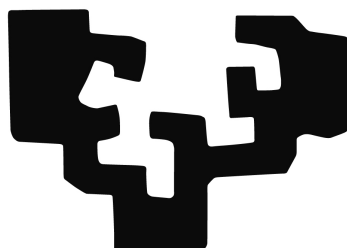


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

TESIS DOCTORAL

**VALIDACIÓN DE UNA REGLA DE PREDICCIÓN CLÍNICA
PARA LA DISCRIMINACIÓN DESDE ATENCIÓN
PRIMARIA DEL SÍNDROME DE APNEAS E HIPOPNEAS
DURANTE EL SUEÑO (SAHS) DE BAJO (IAH<15) Y
ALTO (IAH>30) RIESGO**

Doctoranda: Amanda Lopez Picado

Director: Luis Carlos Abecia Inchaurregui

Vitoria-Gasteiz, 2017

INDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	4
2. INTRODUCCION.....	6
a. SINDROME DE APNEAS E HIPOAPNEAS DEL SUEÑO (SAHS).....	7
b. EXPLORACIÓN DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE SAHS.....	33
c. ATENCIÓN PRIMARIA Y SAHS: IMPORTANCIA EN LA DETECCIÓN, DERIVACION Y SEGUIMIENTO.....	43
d. TRATAMIENTO MÉDICO DEL SAHS.....	45
e. REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA.....	73
3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	114
a. HIPOTESIS.....	115
b. OBJETIVOS.....	116
4. PACIENTES Y METODOS.....	116
a. DISEÑO.....	118
b. PACIENTES	119
c. RECOGIDA DE INFORMACIÓN	119
d. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	123
e. ASPECTOS ÉTICOS.....	125
5. RESULTADOS.....	126
6. DISCUSION.....	146
7. CONCLUSIONES.....	165
8. BIBLIOGRAFIA.....	166

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto nació hace varios años y durante su transcurso han sido muchas las personas que han contribuido con su trabajo y a su apoyo. Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral y con las que he compartido estos años. De manera muy especial:

Al Dr. Luis Carlos Abecia por su apoyo y acertada dirección en la realización de este trabajo y por la confianza depositada en mí y sobre todo por no dejarme desfallecer cuando pensaba que no iba a conseguir terminarla.

Esta Tesis Doctoral nació gracias a un proyecto del Dr. Felipe Aizpuru, Responsable de la Unidad de Investigación de Araba del Hospital Universitario Araba durante más de 20 años. Sin su apoyo e inestimable guía no habría sido posible. Sin embargo, mi agradecimiento va más allá de este proyecto, y se remonta al año 2009 cuando empecé a trabajar en la Unidad de Investigación de Araba. Esos años me han permitido creer de manera impensable a nivel personal y profesional. Solo puedo dar las gracias darme la oportunidad de aprender un poquito más cada día.

A mis compañeras de la Unidad de Investigación de Araba. A las que están (Raquel, Naiara, Arantza, Maider, Erika, Inés, Loli y Luz) y a las que se fueron antes que yo pero siguen siendo parte de esta gran familia (Patricia, Amaia, Elena, Laura y Marisa). Gracias por todas las risas, el apoyo en los malos días, las charlas en el pasillo y todos y cada uno de esos momentos durante los 7 años que estuve en Txagorritxu.

No puedo olvidar agradecer a mis nuevas compañeras de la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos de Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Gracias Ana, Sofía, Natalia, Lexa, Irene y Araceli por acogerme con tanto cariño. Por los consejos y ánimos en esta última fase de la tesis y ser mi apoyo en esta nueva ciudad. Nunca pensé que podría sentirme como en casa estando tan lejos de ella.

A mis padres porque siempre creyeron que esto podía salir adelante aun cuando yo perdía la esperanza y por todos los esfuerzos y paciencia que han derrochado durante todos estos años. A mi aita por ayudarme en la revisión final del texto y por todos sus comentarios. A mi ama por cuidarme sobre todo durante los últimos meses en los que ya estaba tan agotada física y mentalmente y a Jana, que siempre tenía una palabra de aliento que me arrancaba una sonrisa.

A mis amigas. Todas y cada una de vosotras, cada una a vuestra manera, me habéis ayudado y apoyado en todos estos años, vuestros ánimos y paciencia en las horas bajas no tienen precio. Sé que estando vosotras nunca estaré sola. Espero ahora poder compartir con vosotras más

tiempo y aventuras. Gracias Lorea, Natalia, Nerea, Ruth y Leire sois las mejores. Por muchos años juntas.

Me gustaría agradecer a todos los médicos de Atención Primaria de los centros participantes así como a los médicos y enfermeras que han colaborado en las Unidades de Sueño. Sin su trabajo la realización de este estudio hubiera sido imposible.

Y por último, a todas las personas que se han cruzado en mi vida durante este tiempo que me han permitido crecer como persona.

Eskerrik asko!

INTRODUCCIÓN

SINDROME DE APNEAS E HIPOAPNEAS DEL SUEÑO (SAHS)

En las últimas décadas el Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño (SAHS) ha creado un creciente interés en la comunidad médica. Esto es debido al importante impacto que presenta este trastorno en nuestra sociedad ya que entre el 2 y 4% de la población sufre este síndrome, siendo más frecuente entre los hombres (4-6%) que entre las mujeres (2-4%)^{1,2}. Además, la prevalencia sufre un importante aumento con la edad³ por lo que es esperable que en los próximos años, teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida y el impacto de la obesidad⁴ así como la mejora de las técnicas diagnósticas, se produzca un importante incremento del número de casos⁵. De hecho, estudios más recientes han constatado que un tercio de las pruebas de sueño que se realizan detectan algún grado de SAHS, un IAH (índice de apneas e hipoapneas) igual o superior a 5, y que entre los adultos de entre 30 y 70 años el 13% de los hombres y el 6% de las mujeres presentan un SAHS relevante (IAH igual o superior a 15)^{2,6}.

El SAHS está asociado a un importante número de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Diversos estudios han detectado una asociación entre esta enfermedad y la hipertensión^{2,6,7} así como con el desarrollo de eventos cardíacos⁸ y cerebrovasculares⁹. Además, está asociado a una clara disminución de la calidad de vida¹⁰ y a un mayor número de accidentes de tráfico^{11,12}. Todo esto se traduce en un exceso de mortalidad asociada al SAHS^{13,14,15,16}, al que hay que añadir las repercusiones sociales y laborales. Todos estos factores convierten al SAHS en un importante problema de salud pública, por lo que la detección de estos pacientes cobra un especial interés¹⁷ ya que algunos estudios sugieren que la falta de diagnóstico y tratamiento puede suponer un aumento en el consumo de recursos 2-3 veces mayor que en aquellos que no presentan el trastorno^{18,19} con el consecuente impacto económico. De hecho, los pacientes con SAHS no tratados presentan no sólo un mayor consumo de recursos, incluyendo más bajas por enfermedad e incapacidades laborales^{20,21}.

En los últimos años se ha producido un considerable aumento no sólo en el número de Unidades de Sueño si no también de sus recursos. Sin embargo, esto parece ser insuficiente ya que se estima que en España existen en torno a 2 millones de pacientes con SAHS que requieren tratamiento aunque únicamente el 5-9% de los pacientes han sido detectados²². El principal problema referido por los especialistas del área es la dificultad de acceso a las

pruebas diagnósticas^{23,24}. Actualmente, se dispone de un patrón de oro, la polisomnografía nocturna (PSG) para el diagnóstico del SAHS, sin embargo, se trata de una prueba costosa que requiere personal cualificado así como del ingreso hospitalario del paciente durante una noche²³.

