V_E$  debido al aumento en el  $V_T$ , indicativo de una cierta hiperestimulación central.
- El índice tensión tiempo no invasivo de la musculatura respiratoria (TTmus) en pacientes con SAHS se encuentra en el rango de la normalidad, no pudiendo demostrar que exista fatiga muscular respiratoria estimada por este índice, siendo sus valores medios de 0.09
- A lo largo de la noche, no se apreciaron cambios en la función pulmonar, tanto en los volúmenes y capacidades, como en la difusión pulmonar y el patrón ventilatorio, incluyendo la orden ventilatoria central
- A lo largo de la noche, no se apreciaron cambios en la función de la musculatura respiratoria estimada mediante métodos no invasivos en pacientes con SAHS
- El tratamiento con CPAP a lo largo de 6 meses, aunque induce algunos cambios en el patrón ventilatorio, como el aumento de la  $V_E$ , no produce cambios reseñables en la función muscular medida mediante las presiones respiratorias máximas, ni tampoco en el *drive* central medido por la presión de oclusión en boca
- El tratamiento con CPAP a lo largo de 6 meses no parece inducir cambios en la función global de la musculatura inspiratoria



## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Paniagua J, Iznola MC. Características generales del sueño normal en el hombre. En: Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015: 17-26.
2. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for the sleep stages of human subjects. Washington, DC:U.S. Government Printing Office 204, 1968.
3. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. 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.
4. Patil SP. What every clinician should know about polysomnography. Respiratory Care 2010;55: 1179-1195.
5. Terán Santos J. Atlas de Trastornos Respiratorios del sueño (conceptos básicos) Barcelona: Talleres gráficos Vigor, S.A.; 1999.
6. La guía del sueño para técnicos. Aspectos prácticos sobre el diagnóstico del sueño. Philips Respironics; 2010.
7. Ruiz Elena PA, Ortega-Albás JJ, Díaz Gómez JR. Interpretación de la polisomnografía y los eventos de sueño en adultos. En: Terminología y reglas técnicas. Barcelona: Idemm-Farma;2013.
8. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV and Tangredi MM for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, versión 2.0. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org), Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.
9. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, et al. The visual scoring of sleep in adults. J Clin Sleep Med 2007;3:121-31.
10. Morell M. Neuroanatomy and neurobiology of sleep. En: Simonds AK, de Backer W. ERS handbook. Ed European Respiratory Society. Respiratory Sleep Medicine 2012:1-5.
11. Šušmáková K. Human Sleep and Sleep EEG. Measurement science Review 2004;4:59-74.

12. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbances, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997;20:267-277.
13. Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep* 1998;21:361-367.
14. De Andrés I. Mecanismos neurobiológicos de los estados del ciclo vigilia-sueño. En: Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015:62-75.
15. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-1263.
16. Horner RL. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;164:179-196.
17. McGinty D, Szymusiak R. The sleep-wake switch: a neuronal alarm clock. *Nat Med*;6:510-511.
18. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci* 1998;18:4705-4721.
19. Reinoso-Suarez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med Rev* 2001;5:63-77.
20. España RA, Scammell T. Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. *Sleep* 2011;34: 845-858.
21. Smith JC, Ellenberg HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 1991 Nov 1;254:726-9.
22. Nattie EE. Central chemosensitivity, sleep, and wakefulness. *Respir Physiol*. 2001 Dec;129:257-68.
23. Milic-Emili J. Recent advantages in clinical assessment of control of breathing. *Lung* 1982;160:1-17.
24. García-Río F. Control de la respiración. *Arch Bronconeumol* 2004;40:14-20.

25. Mayos M, Fortuna AM. Mecanismos reguladores y cambios de la respiración durante el sueño. En: Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015:140-147.
26. Stradling JR, Chadwick GA, Frew AJ. Changes in ventilation and its components in normal subject during sleep. *Thorax* 1985;40:364-70.
27. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37:840-4.
28. Douglas NJ. Respiratory physiology: control of ventilation. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;p:224-31.
29. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol* 2013;4:1-11.
30. Busek P, Vanková J, Opavsky J, Salinger J, Nevsímalová S. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep. *Physiol Res* 2005;54:369-76.
31. Iellamo F, Placidi F, Marciani MG, Romigi A, Tombini M, Aquilani S. Baroreflex Buffering of Sympathetic Activation. *Hypertension* 2004;43:814-19.
32. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002;15:111-8.
33. Cardinali DP. El sistema endocrino y el sueño. En: Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015:162-168.
34. Barriga C. Sueño y sistema inmunitario. En: Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015:155-161.
35. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005;27:189-200.
36. Bonmatí MA. Temperatura y sueño. En: Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015:169-174.
37. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-485.
38. Block AJ, Boysen PG, Wyne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. *N Eng J Med* 1979;300:513-517.
39. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:895-898.

40. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-4.
41. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of Sleep Disorders breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-6.
42. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL 2005.
43. Durán-Cantolla J, González-Mangado N. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41: 51-67.
44. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrere A, Corral J, et al. Normativa SEPAR Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143-56.
45. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24:96-105.
46. Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-1836.
47. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-380.
48. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, and the Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999;340:847-851.
49. Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí A. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.
50. He J, Kriger MH, Zorick FJ, Conway W. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988;94:9-14.
51. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway

- pressure for midl sleep apnea/hypopnea syndrome. *AM J Respir Crit Care Med* 1999;159:461-467.
52. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Crit Care Med* 1994;150:1738-1745.
  53. Phillipson EA. Sleep apnea. A major public health problem. *New Eng J Med* 1993;328:1271-1273
  54. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measure- ment techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667–89.
  55. 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;163:685–9.
  56. Epstein LJ, Kristo D, Strollo Jr PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263–76.
  57. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders*. 3rd Edn. Westcherter, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
  58. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev*. 2013;22:333-52.
  59. Sánchez de la Torre M, Campos Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1:61-72.
  60. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919-31.
  61. Marín JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307:2169-76.
  62. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:1159-64.

63. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37:119-28.
64. Martínez García MA, Gómez Aldaraví R, Soler Cataluña JJ, Martínez TG, Bernácer Alpera B, Román Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:951-7.
65. Martínez García MA, Capote F, Campos Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2407-15.
66. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:718-26.
67. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:587-96.
68. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352-60.
69. Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:539-46.
70. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1101-6.
71. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001;119:1827-35.
72. Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*. 1980;61:626-33.

73. D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, Bacchelli S, Cristina E, Magnani B, et al. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *BMJ*. 1990;300:1557-8.
74. Bhattacharyya N. Sleep and health implications of snoring: A populational analysis. *Laryngoscope*. 2015;125:2413-6.
75. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med*. 1996;101:251-6.
76. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352-60.
77. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352:1206-14.
78. Glantz H, Thunström E, Herlitz J, Cederin B, Nasic S, Ejdebäck J, et al. Occurrence and predictors of obstructive sleep apnea in a revascularized coronary artery disease cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:350-6.
79. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:81-6.
80. Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1910-3.
81. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.
82. Capodanno D, Milazzo G, Cumbo M, Marchese A, Salemi A, Quartarone L, et al. Positive airway pressure in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15:402-6.
83. Valentina A, Rossi, John R, Stradling, Malcolm Kohler. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* 2013; 41:1439-1451.

84. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clementy J, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007;115:1703-1709.
85. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest*. 2004;125:879-85.
86. Shamsuzzaman AS, Somers VK, Knilans TK, Ackerman MJ, Wang Y, Amin RS. Obstructive sleep apnea in patients with congenital long QT syndrome: implications for increased risk of sudden cardiac death. *Sleep* 2015;38:1113-9.
87. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011;108:47-51.
88. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60:781-5.
89. Redline S, Yenkyan G, Gottlieb D, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Incident Stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269-77.
90. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985;2:1325-6.
91. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of Sleep-disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *Am J Respi Crit Care Med* 2005;172:1447-51.
92. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:131-7.
93. Yaggi HK, Concato J, Kernan W, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-41.
94. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352:1206-14.
95. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respi Crit Care Med* 2000;161:375-80.

96. Ryan C, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke*. 2011;42:1062-7.
97. Parra O, Sánchez-Armengol A, Capote F, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res* 2015;24:47-53.
98. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ, Ejarque Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Reduces Mortality in Patients with Ischemic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. A 5-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:36-41.
99. Martínez García MA, Campos Rodriguez F, Soler Cataluña JJ, Catalán Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2012;39:906-12.
100. Ye L, Pien G, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnea: a cluster analysis. *Eur Respir J* 2014;44:1600-1607.
101. Levy P, Pepin JL, Malauzat D, Emeriau JP, Léger JM. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep* 1996;19:Suppl. 3, 29-38.
102. Lavie L, Lavie P. Coronary collateral circulation in sleep apnea: A cardioprotective mechanism? *Chest* 2010;137:511-512.
103. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Montserrat JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med* 2009;10:104-111.
104. Martínez-García MA, Chiner E, Hernández L, Cortés JP, Catalán P, Ponce S, et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2015;46:142-151.
105. Mc Millan A, Bratton DJ, Faria R, Laskawiec-Szkonter M, Griffin S, Davies RJ, et al. CPAP in older people with obstructive sleep apnea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicenter, randomized trial. *Lancet Resp Med* 2014;2:804-812.

106. Tavares e Castro A, Duarte JC, Cravo J, Freitas S, Matos MJ. Obstructive sleep apnea in women: Prevalence, risk factors and relation to menopausal status. *Rev Port Pneumol* 2014;20:342-343.
107. Won C, Guilleminault C. Gender differences in sleep disordered breathing: implications for therapy. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:221-231.
108. Pedrosa RP, Barros IM, Drager LF, Bittencourt MS, Medeiros AK, Carvalho LL, et al. OSA is common and independently associated with hypertension and increased arterial stiffness in consecutive perimenopausal women. *Chest* 2014;146:66-72.
109. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-1192.
110. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA; Reyes-Nuñez N, Caballero-Martínez I, Catalán-Serra P, Almeida-González CV. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1544-1550.
111. Campos-Rodríguez F, Queipo-Corona C, Carmona-Bernal C, Jurado-Gamez B, Cordero-Guevara J, Reyes-Nuñez N, et al. 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;194:1286-1294.
112. Campos-Rodríguez F. Women and pregnancy. En: Tobías Welte, Ferran Barbé y Jean Louis Pépin. *ERS Monography Obstructive Sleep Apnoea*:2015;66-89.
113. Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Cancer and OSA: Current Evidence From Human Studies. *Chest* 2016;150:451-63.
114. Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, Almendros I, Farré R. Relationship Between Sleep Apnea and Cancer. *Arch Bronconeumol* 2015;51:456-61.
115. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep Apnea and Cancer: Analysis of a Nationwide Population Sample. *Sleep* 2016;39(8):1493-500.
116. Martínez-García MÁ, Martorell-Calatayud A, Nagore E, Valero I, Selma MJ, Chiner E, et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J* 2014;43:1661-8.

117. Schindler A, Mozzanica F, Sonzini G, Plebani D, Urbani E, Pecis M, et al. Oropharyngeal Dysphagia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Dysphagia*. 2014; 29:44–51.
118. Lindam A, Kendall BJ, Thrift AP, Macdonald GA, O'Brien S, Lagergren J, et al. Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study. *PLoS One*. 2015; 10:e0129836 doi: 10.1371/journal.pone.0129836 PMID: 26090820
119. Chiner E, Llombart M, Valls J, Pastor E, Sancho-Chust JN, Andreu AL, et al. Association between Obstructive Sleep Apnea and Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One*. 2016 Apr 6;11(4):e0152749. doi: 10.1371/journal.pone.0152749. eCollection 2016
120. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931-8.
121. Boudewyns A, Punjabi N, Van de Heyning PH, De Backer WA, O'Donnell CP, Schneider H, et al. Abbreviated method for assessing upper airway function in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:1031-41.
122. Longobardo GS, Evangelisti CJ, Cherniack NS. Analysis of the interplay between neurochemical control of respiration and upper airway mechanics producing upper airway obstruction during sleep in humans. *Exp Physiol* 2007;93:271-87.
123. McNicholas WT. Implications of pathophysiology for management of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1998;53:5,524-9.
124. Almendros I, Acerbi I, Puig F, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Upper-airway inflammation triggered by vibration in a rat model of snoring. *Sleep* 2007;30:225-7.
125. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010;121: 1598-605.
126. Kirkness JP, Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Wheatley JR, Amis TC, et al. Effect of surface tension of mucosal lining liquid on upper airway mechanics in anesthetized humans. *J Appl Physiol* 2003;95:357-63.

127. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:2020-7.
128. Fogel RB, Trinder J, White DP, Malhotra A, Raneri J, Schory K, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnea versus controls. *J Physiol* 2005;564:549-62.
129. Nguyen AT, Jobin V, Payne R, Beauregard J, Naor N, Kimoff RJ. Laryngeal and velopharyngeal sensory impairment in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2005;28:585-93.
130. Series F. Physiopathology of sleep respiratory obstruction anomalies. Experimental methods and practical applications. *Rev Mal Respir.* 2000;17 Suppl 3:S21-30.
131. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:996-1004
132. Flegal KM, Carroll MD; Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2008. *JAMA* 2000;303:235-241.
133. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2000;295:1549-1555.
134. Pischon T, Boeing H, Hoffman K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20,
135. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen AM. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med.* 1991 Aug;230:125-9.
136. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
137. 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.

138. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea--clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev*. 2013 Oct;17:321-9.
139. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-95-
140. Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea in the elderly. A population-based study in the general population aged 71-100. *Eur Respir J* 2000;16 Suppl 31:S167.
141. Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
142. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, Castillo-Gómez J. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004;98:984-9.
143. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M, Patel SR, Fogel RB, Malhotra A, White DP. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2020–7.
144. Schwab J. Sex differences and sleep apnea. *Thorax* 1999;54:284-5.
145. Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Womens Health Gen Based Med* 2000;9:109-18.
146. Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med*. 2005;1:291-300.
147. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Esteline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1946-9.
148. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.
149. Durrence HH, Lichstein KL. The sleep of African Americans: a comparative review. *Behav Sleep Med* 2006;4:29-44.

150. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-9.
151. Ip MS, Lam B, Tang LC, 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 ;125:127-34.
152. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002;57:75-6.
153. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:536-42.
154. Trenchea M, Deleanu O, Suta M, Arghir OC. Smoking, snoring and obstructive sleep apnea. *Pneumologia*. 2013 ;62:52-5.
155. Hadar T, Yaniv E, Shvili Y, Koren R, Shvero J. Histopathological changes of the nasal mucosa induced by smoking. *Inhal Toxicol* 2009; 21: 1119-1122.
156. Hoffstein V. Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population. *Sleep* 2002; 25: 519-524.
157. Casasola GG, Álvarez-Sala JL, Marqués JA, Sánchez-Alarcos JM, Tashkin DP, Espinos D. Cigarette smoking behavior and respiratory alterations during sleep in a healthy population. *Sleep Breath* 2002;6: 19-24.
158. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 369-375.39. Zhang J, Liu Y, Shi J, Larson DF, Watson RR. Side-stream cigarette smoking induces dose-response in systemic inflammatory cytokine production and oxidative stress. *Exp Biol Med* 2002; 227: 823-829.
159. Lavie L, Lavie P. Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med* 2008; 9: 247-253.
160. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med*. 1991; 115:356-69.
161. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16:118-22.
162. Durán J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G, Zorrilla V, Tellechea B. Utilidad de un modelo de predicción clínica en el diagnóstico de pacientes con sospecha

- de síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol. 2001;37 Supl 1:24.
163. 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;163:685-9.
  164. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep a population based study in adults. Sleep. 2001;24:392-400.
  165. Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. Excessive daytime sleepiness associated with insufficient sleep. Sleep. 1983; 6:319-25.
  166. Puertas FJ, Seguret F, Dauvilliers Y, Carlander B, Billiard M. Reliability of Clinical impression in the differential diagnosis of disorders of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). Sleep. 2003;26 Suppl:A365.
  167. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:279-89.
  168. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. Chest. 1993;103:30-6.
  169. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. Arch Bronconeumol. 1999;35: 422-7.
  170. Izquierdo-Vicario Y, Ramos-Platon MJ, Conesa-Peraleja D, Lozano-Parra AB, Espinar-Sierra J. Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. Sleep. 1997;20:676-7.
  171. Roehrs T, Roth T. Multiple Sleep Latency Test: technical aspects and normal values. J Clin Neurophysiol. 1992;9:63-7.
  172. The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. The standards of practise Committee of the American Sleep Disorders Association. Sleep. 1992;15:268-76.
  173. Doghramji K, Mitler M, Sangal R, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1997;103:554- 62.
  174. Priest B, Brichard C, Aubert G, Liistro G, Rodenstein DO. Microsleep during a simplified maintenance of wakefulness test. A validation study of the OSLER test. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1517-9.

175. Hirskowitz M, De La Cueva L, Hernan JH. The multiple vigilance test. *Behav Res Meth Instr Comp.* 1993;25:272-5.
176. Dreher A, De Klemens C, Werner R, Baker F, Barthlen G, Rasp G. Correlation between otorhinolaryngologic evaluation and severity of obstructive sleep apnea syndrome in snorers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:95-8.
177. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:429-34.
178. Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2003 Feb;21:248-52.
179. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28:499–521.
180. Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 1935;81:597-598.
181. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 1953 Sep 4;118:273-4.
182. Berger RJ, Oswald I. Eye movements during active and passive dreams. *Science.* 1962 Aug 24;137:601.
183. Monroe LJ. Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *J Abnorm Psychol.* 1967 Jun;72:255-64.
184. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest.* 2003;124:1543–79.
185. Alonso Alvarez ML, Terán Santos J, Cordero Guevara J, González Martínez M, Rodríguez Pascual L, Viejo Bañuelos JL, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea síndrome: analysis of costs. *Arch Bronconeumol.* 2008 Jan;44:22-8.

186. Masa JF, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, et al. Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2011 Jul;66:567-73.
187. Hudgel D, Anderson WM, Boehlecke, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:737-47.
188. Centers for Medicare & Medicaid Services. Decision Memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA) (CAG-00093R2). March 13, 2008. Disponible en: <http://www.from2=viewdecisionmemo.asp&id=204&>), consultado el 10/02/2017.
189. Masa JF, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, et al. Therapeutic decision-making for sleep apnea and hypopnea syndrome using home respiratory polygraphy: a large multicentric study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Oct 15;184:964-71.
190. Terán Santos J. Acreditaciones en Neumología. Unidades de sueño. *Arch Bronconeumol* 2009;45:263-5.
191. Masa JF, Corral J, Gómez de Terreros J, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, et al. Significance of including a surrogate arousal for sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosis by respiratory polygraphy. *Sleep*. 2013 Feb 1;36:249-57.
192. 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;54:968-71.
193. Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:387-92.
194. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Egea C, Pedraza N, Rubio R, González C, et al. Validez de un sistema supersimplificado (ApneaLink™) para el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). Resultados preliminares. (Abstract). *Arch Bronconeumol*. 2009;45 suppl:248.

195. Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Intern Med J.* 2009;39:757-62.
196. Masa JF, Duran-Cantolla J, Capote F, Cabello M, Abad J, Garcia-Rio F, et al. Spanish Sleep Network. Efficacy of home single-channel nasal pressure for recommending continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea. *Sleep.* 2015 Jan 1;38:13-21.
197. Masa JF, Duran-Cantolla J, Capote F, Cabello M, Abad J, Garcia-Rio F, et al. Effectiveness of home single-channel nasal pressure for sleep apnea diagnosis. *Sleep.* 2014 Dec 1;37:1953-61.
198. Leiter JC, Hruth SL, Barlett D. The effect of sleep deprivation in activity of genioglossus muscle. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1242-5.
199. Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Gujawarty KS, Weiler SJ, Walsleben JA, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 1984;85:435-6.
200. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
201. Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R, Trolle Lagerros Y, Granath F, Rossner S, et al. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *BMJ* 2001;342:d3017.
202. Anandam A, Akinnusi M, Kufel T, Porhomayon J, El-Solh AA. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2013;17:227-234.
203. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:535-542.
204. Svenden M, Tonstad S. Orlistat after initial dietary/behavioural treatment: changes in body weight and dietary maintenance in subjects with sleep related breathing disorders. *Nutr J.* 2011;8:10-21.
205. Wetter D, Young T, Bidwall T, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep disorderer breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.

206. Scrina L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA. Increased severity of obstructive sleep apnea alter bedtime alcohol ingestion: diagnosis potencial and proponed mechanism of action. *Sleep* 1982;5:318-28.
207. Penzel T, Moller M, Becker HF, Knaack L, Peter JH. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep* 2001; 24:90-5.
208. Dolly FR, Block AJ. Effects of fluracepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982; 73:239-43.
209. 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.
210. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:156-77.
211. Virkkula P, Lehtonen H, Malmberg H. The effect of nasal obstruction on outcomes of uvulopalatopharyngoplasty. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;529:195-8.
212. MacKay S, Chan L. Surgical Approaches to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med* 2016;11:331-41.
213. Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, Landsberg R, Vaidyanathan K, Caldarelli D. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:71-4.
214. Verse T, Maurer JT, Pirsig W. Effect of nasal surgery on sleep-related breathing disorders. *Laryngoscope.* 2002;112:64-8.
215. Esteller E, Matión E, Segarra F, Sanz JJ, Ademà JM, Estivill E. Efectos adversos derivados del tratamiento con CPAP y su relación con la nariz. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55:17-22.
216. Chabolle F, Fleury B, Hagege E, Meyer B, Chouard CH. New analysis of the results of uvulo-palato-pharyngoplasty in sleep apnea syndromes. Apropos of 65 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990;107:167-73.
217. Fernández-Julián E, Ferrer F, Martínez P. Roquido y síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Tratamiento quirúrgico. En: Sociedad Española de

- Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015:478-486.
218. Boyd SB, Wallers AS, Waite P, Harding SM, Song Y. Long-term effectiveness and safety of maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2015;11:699-708
219. De Vito A, Carrasco M, Vanni A, Bosi M, Braghiroli A, Campanini A. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath*. 2014 Sep;18:453-65.
220. Soose RJ. Novel surgical Approaches for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* 2016;11:189-202.
221. Kezirian EJ, Goding GS Jr, Malhotra A, O'Donoghue FJ, Zammit G, Wheatley JR, et al. Hypoglossal nerve stimulation improves obstructive sleep apnea: 12-month outcomes. *J Sleep Res*. 2014;23:77-83.
222. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-5.
223. Mark H. Sanders, Josep M. Montserrat, Ramon Farre, Rachel J. Givelber. Positive Pressure Therapy A Perspective on Evidence-based Outcomes and Methods of Application. *Proc Am Thorac Soc* 2008: 5:161–172.
224. Pallero M, Ferre A, Lloberes P. Síndrome de apneas durante el sueño. Indicaciones del tratamiento con CPAP. Pasado, presente y futuro. En: Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015:431-438.
225. 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.
226. Miljeteig H, Hoffstein V. Determinants of continuous positive airway pressure level for treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993 Jun;147:1526-30.
227. Campos-Rodriguez F, Martinez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M, Barbe F; Spanish Sleep Network. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep Med*. 2016;17:1-6.