Ante esta situación, se han planteado diversas alternativas como estudios polisomnográficos en noches partidas, estudio de siestas y polisomnografías en el domicilio del propio paciente. En la actualidad, la introducción de sistemas simplificados como la poligrafía respiratoria (PR) han supuesto un importante avance en el diagnóstico permitiendo realizar la prueba a un mayor número de sujetos y con ello aumentar el número de pacientes detectados²⁵. Esta prueba se puede realizar tanto en el centro hospitalario como en el domicilio del paciente por lo que logra una disminución de los gastos, así como de las molestias para el paciente.

Definición y concepto

El Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño define como SAHS “La aparición de episodios recurrentes de limitación del paso del 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 y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardiacos²⁶. Sin embargo, esta definición aunque ampliamente extendida en nuestro entorno no es universal. La tabla 1 recoge algunas de las definiciones propuestas²⁶:

ORIGEN	DEFINICIÓN	LIMITACIONES
American Sleep Disorders Association 1990	Apneas e hipopneas recurrentes que se asocian con deterioro clínico manifestado por un aumento de la somnolencia o alteración de la función respiratoria y cardíaca	No especifica cuantas apneas o hipopneas son necesarias para causar SAHS.
Sociedad Española de Patología Respiratoria <i>Arch Bronconeumol</i> 1998;34:204-6 (1)	Cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y respiratorios y cardíacos secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior que provocan repetidas desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador	Pondera las manifestaciones clínicas y no especifica el número de eventos necesario para constituir el síndrome
Academia Americana de Sueño (AASM) <i>Sleep</i> 1999; 22:667–689 (6)	1) Un Índice de Alteración Respiratoria (IAR) ≥ 5 incluyendo la presencia de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM) más uno de los siguientes, los cuales no pueden ser explicados por otras causas:: 2) Excesiva somnolencia diurna (ESD) 3) Dos o más de los siguientes:: •Asfixias durante el sueño •Despertares recurrentes •Torpeza al despertar •Fatiga durante el día •Dificultades de concentración SAHS = 1 + (2 ó 3)	Pondera en conjunto el IAH y las manifestaciones. Algunos considera que el punto de corte de IAH ≥ 5 es un punto de corte excesivamente bajo, especialmente en los ancianos, y más si se incluyen los ERAM.

Tabla 1: Definiciones de SAHS ²⁶.

De igual manera la definición de apnea no está exenta de controversia. Por consenso se define apnea como el cese completo de la señal respiratoria durante al menos 10 segundos²⁷. No obstante, este criterio se basa en datos obtenidos en voluntarios sanos y sin tener en cuenta la presencia o ausencia de desaturaciones asociadas y/o arousal electroencefalográficos por lo que no tiene en cuenta el impacto sobre la fragmentación y calidad del sueño ni en el intercambio gaseoso ni otros factores como pueden ser la edad o el sexo. Por ello, en la actualidad se considera apnea como un cese de la señal respiratoria de más de un 90%²⁶.

Esta situación se repite también en el caso de las hipoapneas para las que se han propuesto distintas definiciones^{28,29}, distintas técnicas de medición (neumotocógrafo, pletismografía corporal o termistor) y la inclusión de otros variables como la desaturación o los microdespertares que pueden condicionar de manera considerable el número de pacientes diagnosticados. Pese a estas limitaciones en nuestro entorno se ha establecido como definición de hipoapneas la objetivización de una reducción claramente discernible de la señal

respiratoria de más de un 30% y menos de un 90% que cursa con una disminución de la saturación igual o superior al 3% con la presencia o ausencia de microdespertares en el electroencefalograma. Otro criterio para caracterizar las apneas e hipoapneas es definir las como obstructivas o no. Se considera que son obstructivas en caso de que se produce un aumento del esfuerzo toraco-abdominal, que a su vez se dividen en centrales o mixta.

Pese a lo descrito anteriormente, el parámetro más utilizado en la práctica clínica habitual es el IAH que es el resultado de la división del número de apneas más el de hipoapneas dividido por las horas de sueño considerando como valores anormales aquellos superiores a 5-10²⁶ sin que esto suponga la presencia de SAHS. Por otro lado, la Academia Americana de la Medicina del Sueño³⁰ define como SAHS como la presencia de un índice de alteración respiratoria (IAR) anormal, determinado como la suma del IAH más los esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM). Un valor superior a 5 unido a la presencia de sintomatología y signos clínicos relevantes se considera diagnóstico de SAHS. La tabla 2 recoge las principales definiciones según la Sociedad Española de Sueño²⁶.

Este mismo grupo científico americano define el SAHS como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivos-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios con episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño³⁰.

Apnea obstructiva	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en <i>presencia</i> de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
Apnea central	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en <i>ausencia</i> de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
Apnea mixta	Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.
Hipopnea	<i>Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) que se acompaña de una desaturación (≥ 3%) y/o un microdespertar en el EEG. Esta definición es la que todos los miembros de este documento de consenso recomiendan que se aplique.</i> A pesar de que en la última guía de la Academia Americana de la Medicina del Sueño (AAMS) en el 2001 (14) y, posteriormente en la actualización del 2005 (16), se considera suficiente la reducción de la señal de flujo > 30% acompañada de una desaturación del 4% como definición clínica, se acepta como definición de investigación la definición que este documento recomienda. Por otra parte, muchos grupos consideran que la mayoría de las desaturaciones significativas alcanzan el 3% y que el 4% es un umbral demasiado elevado. La obstrucción es con frecuencia deducida de la respiración paradójica en las bandas de esfuerzo toraco-abdominal, la morfología del flujo o el incremento del ronquido durante el evento respiratorio (15). Sin embargo, la tipificación precisa de las hipopneas como obstructivas o centrales sólo puede llevarse a cabo si se mide presión esofágica (15).
Esfuerzos Respiratorios Asociados a microdespertares (ERAM)	Período ≥ 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (habitualmente detectado mediante medición de presión esofágica) que acaba, con un microdespertar. Opcionalmente, también puede detectarse el esfuerzo mediante el empleo de una cánula nasal y/o el sumatorio de las bandas toraco-abdominales cuando hay un período de limitación al flujo ≥ 10 segundos y < de 2 minutos, sin reducción marcada de la amplitud del flujo y que termina con un microdespertar.
Índice de Alteración Respiratoria (IAR)	Consiste en la suma del número de apneas + el número de hipopneas por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria) – IAH sumado al número de ERAM por hora. El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la literatura.

Tabla 2: Definiciones aceptadas de los eventos respiratorios aceptados por el Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño²⁶.

Fisiopatología

La fisiopatología del SAHS es compleja y poco conocida. La presencia de SAHS está directamente relacionado con el calibre de la VAS la cual a su vez depende de músculos dilatadores orofaríngeos y abductores. La VAS colapsa cuando la fuerza realizada por los músculos es sobrepasada por la presión negativa generada por la actividad de los músculos intercostales y la actividad inspiradora del diafragma³¹. Existen factores anatómicos (estrechamiento de la vía aérea), factores musculares (pérdida excesiva de la musculatura) y neurológicos (defecto en los reflejos protectores) que favorecen el colapso³². Esta reducción del

calibre respiratorio produce un aumento de la resistencia con generación de una presión negativa faríngea durante la inspiración que favorece el colapso y con ello la apnea.

Manifestaciones clínicas, factores de riesgo y enfermedades asociadas.

Tradicionalmente, el SAHS se ha considerado un problema anatómico de las vías respiratorias altas provocado a su vez por alteraciones en la estructura craneofacial, como ocurre en la población asiática^{33,34,35} o por la reducción de la vía respiratoria causada, entre otros factores, por exceso de grasa corporal que puede provocar el colapso la faringe³⁶. Sin embargo, los estudios actuales han demostrado que existen numerosas causas que van desde los factores anatómicos descritos anteriormente, a factores respiratorios como el volumen pulmonar³⁷ o incluso la retención de líquidos³⁸.

Desde una perspectiva clínica, existen 2 grupos bien diferenciados por los efectos de las apneas e hipoapneas. Las apneas e hipoapneas producen hipoxias intermitentes que están asociadas a la aparición de eventos cardiovasculares y alteraciones metabólicas. Por otro lado, estas mismas producen cambios en la arquitectura del sueño que tienen como consecuencia directa la hipersonmolencia diurna y las alteraciones cognitivas y psiquiátricas.

Edad

La edad es un factor de riesgo de SAHS conocido³⁹ ya que se ha constatado que la prevalencia entre los ancianos es mayor. Los estudios disponibles han estimado que entre el 24% y el 62% de los mayores de 65 años presentan SAHS moderado y entre el 19% y 44% de SAHS severo^{40,41,42,43}. Esto puede ser debido a que la población anciana puede presentar un peor anclaje de la vía respiratoria por factores relacionados con la elasticidad de los pulmones. Además, el colapso de la vía respiratoria es más fácil por la pérdida de colágeno o por la reducción de los despertares debido a la mala calidad del sueño. Por último, es necesario recordar que en este segmento de la población los músculos dilatadores de las vías respiratorias altas pueden tener su eficacia disminuida^{44,45,46}, aspecto que puede favorecer también el colapso.

Sexo

El sexo es uno de los factores clásicamente asociados al SAHS ya que es hasta 3 veces más prevalente entre los hombres^{47,48} principalmente si estos son obesos. Sin embargo, las mujeres con SAHS severo tienen mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (HR: 3,50)⁴⁹, mientras que en los hombres presentan un menor riesgo (HR: 2,87)⁵⁰. Pese a esto, en el caso de mortalidad por todas las causas, el SAHS está asociado a un incremento de mortalidad en los hombres pero no en las mujeres⁵¹. Debido a esto, pese a aceptarse la mayor prevalencia en los hombres, el impacto real en la morbilidad y mortalidad está pendiente de esclarecer.

Parte de la explicación de estos datos podría estar en la asociación de la distribución del tejido graso en los distintos sexos. La obesidad aumenta la probabilidad de colapso de la vía respiratorias debido a que la grasa se deposita en los tejidos que rodean dicha estructura⁵². De hecho, estudios realizados con RMN (resonancia magnética nuclear) han detectado depósitos de grasa en la lengua lo cual podría afectar al correcto funcionamiento del músculo geniogloso⁵³. Además, los hombres tienen mayor tendencia que las mujeres a tener un mayor tejido adiposo en la zona central del tronco por lo que esto puede que produzca una mayor acumulación de grasa en las estructuras de la vía respiratoria y del abdomen que en las mujeres⁵⁴ y con ello favorecer el colapso de la VAS.

Abundando en las posibles razones, estudios anatómicos demuestran que los hombres suelen tener un tamaño mayor de las vías respiratorias que las mujeres por lo que la acumulación de grasa en esa zona afectaría en menor medida a la función respiratoria. Por otro lado, se ha constatado que la vía respiratoria es más larga en los hombres que en las mujeres independientemente del peso corporal, lo que podría explicar la mayor tendencia al colapso que presentan los hombres⁵⁵. Además, la presión pasiva de la vía respiratoria faríngea es en general mayor en los hombres que en las mujeres independientemente del IMC, lo cual sugiere que, en general, existen factores anatómicos que predisponen al hombre al colapso faríngeo de manera más frecuente que la mujer.

En el caso de las mujeres, la menopausia es otro factor de riesgo independiente de la edad y del IMC. Esto podría deberse al proceso de redistribución de la grasa que se produce en esta

etapa que provoca un aumento de la grasa abdominal a la vez que se reduce el tejido muscular⁵⁶.

Tabaco

El tabaquismo es un factor comumente relacionado con el SAHS. Aunque el mecanismo exacto todavía no se conoce⁵⁷. Algunos de los motivos propuestos serían el aumento de la inflamación de las vías respiratorias, la falta de ventilación nasal, la reducción del umbral de despertar o despertares frecuentes debidos a un sueño inestable⁵⁸.

Obesidad

La obesidad y el sobrepeso son las causas modificables más importantes de los trastornos respiratorios del sueño^{58,59,60}. De hecho, la prevalencia de SAHS entre los obesos es mayor de lo registrado en la población normopeso, el 70% de los pacientes son SAHS son obesos y la prevalencia de SAHS entre obesos es de entre el 40-70% dependiendo los estudios disponibles^{59,61,62}. Naturalmente, esta prevalencia es mayor en pacientes con obesidad más severa, un estudio realizado con pacientes de candidatos a cirugía bariátrica con un IMC medio de 41,9 detectó que el 79% de los pacientes presentaban al menos SAHS moderado⁶³.

Aún más, la ganancia o pérdida de peso se ha asociado a un aumento o disminución de la severidad del trastorno tanto en estudios observacionales como en experimentales^{64,65,66}. La Wisconsin Sleep Cohort estableció que una diferencia de una desviación estándar en el IMC iba acompañada por una prevalencia cuatro veces mayor del SAHS⁵⁹, mientras que el estudio de Pannain et al constató que la probabilidad de presentar SAHS aumentaba 1,14 veces por cada unidad de IMC aumentada⁶⁷.

Este aspecto se ve también reflejado, nuevamente, en el caso de la cirugía bariátrica. Se ha demostrado que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica logran una disminución

importante de peso y con ello una mejoría significativa del SAHS^{68,69,70} e incluso algunos autores sugieren que este efecto se mantiene a lo largo del tiempo^{71,72}. La explicación propuesta por los mismos es que la disminución de la presión intrabdominal lograda por el descenso de peso produce una mejor oxigenación de la sangre^{72,73}. Este efecto sobre el SAHS también se ha detectado en pacientes que logran una reducción de peso mediante dieta y actividad física⁷³.

Sobre el mecanismo subyacente se han descrito diversos planteamientos. Se conoce que los pacientes con SAHS compensan el estrechamiento de la vía respiratoria aumentando la actividad de los músculos de la VAS que mantienen la permeabilidad mientras están despiertos. En este sentido, la obesidad produce un aumento de los tejidos blandos que rodean la vía respiratoria y por ello contribuyen al estrechamiento de la misma^{74,75,76}. Además de este efecto directo sobre la vía respiratoria, la obesidad también actúa indirectamente sobre el estrechamiento de la vía debido al aumento del tejido graso abdominal, la postura que suelen adoptar mientras duermen produce una reducción del volumen pulmonar. Esto a su vez altera la capacidad de tracción de la tráquea y aumenta la tensión de la pared laríngea lo cual contribuye, aún más, al estrechamiento de la vía respiratoria⁷⁷. Además, a nivel endocrino, la resistencia a la leptina asociada a la obesidad puede producir alteraciones neuroanatómicas contribuyendo a la génesis del SAHS⁷⁸.