228. González M, Cabello M, León C, Queipo C, Montserrat JM. Tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea. Inicio y seguimiento. Efectos secundarios. En: Sociedad Española de Sueño. Tratado de Medicina del Sueño. Editorial Médica Panamericana 2015:445-453.
229. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Aparatos bucales para la apnea obstructiva del sueño. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons, Ltd.).
230. Vanderveken OM. The challenges of advancing the evidence for the long-term effectiveness of oral appliance therapy for sleep apnea. *Sleep Med.* 2016 Mar;19:128-30. doi: 10.1016/j.sleep.2015.08.011. Epub 2015 Aug 31.
231. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD003002.
232. Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, Buchanan PR, Wong KK, Crompton R. Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:824-31.
233. Gold AR, Schwartz AR, Bleecker ER, Smith PR. The effects of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:925-9.
234. Mehta V, Vasu TS, Phillips B. Obstructive Sleep Apnea and Oxygen therapy: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2013;9:271-279.
235. Bordier P, Orazio S, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Short-and long-term effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea in chronic heart failure. *Sleep Breath.* 2015 Mar;19:159-68.
236. Gottlieb D, Naresh M, Punjabi M, Mehra R, Patel S, Quan S, et al. CPAP versus Oxygen in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2014; 12: 2276-2285.
237. Berry RB; Kryger MH, Massie CA. A novel nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device for the treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011;34:479-485.
238. Braga CW, Chen Q, Burschtin OE, Rapoport DM, Ayappa I. Changes in lung volume and upper airway using MRI during application of nasal expiratory

- positive airway pressure in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2011;1400-1409.
239. Colrain IM, Black J, Siegel LC, Bogan RK, Becker PM, Farid-Moayer M, et al. A multicenter evaluation of oral pressure therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2013;14:830-7.
240. Rosenberg R, Roach JM, Scharf M, Amato DA. A pilot study evaluating acute use of eszopiclona in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2007;8:464-470.
241. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, Bart BA, Czarnecka D, Jastrzebski M, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:889-894.
242. Zhang XL, Ding N, Wang H, Augostini R, Yang B, Xu D. Transvenous phrenic nerve stimulation in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure: a safety and proof-of-concept study. *Chest* 2012;142:927-934.
243. Hoffstein V, Oliver Z. Pulmonary function and Sleep Apnea. *Sleep Breath* 2003;7:159-165.
244. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients *Arch Intern Med*. 1994;154:1705-11.
245. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:501-6.
246. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med*. 1990;112:828-32.
247. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108:206-11.
248. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827-33.
249. Saliman J, Benditt J, Flum D, Oelschlager B, Dellinger P, Goss C. Pulmonary function in the morbidly obese. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:632-639.
250. Littleton S. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012;17:43-49.
251. Ryan S, Crinion SJ, McNicholas WT. Obesity and sleep disordered breathing when two “bad guys” meet. *Q J Med* 2014;107:949-954.

252. Babb TG, Wyrick BL, Chase PJ, Delorey DS, Rodder SG, Feng MY, et al. Weight loss via diet and exercise improves exercise breathing mechanics in obese men. *Chest* 2011 Aug;140:454-60.
253. Mafort TT, Madeira E, Madeira M, Paniago E, Oliveira R, Carvalho LM, et al. Intra-gastric Balloon for the Treatment of Obesity: Evaluation of Pulmonary Function Over a 3-Month Period. *Lung* 2012;190:671-676.
254. Guimarães C, Martins MV, Moutinho Dos Santos J. Pulmonary function tests in obese people candidate to bariatric surgery. *Rev Port Pneumol.* 2012;18:115-9.
255. Tantucci C, Mehiri S, Duguet A, Similowski T, Arnulf I, Zelter M, et al. Application of negative expiratory pressure during expiration and activity of genioglossus in humans. *J Appl Physiol* 1998;84:1076-1082.
256. Liistro G, Veriter C, Dury M, Aubert G, Stanescu D. Expiratory flow-limitation in awake sleep-disordered breathing subjects. *Eur Respir J* 1999;14:185-190.
257. Verin E, Tardif C, Portier F, Similowski T, Pasquis P, Muir JF. Evidence for expiratory flow limitation of extrathoracic origin in patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 2002;57:423-428.
258. Van Meerhaeghe A, Delpire P, Stenuit P, Kerkhofs M. Operating characteristics of the negative expiratory pressure technique in predicting obstructive sleep apnea syndrome in snoring patients. *Thorax* 2004;59:883-888.
259. Insalaco G, Romano S, Marrone O, Salvaggio A, Bonsignore G. A New method of Negative Expiratory Pressure Test Analysis Detecting Upper Airway Flow Limitation To Reveal Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2005;128:2159-2165.
260. Baydur A, Vigen C, Chen Z. Expiratory Flow Limitation in Obstructive Sleep Apnea and COPD: A Quantitative Method to Detect Pattern Differences Using the Negative Expiratory Pressure Technique. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2012;6: 111-120.
261. Sanders MH, Martin RJ, Pennock BE, Rogers RM. The detection of sleep apnea in the awake patient: the "saw-tooth" sign. *JAMA* 1981;245:2414-2418.
262. Haponik EF, Bleecker ER, Allen RP, Smith PL, Kaplan J. Abnormal inspiratory flow-volume curves in patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:571-574.

263. Katz I, Zamel N, Slutsky AS, Rebeck AS, Hoffstein V. An evaluation of flow volume curves as a screening test for obstructive sleep apnea. *Chest* 1990;98:337-339.
264. Zerah-Lancner F, Lofaso F, Coste A, Ricolfi F, Goldenberg F, Harf A. Pulmonary function in obese snorers with or without sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:522-527.
265. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993;103:1325-1329.
266. Stauffer JL, White DP, Zwillich CW. Pulmonary function in obstructive sleep apnea: relationship to pharyngeal resistance and cross-sectional area. *Chest* 1990;97:302-307.
267. Hoffstein V, Wright S, Zamel N. Flow volume curves in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:957-960.
268. Chaouat A, Weitzenlum E, Krieger J, Sforza E, Hammad H, Oswald M, et al. Prognostic value of lung function and pulmonary hemodynamics in OSA patients treated with CPAP. *Eur Respir J* 1999;13:1091-1096.
269. De Miguel J, Cabello J, Sánchez-Alarcos JMF, Álvarez-Sala JL. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breath* 2002;6:3-10.
270. O'Donnell D, Deesomchok A, Lam Y, Guenette J, Amornputtisathaporn N, Forkert L, et al. Effects of BMI on Static Lung Volume in Patients With Airway Obstruction. *Chest* 2011;140:461-468.
271. Collard P, Wilputte JV, Aubert G, Rodenstein D, Frans A. The Single-Breath Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *Chest* 1996; 110:1189-93.
272. Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, Redline S, Strohl KP. Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest* 1994; 106:787-91.
273. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique; 1995 updated. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2185-2198.
274. Saydan G, Beth K, Decker P, Cowl C, Scanlon P. Clinical Significance of Elevated Diffusing Capacity. *Chest* 2004;125:446-452.