Algunos estudios han explorado la idea de si la distribución de la grasa es, además de la propia obesidad, un factor asociado al SAHS. Dos estudios que plantearon esta hipótesis constataron que la grasa visceral estaba correlacionada con un SAHS más severo^{79,80} y que esta correlación también se producía entre la saturación de oxígeno y la grasa visceral. Un reciente metanálisis constató que los hombres obesos sanos con un alto perímetro de cintura presentaban un perfil de riesgo cardiometabólico mayor que los hombres obesos con SAHS y un perímetro de cintura menor⁸¹.

Inicialmente se creyó que el tratamiento con SAHS podría favorecer la reducción de peso. Un estudio observacional realizado por Chin et al⁸² constató que el tratamiento con CPAP lograba reducir la grasa visceral indistintamente a la pérdida de peso. De manera similar, el estudio de Sharman et al⁸³, un ensayo clínico cruzado, también detectó una mayor reducción de la grasa visceral y del peso corporal aspecto que concuerda con los hallazgos de Hoyos et al⁸⁵. Teniendo

estos resultados, se ha sugerido que el SAHS y la grasa visceral están relacionados llegando a formar un círculo vicioso⁸³. Este aspecto queda reforzado por los hallazgos de otros estudios que han demostrado una reducción del IMC y de la grasa visceral tras el tratamiento del SAHS^{84,85}.

Sin embargo, un reciente metanálisis sugiere que el uso de CPAP no sólo no produce una disminución del peso sino que lo aumenta⁸⁶. Tachikawa et al sugieren que el motivo podría ser que los pacientes con SAHS en tratamiento con CPAP presentan un metabolismo basal más bajo y un incremento de la ingesta calórica, sin embargo su estudio, realizado sin un grupo control, ni teniendo en cuenta la severidad del SAHS ni la adherencia al tratamiento, no permite obtener conclusiones fiables⁸⁷.

Alteraciones metabólicas: diabetes, resistencia insulínica y síndrome metabólico

La relación entre el SAHS y alteraciones metabólicas ha sido ampliamente estudiada demostrándose una asociación entre ambos factores. Esta asociación es tan estrecha que se estima que entre el 50 y 60% de los pacientes obesos con síndrome metabólico presentan SAHS^{88,89} y esta prevalencia es todavía mayor en obesos con diabetes⁹⁰ y obesos mórbidos⁹¹.

Diabetes: resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa

Estudios observacionales han detectado una clara asociación independiente entre el SAHS, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo II^{92,93,94,95,96,97,98,99}, de hecho entre el 18 y 36% de los diabéticos presentan SAHS^{100,101,102,103,104,105,106}. Así, el desarrollo de resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta pancreáticas han sido asociadas a la hipoxia crónica intermitente observada en SAHS¹⁰⁷. De hecho, la hipoxia crónica intermitente produce hiperglucemias en ayuno, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en ratones obesos^{108,109}. Estos datos sugieren que la hipoxia intermitente producida por el SAHS y la obesidad pueden interactuar provocando disfunción metabólica.

Abundando en el tema, un reciente estudio demostró que el SAHS es capaz de reducir la resistencia a la insulina en pacientes jóvenes y sanos¹¹⁰. Es más, un reciente metanálisis constató que la concentración nocturna de oxígeno media estaba inversamente relacionada con la resistencia insulínica en pacientes con SAHS no obesos⁸³. Una asociación similar también fue detectada por el estudio de Ip et al donde se asoció la severidad del IAH y la saturación mínima de oxígeno nocturna con la resistencia insulínica⁹⁷.

Además, parece que el efecto entre el SAHS y la diabetes es bidireccional. La diabetes puede producir neuromiopatía que su vez puede afectar a los reflejos de la vía respiratoria alta y con ello aumentar la probabilidad de presentar SAHS⁶⁴.

Por otro lado, no existe evidencia de que un mejor control glucémico logre mejorar el SAHS¹¹¹ aunque esto puede estar debido a los pacientes adherentes al tratamiento de SAHS también lo son a tratamiento estándar de la diabetes tipo II por lo que la mejora debida al tratamiento con CPAP puede ser relativamente pequeña y difícil de detectar¹¹².

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares y de diabetes que incluyen la obesidad abdominal, hiperglucemia, hipertensión y dislipemia¹¹³. El síndrome metabólico y el SAHS no diagnosticado, están asociados frecuentemente¹¹⁴ y de manera independiente con un aumento de los niveles de triglicéridos y glucosa así como otros parámetros metabólicos y inflamatorios no incluidos en el síndrome metabólico como son el colesterol, lipoproteínas de alta densidad, ácido úrico y proteína C reactiva^{89,115}.

Respecto al metabolismo lipídico, los modelos animales muestran que la hipoxia intermitente crónica produce dislipemia en ayunas debido a la activación de factores enzimáticos^{116,117,118} y evita el aclaramiento de lipoproteínas ricas en triglicéridos inactivando la lipoproteína adiposa lipasa^{119,120}. Esto datos serían congruentes con los resultados de un ensayo clínico aleatorio que

demonstró que el tratamiento con CPAP producía una mejora de los niveles postprandiales de triglicéridos y de colesterol total¹²¹.

Respecto a la asociación de los distintos factores comentados hasta ahora, la evidencia disponible sugiere que indistintamente la presencia o ausencia de grasa abdominal, el SAHS esta asociado a la hipertensión, dislipemia e hiperglucemia, todas ellas elementos que conforman el síndrome metabólico.

Entre los mecanismos sugeridos por los que el SAHS induce la progresión del síndrome metabólico se encuentran el aumento de catecolaminas, la resistencia insulínica y la privación de sueño entre otros, por lo que que el SAHS podría predisponer a los pacientes obesos a desarrollar síndrome metabólico¹²². Un estudio constató que el IAH presentaba una correlación con el IMC, la circunferencia de cintura y los niveles de leptina sugiriendo que no solo la grasa visceral, si no la desregulación de las adipocitokinas y la inflamación pueden afectar la severidad de SAHS en pacientes obesos⁷⁵.

Pese a lo descrito, es necesario recordar que la diabetes, el síndrome metabólico y el SAHS presentan un factor de riesgo común, la obesidad, por lo que más que de una asociación podríamos encontrarnos ante una simple correlación.

En cuanto el efecto de la CPAP a nivel metabólico, nuevamente existen discrepancias. El tratamiento con CPAP parece mejorar el síndrome metabólico, ya que un estudio no aleatorizado demostró que el tratamiento con CPAP reduce los elementos asociados al síndrome metabólico como son la presión arterial, el nivel de triglicérido y de glucosa en pacientes que utilizaron el aparato durante al menos 4 horas por la noche durante 8 semanas¹²³. Estos resultados son congruentes con los detectados por otro ensayo clínico cruzado doble ciego en el que evaluó el uso de CPAP durante 3 meses y detectó una disminución significativa de la presión arterial, de los niveles de colesterol y colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, triglicérido y hemoglobina glicada además de una reducción significativa de la prevalencia del síndrome metabólico tras el tratamiento con CPAP¹¹³.

En este mismo sentido, un ensayo clínico cruzado y ciego demostró que la CPAP podría mejorar el síndrome metabólico y reducir su frecuencia y detectó además una reducción del peso corporal y de la grasa visceral¹²⁴. Sin embargo este estudio presenta limitaciones ya que utilizó una población muy seleccionada de pacientes que no habían tomado medicación (pacientes naive). Por lo contrario, el estudio realizado por Hoyos et al⁸⁵ no detectó mejoría alguna en la sensibilidad insulínica después de 3 meses de tratamiento con CPAP frente a los que recibieron sham-CPAP.

Hígado graso no alcohólico

El hígado graso no alcohólico representa un amplio espectro de enfermedad hepática que va desde la esteatosis hepática a la esteohepatitis que produce inflamación hepática, necrosis y fibrosis. Existe suficiente evidencia que asocia el hígado graso no alcohólico con la obesidad y de manera independiente con la presencia de patología cardiovascular^{125,126,127,128}. Por otro lado, parece que hay datos suficientes tanto en estudios animales como en humanos para considerar el SAHS como un potencial factor exacerbante del hígado graso no alcohólico^{129,130}. De hecho, los pacientes con SAHS severo con hipoxemia severa presentan inflamación de los lóbulos del hígado más relevante que los pacientes con SAHS moderado¹³¹.

Sin embargo, se sigue sin que el papel del SAHS en esta patología esté esclarecido, ya que hay estudios que sugieren que es un factor de riesgo de la esteohepatitis^{132,132,,133,134,135,136} y otros no^{137,138}. Además, por otro lado, algunos estudios han asociado la presencia de SAHS con altos niveles séricos de alamina aminotransferasa (ALT) o asparto aminotransferasa (AST)^{139,140,141} y otros no^{132,133,137,138,139}, posiblemente debido al pequeño tamaño muestral. Un metanálisis que evaluó 11 estudios estableció que el SAHS estaba asociado con altos niveles de AST y ALT de manera independiente de la obesidad y de la diabetes tipo 2. Además, constató que el SAHS estaba asociado con la hígado graso (2,5 veces más riesgo) pero no con la inflamación lobular, aunque estos datos deben tomarse con cautela debido a los estudios no presentaban potencia estadística suficiente. Asimismo, los resultados mostraron que el SAHS presenta un papel

importante en la severidad del hígado graso no alcohólico ya que los pacientes que presentan ambas patologías tienen una enfermedad más agresiva, con valores de fibrosis más altos¹²⁷.

Actividad simpática

Otros de los aspectos investigados relacionados con el SAHS es su relación con la actividad simpática. Los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que la actividad simpática en pacientes obesos se ve aumentada y que el SAHS puede tener un efecto aditivo¹⁴². Además, la hiperactividad simpática observada en el síndrome metabólico también se ve incrementada en presencia del SAHS^{143,144}. Como posible explicación se ha propuesto que la hipoxia provocada por el SAHS produzca la activación simpática mediante la activación quimiorreceptores periféricos¹⁴⁵.

Disfunción endotelial, marcadores subrogados de aterosclerosis y rigidez arterial.

El SAHS está asociado con la disfunción endotelial^{146,147} y recientemente se ha establecido una asociación positiva entre la severidad del SAHS y la disfunción endotelial independientemente de la obesidad y de otros riesgos cardiovasculares¹⁴⁸. Por otro lado, respecto a los marcadores subrogados de arterioesclerosis y rigidez arterial, los pacientes con síndrome metabólico y SAHS presentan mayores valores del grosor intima-media carotídeo, de la velocidad de onda de pulso y de diámetro de la carótida¹⁴⁹. Otros autores han constatado en este mismo tipo de pacientes que el tratamiento con CPAP mejora dicha disfunción endotelial^{150,151,152} y disminuye los marcadores de estrés oxidativo¹⁵³.

Hipertensión arterial

Tanto estudios en modelos animales¹⁵⁴ como distintos estudios observacionales^{7,155,156,157} y ensayos clínicos¹⁵⁸ han constatado esta asociación, aunque con diferencias por razas y etnias^{159,160}. De hecho, los pacientes que desarrollan hipertensión antes de cumplir los 60

presentan una incidencia de SAHS un 430% mayor de lo normal¹⁶¹. El estudio Sleep Heart Health ya sugirió que la presencia de SAHS es un factor de riesgo para la hipertensión y la morbilidad cardiovascular¹⁵⁶, aspecto que también se observó en el Wisconsin Cohort Study donde se constató que los pacientes con SAHS tenían 3 veces más posibilidad de desarrollar hipertensión⁷.

Sin embargo, estos resultados no son congruentes con otros estudios encontrados en la bibliografía donde existe disparidad de resultados. Esto puede ser debido a que se trataban de estudios transversales^{6,162,163,164,165,166,167,168} y principalmente en población de mediana de edad^{169,170,171}.

Existen dudas sobre la relación del SAHS con la edad ya que puede preverse que el impacto de un IAH alto o bajo sea distinto según la edad del paciente. Hasta el momento, la evidencia sostiene la asociación de SAHS con el aumento de la edad puesto que la prevalencia de valores de IAH anormales se triplican en los ancianos respecto a la población de edad media^{50,172,173,174,175}. Aunque el impacto clínico real de este incremento no está del todo claro^{3,15,16,173,176,177,178,179,180,181,182} e incluso se ha planteado que las características clínicas de las apneas e hipoapneas del sueño pueden variar con la edad¹⁷⁷.

Entre los estudios realizados en población anciana, el realizado por Haas et al no detectó asociación entre el IAH y la presión arterial y la edad¹⁸³. Por el contrario, otro estudio longitudinal en el que se incluían 2721 pacientes mayores de 60 años con un seguimiento de 5 años constató una asociación entre el IAH y la tasa de eventos cardiovasculares aunque no se pudo establecer la asociación entre la severidad del IAH basal y la tasa de eventos¹⁸⁴. En esta misma línea, el estudio realizado por Guillot et al concluyó que el SAHS severo no tratado (IAH igual o superior a 30) era un factor de riesgo independiente de desarrollo de hipertensión arterial en pacientes ancianos tras 3 años de seguimiento¹⁸⁵. En este estudio, el IMC no afectó en la incidencia de HTA posiblemente debido a la baja proporción de pacientes obesos y de la escasa diferencia del IMC entre los pacientes incluidos¹⁸⁶.

La ya mencionada Wisconsin Sleep Cohort que incluía más de 1500 pacientes con menos de 60 años destacó que el riesgo de HTA tras 4 años de seguimiento era 4 veces superior cuando existía un IAH igual o superior a 157, aspecto que también se detectó en la cohorte de sueño de Vitoria¹⁶⁶, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos tras el ajuste por la edad. El estudio de Martin et al con cerca de 2000 pacientes detectó asociación entre la severidad del IAH y la incidencia de HTA así como una reducción del riesgo de desarrollarla con tratamiento con CPAP¹⁵⁷, aunque otro estudio observacional prospectivo determinó que el IAH no era factor predictor del desarrollo de hipertensión después de ajustar por el IMC¹⁸⁷.

El aumento de la presión arterial en pacientes con SAHS está producido por numerosos factores y puede depender de la hiperactividad simpática, de la inflamación sistémica, del estrés oxidativo, de factores vasoactivos endógenos y de la disfunción endotelial^{188,189}.

Respecto al impacto de la CPAP en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes no respondedores al tratamiento farmacológico, se ha informado que este tratamiento logra un efecto modesto ya que produce aproximadamente una disminución de 2,5mm Hg en la tensión sistólica y 2mm Hg en la tensión diastólica, menos de lo que lograría el tratamiento farmacológico¹⁹⁰. Sin embargo, dada la heterogeneidad de la población incluída en los estudios puede que estos resultados puedan estar infraestimados^{191,192}. Teniendo en cuenta este punto, un reciente estudio demostró que el tratamiento con CPAP logra normalizar la tensión arterial en pacientes que tenían HTA previa o enmascarada¹⁹³ por lo que es razonable pensar que el tratamiento con CPAP puede mejorar la HTA previa del paciente, tal y como se han detectado en otros estudios¹⁹⁴.