275. Andreu AL, Chiner E, Pastor E, Llombart M, Gómez-Merino E, Signes-Costa J, et al. ¿Puede la CPAP modificar la difusión pulmonar en pacientes con SAOS? *Arch Bronconeumol* 2005;41(Espec Congr):57.
276. Zavorsky G, Kim D, Sylvestre J, Christou N. Alveolar-Membrane Diffusing Capacity Improves in the Morbidly Obese after Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2008;18:256-263.
277. Pekkarinen E, Vanninen E, Länsimies E, Kokkarinen J, Timonen L. Relation between body composition, abdominal obesity, and lung function. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:83-88.
278. Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest* 1995;107:1298-1302.
279. Mohamed EI, Maiolo C, Iacopino L, Pepe M, Di Daniele N, De Lorenzo A. The impact of body-weight components on forced spirometry in healthy Italians. *Lung* 2002;180:149-159.
280. Orozco-Levi M, Gea J. Músculos respiratorios: biología y fisiología. Capítulo 5. En: Casan P, García-Río F, Gea J. *Fisiología y Biología respiratoria*. SEPAR. Madrid:Ergon;2007. p.41-60.
281. NHLBI Workshop summary. Respiratory Muscle Fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:474-480.
282. Gea J, Barreiro E, Orozco-Levi M. Skeletal muscle adaptation to disease states. In: *Skeletal Muscle Plasticity in Health and Disease: From Genes to Whole Muscle*. Bottinelli R, Reggiani C (Eds). Springer. Doordrecht, The Netherlands, 315-360 (2006).
283. Gea J, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Respiratory diseases and muscle function. *Expert Rev Respir Med* 2012;6:75-90.
284. Gáldiz JB. Función de los músculos respiratorios en la EPOC. *Arch de Bronconeumol* 2000;36:275-285.
285. Celli B. Clinical and Physiologic Evaluation of Respiratory Muscle Function. *Clinics in Chest Medicine* 1989;10:199-214.
286. Flaminiano L, Celli B. Respiratory Muscle Testing. *Clinics in Chest Medicine*. 2001;22:661-667
287. Derenne JP, Macklem PT, Roussos CH. The respiratory muscles. Mechanics, control and pathophysiology. Part 3. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:581-601.

288. Edwards RHT: Human muscle function and fatigue. In Porter R, Whelan J (eds): Human Muscle Fatigue: Physiological Mechanisms. London, Pitman Medical (Ciba Foundation Symposium 82), 1981, pp 1-8.
289. Sauleda J. Músculos respiratorios. Bases fisiológicas y fisiopatológicas. En: Pino García JM, García Ríó F, editores. Estudio de la función respiratoria. Edita Sanitaria 2000, pp 33-48.
290. Sieck G, DeTroyer A, Sampson M, Sugrass S, Macklem PT. Action of costal and crural parts of diaphragm in dogs. *J Appl Physiol* 1987;53:30-39.
291. Levine S, Kaiset L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997;337:1799-1806.
292. Man W, Polkey MI. Evaluación de la fuerza muscular respiratoria. Capítulo 5. En: Pino García JM, García Ríó F, editores. Estudio de la función respiratoria. Edita Sanitaria 2000, pp 101-120.
293. Sharp JT. The chest wall and respiratory muscles in airflow limitation. In Roussos C, Macklem PT (eds): *The Thorax* New York, Marcel-Dekker, 1985:1155-1194.
294. García Pachón E. Paradoxical movement of the lateral rib margin (Hoover sign) for detecting obstructive airway disease. *Chest*. 2002 Aug;122:651-5.
295. Houston JG, Angus RM, Cowan MD, McMillan NC, Thomson NC. Ultrasound assessment of normal hemidiaaphragmatic movement: Relation to inspiratory volume. *Thorax* 1994;49:500-503.
296. Lechtzin N, Wiewer CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002;121:436-42.
297. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;103:641-650.
298. Cook CD, Mead J, Orzalesi MM. Static volume pressure characteristics of the respiratory system during maximal efforts. *J Appl Physiol* 1964;19:1016-1022.
299. Morales P, Sanchis J, Cordero PJ, Dies JL. Maximum static respiratory pressures in adults. The reference values for a Mediterranean Caucasian population. *Arch Bronconeumol* 1997;33:213-9.

300. Koulouris N, Mulvey DA, Laroche CM, Green M, Moxham J. Comparison of two different mouthpieces for the measurement of Pimax and Pemax in normal and weak subjects. *Eur Respir J* 1988;1:863-7.
301. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressure in Caucasian adults and children. *Thorax* 1984;39:535-8.
302. Pedrozo MD, Trevisan MD, Moraes EZC. Respiratory muscular function of adolescents with overweight/obesity degree I and healthy. *Fisioter Mov* 2007;137-141.
303. Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. The value of sniff oesophageal pressures in the assessment of global inspiratory muscle strength. *Am rev respir Dis* 1988;138:598-603.
304. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressures in healthy subjects. *Thorax* 1995;50:371-375.
305. Hughes PD, Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Moxham J, Green M. Measurement of sniff nasal and diaphragm twitch mouth pressure in patients. *Thorax* 1998;53:96-100.
306. Nava S, Ambrosino N, Crotti P, Fracchia C, Rampulla C. Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. *Thorax* 1993;48:702-707.
307. Martínez-Llorens J, Ausín P, Roig A, Balañá A, Admetlló M, Muñoz L, et al. Presión inspiratoria nasal: ¿una alternativa para la evaluación de la fuerza muscular inspiratoria? *Arch Bronconeumol* 2011;47:169-175.
308. Héritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A non-invasive assessment of inspiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1678-1683.
309. Carratù P, Cassano A, Gadaleta F, Tedone M, Dongiovanni FF, Resta O. Association between low sniff nasal-inspiratory pressure (SNIP) and sleep disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis: Preliminary results. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2011;12: 458-463.
310. DeTroyer A, Estenne M. Limitations of measurement of transdiaphragmatic pressure in detecting diaphragmatic weakness. *Thorax* 1981;36:169-174.

311. Grassino A, Gea J. Evaluación de la resistencia y fatiga de los músculos inspiratorios. En: Pino García JM, García Río F, editores. Estudio de la función respiratoria. Edita Sanitaria 2000, pp122-133.
312. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982;53:1190-1195.
313. Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983;55:8-15.
314. Bellemare F, Wight D, Lavigne CM, Grassino A. Effect of tension and timing of contraction on the blood flow of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1983;54:1597-1606.
315. Fitting JW, Bradley TD, Easton PA, Lincoln MJ, Goldman MD, Grassino A. Dissociation between diaphragmatic and rib cage muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1988;64:959-965.
316. Ramonatxo M, Boulard P, Préfaut C. Validation of a noninvasive tension-time index of inspiratory muscles. *J Appl Physiol* 1995;78:646-653.
317. Martinez FJ, Couser JI, Celli BR. Factors influencing ventilatory muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Aug;142:276-82.
318. Gaultier C, Boulé M, Tournier G, Girard F. Inspiratory Force Reserve of the Respiratory Muscles in Children with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:811-815.
319. Gaultier C. Editorial. Tension-time Index of Inspiratory Muscles in children. *Pediatric Pulmonology* 1997;23:327-329.
320. Hayot M, Guillaumont S, Ramonatxo M, Voisin M, Préfaut C. Determinants of the Tension-Time Index of Inspiratory Muscles in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:336-343.
321. Hann A, Ankermann T, Claass A, Mann M, Lindermann H, Neubauer BA. Non-Invasive Tension time Index in Relation to Severity of Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:973-981.
322. Mulreany L, Weiner D, McDonough JM, Panitch HB, Allen JL. Noninvasive measurement of the tension-time index in children with neuromuscular disease. *J Appl Physiol* 2003;95:931-937.

323. Harikumar G, Egberongbe Y, Nadel S, Wheatley E, Moxham J, Greenough A, et al. Tension-Time Index as a Predictor of Extubation Outcome in Ventilated Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:982-988.
324. Currie A, Patel DS, Rafferty GF, Greenough A. Prediction of extubation outcome in infants using the tension time. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:265-69.
325. Capdevila X, Perrigault PF, Ramonatxo M, Roustan JP, Peray P, d'Athis F, et al. Changes in breathing pattern and respiratory muscle performance parameters during difficult weaning. *Crit Care Med* 1988;26:79-87.
326. González C, Ferris G, Díaz J, Fontana I, Núñez J, Marín J. Kyphoscoliotic ventilatory insufficiency. Effects of long-term intermittent Positive-Pressure. *Chest* 2003;124:857-862.
327. Wilson SH, Cooke NT, Moxham J, Spiro SG. Sternomastoid muscle function and fatigue in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984 Mar;129:460-4.
328. González C, Servera E, Celli B, Díaz J, Marín J. A simple non invasive pressure-time index at the mouth to measure respiratory load during acute exacerbation of COPD A comparison with normal volunteers. *Respir Med* 2003;97:415-420.
329. Vibarel N, Hayot M, Pellenc M, Corret JL, Ramonatxo M, Daurest JP, et al. Non-invasive assessment of inspiratory muscle performance during exercise in chronic heart failure. *Eur Hearth J* 1998;19:766-773.
330. Chlif M, Keochkerian D, Mourlhon C, Choquet D, Ahmaidi S. Noninvasive assessment of the tension-time index of inspiratory muscles at rest in obese male subjects. *International Journal of Obesity* 2005;29:1478-1483.
331. Hayot M, Ramonatxo M, Matecki S, Milic-Emili J, Prefaut C. Noninvasive assessment of inspiratory muscle function during exercise. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Dec;162:2201-7.
332. Zocchi L, Fitting JW, Majani U, Fracchia C, Rampulla C, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human rib cage muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Apr;147:857-64.
333. Anholm JD, Stray-Gundersen J, Ramanathan M, Johnson RL Jr. Sustained maximal ventilation after endurance in athletes. *J Appl Physiol* 1989;67:1759-1763.

334. Celli B, Grassino A. Respiratory muscles: Functional evaluation. *Semin Respir Crit Care Med* 1998;19:367-381.
335. Nickerson B, Keens T. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. *J Appl Physiol* 1982;52:768-772.
336. McKenzie DK, Gandevia SC. Strength and endurance of inspiratory, expiratory and limb muscles in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1999;142:474-480.
337. Vinken W, Guilleminault. Onset of diaphragmatic fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1985;135:372-377.
338. De Vito E, Grassino A. Respiratory muscle failure. Rationale for diagnostic tests: In *The Thorax*. Roussos (eds), Marcel Dekker 1996, pp 1857-1880.
339. Martínez-Llorens J, Coronell C, Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Espadaler J, Gáldiz JB, et al. Fuerza máxima del diafragma en la EPOC: estimulación magnética cervical frente a la clásica maniobra de inhalación forzada. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:509-15.
340. Whitelaw AW, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993;74:1475-1483.
341. Burki NK. Breathlessness and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstruction of the airways. *Chest* 1979;76:527-531.
342. Muñoz A, Chiner E, Signes-Costa J, Pastor E, Lombart M, Gómez-Merino E, et al. Valor de referencia de la presión de oclusión en la población mediterránea. *Arch Bronconeumol* 2005;41(Espec Congr):106.
343. Mellies U, Stehling F, Dohna-Schawake C. Normal values for inspiratory muscle function in children. *Physiol Meas* 2014;35:1975-81.
344. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 1977;297:92-97, 138-143, 194-201.
345. Caruana Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 200;117:205-225.
346. Benlloch E, Cordero P, Morales P, Soler JJ, Macian V. Ventilatory Pattern at Rest and response to Hypercapnic Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration* 1995;62:4-9
347. Lloyd BB, Cunningham DJC. A quantitative approach to the regulation of human respiration. En *Cunningham DJC, Lloyd BB (eds). The regulation of human respiration*. Oxford, Blackwell 1963. p-331-349.

348. Read DJC. A clinical method for assessing the ventilator response to carbon dioxide. *Austral Ann Med* 1966;16:20-32.
349. Rebuck AS, Campbell EJM. A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:345-350.
350. Petrof BJ, Pack AI, Kelly AM, Eby J, Hendricks JC. Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea. *J Appl Physiol* 1994;76:1746-1752.
351. Carrera M, Barbé F, Sauleda J, Tomás M, Gómez C, Agustí AG. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1960-1966.
352. Griggs GA, Findley LJ, Suratt PM, Esau SA, Wilhoit SC, Rochester DF. Prolonged relaxation rate of inspiratory muscles in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:706-710.
353. Chien MY, Wu YT, Lee PL, Chang YJ, Yang PC. Inspiratory muscle dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnea. *Eur Respir* 2010; 35: 373-380.
354. Barreiro E, Nowinski A, Gea J, Sliwinski P. Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;62:1095-1101.
355. Wåhlin-Larsson B, Kadi F, Ulfberg J, Piehl Aulin K. Skeletal muscle morphology and aerobic capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration* 2008;76:21-27.
356. Smith BK, Martin AD, Vanderborne K, Darragh BD. Davenport 2012. Chronic intrinsic transient tracheal occlusion elicits diaphragmatic muscle fiber remodeling in conscious rodents. *PloS One* 7, e49264.
357. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixera CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *Clin Invest* 1997;99:106-109.
358. Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol* 2000;119:189-197.
359. O'Halloran KD, McGuire M, O'Hare T, Bradford A. Chronic Intermittent Asphyxia Impairs Rat Upper Airway Muscle Responses to Acute Hypoxia and Asphyxia. *Chest* 2002;122:269-275.