De hecho, existen un buen número de estudios que abordan el efecto de la CPAP en los niveles tensionales. Faccenda et al¹⁹⁵, realizó un ensayo clínico aleatorio cruzado comparando CPAP frente a placebo en pacientes normotensos con SAHS (IAH medio 35) demostrando una reducción significativa de la PA (presión arterial media diastólica y diastólica. Este efecto fue mayor en aquellos pacientes que presentaban mayores desaturaciones durante el sueño y en los que realizaban un uso de al menos 3,5 horas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el estudio se realizó en pacientes normotensos por lo que no fueron resultados válidos de cara a obtener conclusiones para los pacientes hipertensos.

Posteriormente, en un pequeño ensayo clínico aleatorio (n=32)¹⁹⁶ que incluyó únicamente pacientes con SAHS severo (IAH medio 62,5) y en el que se compararon CPAP óptima terapéutica y subterapéutica, constató a las 9 semanas del tratamiento una reducción del IAH del 95% en el grupo CPAP terapéutico y de un 50% en el grupo CPAP subterapéutico, mientras que los valores de presión arterial determinado mediante MAPA de 24 horas detectaron una reducción significativa de en torno a 10mmHg tanto en la diurna como en la nocturna. Pese a estos resultados más que prometedores, el hecho de que el número de pacientes sea tan pequeño y la distribución de los hipertensos fuera desigual entre los grupos (8 en el grupo que recibía el tratamiento óptimo y 13 en el grupo subterapéutico) lleva a considerar que sus resultados son preliminares.

Uno de los estudios más relevantes en este aspecto se realizó con más de 300 pacientes de 7 hospitales españoles. Este ensayo clínico aleatorizado doble ciego que incluyó pacientes hipertensos naïve (sin tratamiento previo para la hipertensión) con SAHS recién diagnosticado detectó una reducción de 2,3 mmHg y 1,3 mmHg en la presión sistólica y diastólica respectivamente, determinada mediante MAPA. Estas diferencias, aunque aparentemente puedan parecer pequeñas, pueden suponer un importante cambio el estado del paciente. De hecho se ha constatado que una reducción de 5 mmHg en la PA diastólica se asocia a la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en 42% y en un 14% en el caso de enfermedad coronaria en los 5 años posteriores¹⁹⁷. Estos resultados han sido confirmados por diversos metanálisis^{159,198}. Por este motivo, la Asociación Americana del Corazón ha considerado el SAHS como una de las causas tratable de hipertensión¹⁹⁹.

Por último, entre los factores descritos relacionados con la mejora de los niveles tensionales tras el tratamiento con CPAP se encuentran la adherencia, la edad, los niveles basales de tensión arterial, la somnolencia diurna y la severidad del SAHS^{194,200}. Pese a estos datos, la relación del SAHS y la HTA aunque evidente, es controvertida ya que se desconocen los mecanismos subyacentes^{166,169,201}.

Patología cardiovascular

Muchos estudios han demostrado la asociación entre el SAHS y los eventos cardiovasculares, y estos mismos sugieren que es el SAHS el que provoca alteraciones en la regulación cardiometabólica^{14,50}. Estudios en ratones tanto obesos como normopesos han apuntado a la hipoxia intermitente y las alteraciones que produce en el flujo de oxígeno, como la que provoca el SAHS, como posible causa²⁰². El aumento de hipoxia producida por el SAHS provoca a su vez un aumento de la inflamación crónica, infiltración de los macrófagos, reducción de los niveles de adiponectina, aumento de los niveles de leptina, la muerte de adipocitos y disfunción mitocondrial²⁰³.

Otros estudios han asociado el SAHS con el infarto de miocardio, la insuficiencia cardiaca congestiva y el ictus^{201,204}. Los análisis de subgrupos sugieren que el SAHS tiene mayor efecto en los hombres jóvenes que en los de mayor edad. En esta línea, un estudio realizado por Gottlieb et al constató que el SAHS está asociado de manera independiente con la insuficiencia cardiaca²⁰⁵.

Se han propuesto numerosos mecanismos por los que el SAHS puede afectar al corazón como son aumento del tono simpático, aumento del trabajo del ventrículo izquierdo debido a la rigidez arterial, alteraciones de la presión intratorácica durante los procesos obstructivos e incremento de la tensión arterial entre otros^{205,206,207}. Además, otro estudio constató que los pacientes obesos con SAHS tienen alterada la función sistólica en comparación con obesos sin SAHS. Esto hace pensar que el SAHS produce alteraciones subclínicas en la función cardiaca²⁰⁸.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, los cambios tempranos que produce el SAHS puede contribuir a la remodelación cardiaca, la insuficiencia cardiaca y las arritmias en pacientes obesos. De hecho, un estudio realizado en una cohorte retrospectiva americana detectó que la obesidad, así como el nivel de desaturación del oxígeno nocturna eran factores de riesgo independientes para la fibrilación auricular en pacientes de menos de 65 años²⁰⁹.

Por otro lado, la muerte por infarto súbito supone aproximadamente 450.000 fallecimientos anuales en Estados Unidos²¹⁰ y parece presentar asociación con SAHS. Concretamente, parece que la muerte por infarto fulminante durante el sueño es más frecuente en pacientes con SAHS que en el resto de la población²¹¹. El estudio realizado en 2013 por Gami et al concluyó que la severidad de la hipoxia nocturna en pacientes con SAHS predecía de manera independiente la muerte por infarto fulminante²¹².

Algunos investigadores han intentado establecer una explicación biológica para esta asociación. La apnea obstructiva produce un estado de hipoxia severa y prolongada. La hipoxia está asociada con la hipercapnia que produce a su vez, un aumento de la actividad nerviosa simpática vascular y de la concentración de catecolaminas. Además, la apnea de manera secundaria produce un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio precisamente cuando la concentración de oxígeno es más baja, por lo que puede producir isquemia y alteraciones de ritmo. Adicionalmente, el SAHS produce alteraciones en la coagulación activando las plaquetas y la agregación, aumentando los niveles de fibrinógeno y disminuyendo la fibrinólisis, factores que también están relacionados con los eventos cardíacos.

Otra posible explicación sería la relación entre el SAHS y la disfunción de sistema nervioso autónomo cardíaco que provoca disminución en la variabilidad del pulso cardíaco y aumenta la actividad simpática que se mantiene durante el día²¹³. Aunque todavía no está establecido de forma taxativa el vínculo entre la actividad autónoma y la muerte por infarto fulminante²¹⁴, parece que la sobrestimulación crónica simpática es un factor de riesgo de este tipo de infarto. En relación a esto, el SAHS es frecuente en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca y se ha relacionado con la disfunción ventricular izquierda crónica^{215,216}. De hecho, los pacientes que sufren trastornos respiratorios del sueño, tras ajustar por otras comorbilidades, tienen 3,4 veces más riesgo de presentar taquicardia ventricular no sostenida y una 1,7 más riesgo de presentar arritmia ventricular comparada con los pacientes que no tienen trastornos del sueño²¹⁷. Por todo esto, es posible que el SAHS provoque o favorezca problemas cardíacos que en pacientes predispuestos desencadene el evento cardíaco.