360. McGuire M, MacDermott M, Bradford A. Effects of Chronic Intermittent Asphyxia on Rat Diaphragm and Limb Muscle Contractility. *CHEST* 2003;123:875-881.
361. Farkas GA, Mc Cormick KM, Gosselin LE. Episodic hypoxia exacerbates respiratory muscle dysfunction in DMD (mdx) mice. *Muscle Nerve* 2007;36:708-710.
362. Clanton T, Wright V, Reiser P, Klawitter PF, Prabhakar NR. Physiological and Genomic Consequences of intermittent Hypoxia Selected Contribution: Improved anoxic tolerance in rat diaphragm following intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001;90:2508-2513.
363. Pae EK, Wu J, Nguyen D, Monti R, Harper RM. Geniohyoid muscle properties and myosin heavy chain composition are altered after short-term intermittent hypoxic exposure. *J Appl Physiol* 2005;98:889-894.
364. Shortt C, Fredsted A, Bradford A, O'Halloran K. Diaphragm Muscle remodeling in a Rat Model of Chronic Intermittent Hypoxia. *J of Histochemistry and Cytochemistry* 2013;61:487-499.
365. Shortt C, Fredsted A, Chow HB, Williams R, Skelly R, Edge D, et al. Reactive oxygen species mediated diaphragm fatigue in a rat model of chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol* 2014;99:688-700.
366. Nisbet RE, Graves AS, Kleinhenz DJ, Rupnow HL, Reed AL, Fan TH, et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;40:601-609.
367. Cibella F, Cuttitta G, Romano S, Bellia V, Bonsignore G. Evaluation of diaphragmatic fatigue in obstructive sleep apnoeas during non-REM sleep. *Thorax* 1997;52:731-735.
368. Montserrat JM, Kosmas EN, Cosio MG, Kimoff RJ. Lack of evidence for diaphragmatic fatigue over the course of the night in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 1997;10:133-138.
369. Shepherd KL, Jensen CM, Maddison KJ, Hillman DR, Eastwood PR. Relationship between upper airway and inspiratory pump muscle force in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;130:1757-1764.

370. Vincken W, Guilleminault C, Silvestri L, Cosio M, Grassino A. Inspiratory muscle activity as a trigger causing the airways to open in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:372-377.
371. Wilcox PG, Paré PD, Roud JD, Fleetham JA. Respiratory muscle function during obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:533-539.
372. Kimoff RJ, Cheong TH, Olha AE, Charbonneau M, Levy RD, Cosio MG, Gottfried SB. Mechanisms of apnea termination in obstructive sleep apnea: role of chemoreceptor vs mechanoreceptor stimuli. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:707-714.
373. Montserrat JM, Kosmas EN, Cosio M, Kimoff RJ. Mechanism of apnea lengthening across the night in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:988-993.
374. Arán X, Félez MA, Gea J, Orozco-Levi M, Sauleda J, Broquetas JM. Fuerza y resistencia de los músculos respiratorios en pacientes con SAHS. Efecto de la aplicación nocturna de CPAP. *Arch Bronconeumol* 1999;35:440-445.
375. El-Kabir D, Polkey M, Lyall R, Williams A, Moxham J. The effect of treatment on diaphragm contractility in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2003;97:1021-1026.
376. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1096-100.
377. Chiner E, Andreu AL, Sancho-Chust JN, Sánchez-de-la-Torre A, Barbé F. The use of ambulatory strategies for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *Expert Rev Respir Med*. 2013;3:259-73.
378. Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, et al. Changes in energy Metabolism after Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:729-38.
379. Myllylä M, Kurki S, Anttalainen U, Saaresranta T, Laitinen T. High Adherence to CPAP Treatment Does Not Prevent the Continuation of Weight Gain among Severely Obese OSAS Patients. *J Clin Sleep Med* 2016;12:519-28.

380. Borsboom GJ, Pelt W, Houwelingen H, Vianen B, Schouten JP, Quanjer PH. Diurnal Variation in Lung Function in Subgroups from two Dutch Populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1163-1171.
381. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2001;5:167-72.
382. White L, Lyons O, Yadollahi A, Ryan C, Bradley D. Night-to-night variability in obstructive sleep apnea severity: Relationship to overnight rostral fluid shift. *J Clin Sleep Med* 2015;11:149-156.
383. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton G, et al. Nocturnal Rostral Fluid Shift. A unifying Concept for the pathogenesis of Obstructive and central Sleep Apnea in Men with Heart Failure. *Circulation* 2010;121:1598-1605.
384. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2014;32:673-80.
385. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jan;151:82-6.
386. Kunos L, Lazar Z, Martinovsky F, AD Tarnoki, Tarnoki DL, Kovacs D, et al. Overnight Changes in Lung Function of Obese Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Lung* 2017;195:127-133.
387. Troyanov S, Ghezzi H, Cartier A, Malo JL. Comparison of circadian variations using FEV1 and peak expiratory flow rates among normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1994;49:775-780.
388. Argharwal An, Gupta D, Chaganti S, Jindal SK. Diurnal Variation in Peak Expiratory Flow in Healthy Young Adults. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42:15-19.
389. Goel A, Goyal M, Singh R, Verma N, Tiwari S. Diurnal Variation in Peak Expiratory Flow and Forced Expiratory Volume. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015;9:CC05-CC07.
390. Medarov BI, Pavlov VA, Rossoff L. Diurnal Variations in Human Pulmonary Function. *Int J Clin Exp Med* 2008;1:267-273.

391. Soler JJ, Morales P, Benlloch E, Cordero PJ, Macián V. Efectos a largo plazo de la CPAP nasal sobre el patrón ventilatorio de los pacientes con síndrome de apnea obstructive del sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol* 1997;33:172-178.
392. Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986;90:165-171.
393. Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:2005-2010.
394. Su MC, Chin CH, Chen YC, Hsieh YT, Wang CC, Huang YH, et al. Diurnal Change or Respiratory Muscle Strength in Patients with Sleep-disordered Breathing. *Chang Gung Med J* 2008;31:297-303.
395. Granton JT, Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Goldstein R, Bradley TD. CPAP improves inspiratory Muscle Strength in Patients with Heart Failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:277-82.
396. Mezzanotte WS1, Tangel DJ, Fox AM, Ballard RD, White DP. Nocturnal nasal continuous positive airway pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Influence on waking respiratory muscle function. *Chest*. 1994;106:1100-8.
397. Hayot M, Perrigault PF, Gautier-Dechaud V, Capdevila X, Milic-Emili J, Prefaut CH, et al. Tension-time index of inspiratory muscles in COPD patients: role of airway obstruction. *Respir Med* 1998;92:828-835.
398. Thompson W, Carvalho P, Souza JP, Charan NB. Effect of respiratory resistive loading on the noninvasive tension-time index in COPD. *J Appl Physiol* 2000;89:2007-2014.
399. De Torres JP, Talamo C, Aguirre-Jaime A, Rassulo J, Celli B. Electromyographic validation of the mouth pressure-time index: a noninvasive assessment of inspiratory muscle load. *Respir Med* 2003;97:1006-1013.
400. Eastwood PR, Curran AK, Smith CA, Dempsey JA. Effect of upper airway negative pressure on inspiratory drive during sleep. *J Appl Physiol* 1998;84:1063-75.
401. Eckert DJ, Catcheside PG, McDonald R, Adams AM, Webster KE, Hlavac MC, et al. Sustained hypoxia depresses sensory processing of respiratory resistive loads. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1047-54.



## **IX. ANEXOS**

## Anexo 1.

Documentos y cuestionarios utilizados para la realización del proyecto:

- Consentimiento informado
- Cuestionario Epworth. Puntuación entre 0 y 24
- Cuestionario primera visita
- Cuestionario visitas al mes, 3 y 6 meses
- Cuestionario cumplimiento CPAP



## **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZAR EL ESTUDIO**

Las apneas durante el sueño consisten en episodios repetidos de obstrucción de la garganta durante el sueño que ocasionan la aparición de paradas respiratorias repetidas. Los síntomas más frecuentes son los ronquidos entrecortados y las pausas respiratorias detectadas por la compañera/o y, con frecuencia el cansancio y la somnolencia diurna. Diferentes estudios han evidenciado que esta enfermedad está asociada a la aparición de hipertensión arterial y otras complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares que podrían deteriorar su estado de salud.