La cardiomiopatía hipertrófica es una afección cardíaca hereditaria^{218,219,220} que se caracteriza por el aumento de la pared ventricular izquierda y una importante variabilidad en las

manifestaciones clínicas, morfológicas y genéticas. Algunos estudios han sugerido que estos pacientes presentan una mayor prevalencia de SAHS que puede alcanzar el 24%⁴⁷, mucho más alta de lo detectado en población general. Esto podría deberse a que en teoría los despertares repetidos y la activación simpática, puede provocar el empeoramiento de la función diastólica del ventrículo izquierdo²²¹.

Esto también ocurre en caso del síndrome coronario agudo que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con SAHS (54%-67%)^{222,223}. Esto hace pensar que la patología que presentan los pacientes con SAHS tiene un efecto nocivo sobre los pacientes que han sufrido síndrome coronario agudo²²⁴. Los episodios repetidos de hipoxia-reoxigenación ya comentados, producen un aumento de la actividad simpática y cambios abruptos en la presión intratorácica que pueden afectar negativamente a estos pacientes²²⁵. Estos mecanismos pueden activar diversas vías patogénicas que a su vez provoquen la arterogénesis como estrés oxidativo, disfunción endotelial, hipercoagulación y resistencia a la insulina²²⁶.

En cuanto al tratamiento con CPAP, un estudio realizado en una cohorte prospectiva constató que los pacientes con SAHS severo presentaban una mayor incidencia de eventos cardiovasculares tanto fatales como no fatales en comparación con los pacientes con SAHS tratado y con controles⁵⁰. Sin embargo, estos resultados pueden verse afectados por diversos sesgos como el hecho de que los pacientes adherentes al tratamiento con CPAP sean también más adherentes al tratamiento farmacológico o consejo sobre dieta y ejercicio físico²²⁷.

Por otro lado, existe evidencia que el tratamiento con CPAP en estos pacientes se asocia a una menor recurrencia al año de fibrilación auricular comparado con pacientes con SAHS²²⁸ sin tratar. Todos estos datos van en consonancia con los resultados de un reciente metanálisis que concluyó que el tratamiento con CPAP disminuye la mortalidad cardiovascular (HR: 0,82; IC 95% 0,50-1,33) comparado con la población sana²²⁹.

Mortalidad

Algunos estudios han sugerido que el SAHS puede estar relacionado con el riesgo de padecer cáncer y con un aumento de la mortalidad por cualquier causa^{51,230}. Un metanálisis reciente estableció que el SAHS es un predictor de mortalidad, concretamente supone un aumento del 67% del riesgo de muerte por cualquier causa y un 265% de mortalidad por evento cardíaco y que el tratamiento con CPAP disminuye la mortalidad por evento cardíaco²³⁰. Además, los pacientes con SAHS tiene mayor tasa de mortalidad que las personas de la misma edad^{231,232} principalmente en la población menor de 50 años^{233,233} sin embargo, dos estudios han constatado que este efecto disminuye con la edad, esto es, que no se produce un aumento de la mortalidad en las poblaciones más ancianas^{51,234}.

Otros estudios han constado que el tratamiento con CPAP aumenta la supervivencia²³⁵ y disminuye la mortalidad y el número de hospitalizaciones²³⁶. De hecho, el simple uso del CPAP indistintamente del tiempo, supone una disminución de la mortalidad en comparación con no usarlo²³⁹ aunque la mortalidad es mayor entre aquellos que la usaron menos de 4 horas por lo que es posible que a mayor uso produzca una mayor reducción. Por esto, algunos autores han propuesto una asociación lineal entre el uso de CPAP y la mejoría clínica^{237,238}.

Otras patologías

Enfermedad de Ménière: Curiosamente en este grupo, el SAHS presenta una prevalencia de entorno al 15%, superior a lo detectado en población general. Los pacientes que presentan esta enfermedad frecuentemente refieren que las náuseas y/ el tinnitus les molesta al dormir²³⁹ y por ello reciben habitualmente benzodiazepinas, hipnóticos, relajantes musculares y otros fármacos que pueden agravar los síntomas de SAHS.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): el EPOC se caracteriza por la obstrucción crónica de la vía respiratoria, bronquitis crónica y enfisema que se asocia con una mayor morbilidad²⁴⁰ y por ello, es la causa del 4% de las muertes en Estados Unidos²⁴¹. La presencia de EPOC y SAHS está asociada a un exceso de mortalidad relacionada típicamente a causas cardiovasculares²⁴². Parece que el tratamiento de los pacientes que presentan ambas

patologías con CPAP logra mejorar las variables cardiovasculares y disminuir las exacerbaciones aunque el mecanismo no está aún establecido²³⁹.

Alteraciones neurológicas y psiquiatras

Alzheimer

Diferentes estudios han constatado que la severidad de la demencia tiende a correlacionarse con la severidad del SAHS^{243,244}. Además, parece que las mujeres que presentan SAHS moderado tienen mayor probabilidad de desarrollar demencia o Alzheimer que las mujeres sin SAHS²⁴⁵. En este mismo sentido un estudio constató que el tratamiento con CPAP podría disminuir el deterioro cognitivo²⁴⁶ por lo que el SAHS podría contribuir a esta enfermedad aunque se desconoce el mecanismo que podría provocarlo. Se ha sugerido que la hipoperfusión que produce en el cerebro el SAHS podría estar relacionada con el Alzheimer sobre todo si se tiene en cuenta de que existe cada vez mas evidencia de la importancia de los factores vasculares en su desarrollo^{247,248}. En este sentido, un estudio detectó la asociación entre SAHS y alteraciones funcionales y anatómicas relacionadas con la disfunción cerebral en pacientes con Alzheimer. Este efecto se asoció con la severidad del SAHS.

En esta misma línea, diversos estudios previos han constatado que el SAHS moderado-severo no tratado está relacionado con el daño cerebral y el deterioro cognitivo que no puede ser revertido de manera total con el tratamiento con CPAP^{249,250}.

Alteraciones neuropsiquiátricas

Los numerosos ciclos de sueño, la presencia de apnea-hipoapnea, los cambios gasométricos, el despertar transitorio y fin de la apnea provocan microfragmentamientos del sueño que son la base de las manifestaciones neuropsiquiátricas del SAHS como son la ESD (excesiva somnolencia diurna) y los trastornos de la conducta y la personalidad. En los casos más severos, puede aparecer lentitud intelectual y dificultad de concentración. Esto puede ser la

causa junto a la somnolencia diurna, de que muchos pacientes con SAHS hayan sufrido accidentes de tráfico o “casi accidentes”.

Excesiva somnolencia diurna

La ESD es uno de los primeros síntomas percibidos por el paciente y uno de los síntomas diurnos más importantes que se define como la tendencia a dormirse involuntariamente en situaciones inapropiadas²⁶. De esta definición, se excluyen la ESD fisiológicas como la que ocurre durante el embarazo y la postprandial. La medición de la ESD es difícil pese a disponer en la actualidad tanto métodos objetivos como subjetivos.

Mediciones subjetivas

Cuestionario Epworth

Se han desarrollado distintos cuestionarios para la medición subjetiva de la somnolencia siendo uno de los más aceptados tanto en la práctica clínica como con fines de investigación el cuestionario Epworth. Es un cuestionario compuesto de 8 preguntas donde se exponen distintas situaciones y el sujeto debe determinar la posibilidad de adormilarse en cada una de ellas. Aunque es un cuestionario que puede ser administrado por personal sanitario, una de sus principales ventajas es que fue diseñado para ser autoadministrado por el propio paciente²⁵¹ y realizado en un periodo de tiempo corto (5 minutos aproximadamente).