Los casos severos de esta enfermedad que cursan con una sintomatología clara se tratan mediante la aplicación de una mascarilla en la nariz (CPAP: presión positiva continua en la vía aérea) durante el sueño conectada a un compresor que produce un chorro de aire que, al entrar en la garganta, impide que se produzcan las paradas respiratorias. Este tratamiento es ampliamente utilizado en todo el mundo y en España lo usan regularmente más de 50.000 pacientes. La CPAP es un tratamiento seguro y bien tolerado con muy escasos efectos secundarios, en general, de carácter leve y que carece de contraindicaciones relevantes.

La eficacia de la CPAP es muy clara en los casos severos, pero es más dudosa en los casos leves-moderados. Sin embargo, hay estudios que han demostrado que incluso en casos leves, pueden producirse complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, deterioro de la calidad de vida y aumento del riesgo de sufrir accidentes de tráfico.

Para que el tratamiento con CPAP sea efectivo es muy importante el cumplimiento del tratamiento. Para ello, normalmente en el hospital se controla la respuesta a la enfermedad tras haber empezado el tratamiento, mediante un contador horario del aparato, que nos permite conocer el número de horas que se utiliza. Su médico le preguntará sobre la mejoría en los síntomas que presentaba anteriormente (ronquidos, paradas respiratorias y sensación de sueño durante el día).

Usted deberá acudir una noche al hospital universitario de San Juan, a la unidad de trastornos del sueño, para la realización de una polisomnografía convencional nocturna (PSG), ante la sospecha de un trastorno del sueño.

El estudio consistirá en la realización, la noche que acuda al hospital para la realización de la prueba, de una exploración funcional completa (espirometría), justo antes de dormir y a la mañana siguiente. Asimismo, le haremos una serie de preguntas sobre sus síntomas y sensación de falta de aire. Posteriormente, deberá

acudir a nuestra consulta al mes, tres meses y 6 meses de la realización de la prueba de sueño, para repetir la exploración funcional completa y las preguntas antes mencionadas, así como para valorar su adaptación y cumplimiento al tratamiento con CPAP, en el caso de que le fuera pautada.

Antes de aceptar entrar en el estudio debe conocer que usted no tiene ninguna obligación de participar y que es totalmente voluntario. Si decidiera no participar, esto no afectará a su cuidado médico ni a las decisiones sobre su tratamiento. Su doctor le responderá a todas aquellas preguntas que se le planteen antes y durante el transcurso del estudio. Si inicialmente acepta su participación, pero posteriormente no quisiera continuar en él, podría abandonarlo sin ninguna recriminación.

El principal beneficio de participar en el estudio es que usted estará más controlado de su enfermedad (mayor supervisión médica, visitas más frecuentes, disponibilidad ante cualquier duda o problema para resolverlo, etc.).

Este estudio ha sido aprobado por la Comisión de Ética y Ensayos Clínicos y la Dirección del Hospital Universitario de San Juan. El equipo médico estará formado por especialistas en sueño con amplia experiencia en esta enfermedad. Si a lo largo del estudio tuviera cualquier duda o problema no dude en ponerse en contacto con la Unidad de Sueño llamando al teléfono \_\_\_\_\_

El Dr/Dra \_\_\_\_\_ me ha proporcionado una copia de la información completa acerca del estudio.

El Dr/Dra. \_\_\_\_\_ me ha dado la oportunidad de preguntar sobre cualquier cuestión relacionada con el estudio. Me ha explicado que soy libre de abandonarlo en cualquier momento si lo deseara, sin que ello repercuta en el seguimiento de mi enfermedad ni en el tratamiento médico.

He leído y comprendido todo lo que se me ha explicado, y consiento en participar en el estudio bajo mi responsabilidad:

Firma del paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Firma del investigador \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Nombre del investigador \_\_\_\_\_

Versión española del Epworth Sleepiness Scale

¿Con qué facilidad da usted cabezadas o se queda dormido en las situaciones siguientes, a diferencia de encontrarse solamente cansado? Esto se refiere al tipo de vida que lleva últimamente. Aunque no haya realizado este tipo de cosas recientemente, trate de imaginar cómo le habrían afectado. Use la escala siguiente y elija el número más adecuado para cada situación.

- 0 = Nunca me duermo
- 1 = Ligeras posibilidades de dormir
- 2 = Moderadas posibilidades de dormir
- 3 = Altas posibilidades de dormir

SITUACIÓN	POSIBILIDADES DE DORMIR
Sentado leyendo un periódico, una revista, un libro	.....
Viendo la televisión	.....
Sentado sin hacer nada en un lugar público (por ejemplo, un cine, una reunión familiar, una ceremonia religiosa)	.....
De pasajero en un coche al cabo de una hora sin parar	.....
Acostado tranquilo por la tarde cuando las circunstancias lo permiten	.....
Sentado hablando con alguien	.....
Sentado tranquilo después de una comida sin alcohol	.....
En un coche, si se para unos minutos por el tráfico	.....

Gracias por su colaboración

## CUESTIONARIO PRIMERA VISITA

**GRUPO**

### Datos demográficos:

Fecha:

Nombre:

Edad:

Profesión:

Tabaco:

Alcohol:

### Patologías previas:

### Tratamiento habitual:

### Exploración física:

Peso:

Talla:

Perímetro del cuello:

BMI:

Aspecto (obesidad, plétora):

Coloración:

Ingurgitación yugular:

Conformación mandibular:

Auscultación cardíaca:

Auscultación pulmonar:

Edemas:

TA:

Luz orofaríngea Mallampati:

### Anamnesis:

Fecha comienzo síntomas:

Cefaleas:

Somnolencia diurna

Cambios de carácter:

Ronquidos nocturnos:

Cambios en hábito sexual:

Pausas ventilatorias:

Disposición para el trabajo:

Ventilación nasal:

Accidentes de tráfico:

Nicturia:

Sudoración:

## CUESTIONARIO VISITAS AL MES, TRES Y 6 MESES

**GRUPO:**

**PACIENTE:**

### Exploración física:

Peso:

Talla:

Perímetro del cuello:

BMI:

Aspecto (obesidad, plétora):

Coloración:

Ingurgitación yugular:

Conformación mandibular:

Auscultación cardíaca:

Auscultación pulmonar:

Edemas:

TA:

Luz orofaríngea Mallampati:

### Anamnesis:

Fecha comienzo síntomas:

Cefaleas:

Somnolencia diurna

Cambios de carácter:

Ronquidos nocturnos:

Cambios en hábito sexual:

Pausas ventilatorias:

Disposición para el trabajo:

Ventilación nasal:

Accidentes:

Nicturia:

Sudoración:

## CUESTIONARIO CUMPLIMIENTO CPAP

1. Apellidos y nombre
2. Historia
3. Teléfono
4. Sexo
5. Ambiente: Rural o urbano
6. Fecha inicio tratamiento
7. Aceptación primeros tres meses: Sí o No
8. Abandono tras tratamiento: Sí o No
9. Tiempo abandono tras prescripción
10. Tolerancia
  - Muy buena
  - Buena
  - Mala
  - Muy mala
11. Efectos adversos
  - Boca o nariz seca
  - Molestia ruido paciente
  - Molestia ruido partenaire
  - Congestión nasal
  - Conjuntivitis
  - Fugas
  - Abrasión
12. Media horas cumplimiento por noche referidas por paciente
13. Número noches a la semana
14. Número que marca el contador horario Cálculo
15. Grado de satisfacción por el tratamiento
  - Muy buena
  - Buena
  - No bueno
16. Beneficios
  - Calidad de sueño
  - Actividad
  - Somnolencia diurna
  - Ronquido
  - Apneas
17. BMI
18. Perímetro cuello
19. Epworth post-tratamiento