Otra de sus ventajas es que se trata de una escala mundialmente aceptada que se encuentra traducida y validada para población española^{252,253}. La escala puede puntuarse entre 0 y 24 puntos aunque a partir de 12 puntos se considera como resultado anormal y puede ser completada con una escala de gravedad según los resultados obtenidos. Cuenta como limitación que su reproducibilidad es limitada y que algunas preguntas pueden sufrir variaciones socio-culturales²⁶.

ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH				
Señale la respuesta que se asemeja más a su situación actual				
	Nunca se adormilaría	Pocas posibilidades de que se adormilase	Es posible que se adormilase	Grandes posibilidades de que se adormilase
SENTADO LEYENDO.	0	1	2	3
VIENDO LA TELEVISION.	0	1	2	3
SENTADO, INACTIVO, EN UN LUGAR PÚBLICO. (por ejemplo en un teatro o un acto público o una reunión).	0	1	2	3
COMO PASAJERO EN UN COCHE UNA HORA SEGUIDA.	0	1	2	3
DESCANSANDO ECHADO POR LA TARDE CUANDO LAS CIRCUNSTANCIAS LO PERMITEN.	0	1	2	3
SENTADO CHARLANDO CON ALGUIEN.	0	1	2	3
SENTADO TRANQUILAMENTE DESPUES DE UNA COMIDA SIN ALCOHOL.	0	1	2	3
EN UN COCHE, AL PARARSE UNOS MINUTOS EN EL TRÁFICO	0	1	2	3
	Suma total de puntos:			

Tabla 3: Cuestionario Epworth²⁶

Grado de Excesiva somnolencia durante el día (ESD)
1. No hay ESD.
2. LEVE: Episodios infrecuentes de ESD que ocurren en situaciones pasivas (viendo TV, leyendo, viajando como pasajero). Producen poca repercusión sobre las actividades de la vida diaria.
3. MODERADA: Episodios de ESD que ocurren regularmente en situaciones que requieren cierto grado de atención (conciertos, teatros reuniones). Producen cierto impacto en las actividades de la vida diaria.
4. GRAVE: Episodios de ESD diarios en situaciones francamente activas (hablando, comiendo, paseando), altera de forma importante las actividades habituales.

Tabla 4: Tabla para categorizar el ESD según el resultado del cuestionario Epworth²⁶

Mediciones objetivas de la ESD

Test de latencia múltiple del sueño (TLMS)

Este test mide el tiempo que tarda el sujeto en quedarse dormido bajo condiciones favorables. El test asume que un paciente con ESD se dormirá rápidamente si le rodea de las condiciones idóneas. Aunque muchos autores consideran este test como el gold standard para determinar la ESD^{30,254}, esta prueba no evalúa la capacidad del individuo de estar despierto, sólo informa de su capacidad de quedarse dormido cuando el entorno es favorable para ello.

Por este motivo, se recomienda la realización de una PSG la noche previa que permita asegurar que los resultados del TLMS no se ven afectados por un tiempo de sueño insuficiente. Asimismo, se suele recomendar recoger un diario de sueño de las 2 semanas previas al test así como la retirada con la debida antelación de aquellos fármacos que puedan afectar la latencia de sueño o alteren la fase REM.

Pese a su utilidad, el TLMS es una técnica cara ya que exige medios humanos y materiales elevados y no debe de ser utilizado de manera rutinaria en los pacientes con sospecha de SAHS y sólo está indicado en caso de clara sospecha de narcolepsia o cuando la ESD afecta a la vida cotidiana sin que exista evidencia clínica que haga sospechar de la presencia de SAHS.

Test de mantenimiento de la vigilancia (TMV)

Este test mide la capacidad de sujeto de mantenerse despierto en condiciones de baja estimulación^{255,256}. Aunque es una prueba que presenta características similares al TLMS y existe una correlación entre ambas técnicas, miden aspectos diferentes y por tanto son complementarias entre sí. El TMV parece ser más sensible tras la instauración del tratamiento y puede describir el impacto de la ESD de manera más realista.

Test de Osler (Oxford Sleep Resistance)

Este test es una variante del TMV que mide la capacidad del individuo de mantenerse despierto en condiciones de baja estimulación pero difieren del anterior ya que no se realizan mediciones de variables neurofisiológicas.

Test de vigilancia motora (PVT)

Mide el tiempo de reacción del sujeto en respuesta a un estímulo visual y por ello valora la capacidad de mantener la atención que suele verse afectada en los sujetos que presentan ESD.

SAHS: SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Uno de los síntomas clásicos del SAHS es la ESD cuya prevalencia en la población general es muy alta por lo que es necesario determinar si es secundario a trastornos primarios del sueño o debido a otras causas (trabajo a turnos, insuficiencia de sueño...). El SAHS se encuentra detrás de más del 20% de los casos de ESD por lo que es importante tenerlo en cuenta a la hora de valorar un paciente con ESD^{1,2,257,258,259}, aunque hay mas síntomas muchos de ellos que se producen por la noche. Respecto a los síntomas nocturnos, los más frecuentes son el ronquido y las pausas respiratorias, y de hecho se ha establecido asociación entre el IAH y los ronquidos y las apneas observadas. Esta asociación, sin embargo, no es tan estrecha en el caso de IAH y la ESD debido a que pueden existir otros factores implicados³⁶.

Teniendo en cuenta lo comentado previamente, se puede decir que no existen síntomas específicos para el diagnóstico del SAHS y además, los 3 síntomas guías son altamente frecuentes en la población general y en los sujetos con sospecha de SAHS^{259,260}. Por este motivo, pese a que se han propuesto diversos modelos predictivos basados en variables antropométricas y sintomatología, ninguno de ellos hasta el momento ha demostrado una alta precisión^{260,261,262,263}, por lo que por el momento la clínica y la sintomatología son los ejes principales para determinar la sospecha de SAHS. Una regla predictiva, unida a la presencia de

sintomatología clínica, podría ser una herramienta útil de cara a la disminución y organización de las largas listas de espera de las Unidades de Sueño ya que permitiría priorizar a aquellos pacientes con una alta sospecha y evitar la realización de pruebas posiblemente innecesarias en aquellos pacientes que presentan baja probabilidad.

En resumen, un sujeto que refiere ronquidos entrecortados, con pausas asfísicas y ESD o sueño no reparador no atribuible a otra causa, presenta una clara sospecha de SAHS y por ello requiere la realización de una prueba de sueño y una valoración clínica completa²⁶.

EXPLORACIÓN DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE SAHS

Exploración de la vía aérea superior

Como ocurre con la sintomatología, no existe una clara correlación entre la gravedad del SAHS y la presencia de alguna alteración anatómica²⁶⁴, aunque puede tener especial interés en caso de pacientes normopeso o con sobrepeso donde las alteraciones anatómicas destacan más como condicionantes de alteraciones respiratorias durante el sueño²⁶⁵.

La exploración, además de permitir comprender la fisiopatología del proceso, puede ser útil para la elección del tratamiento más allá de la CPAP ya que puede detectar potenciales factores que afecten a la adaptación del paciente a este tratamiento.

El examen debe iniciarse con la valoración visual del paciente (obesidad, cuello corto, constitución facial, discordancias maxilomandibulares...), seguido de una exploración nasal con rinoscopia anterior y endoscopia nasal que permitan valorar las fosas nasales y la rinofaringe para descartar la presencia de alteraciones septales, turbinales, pólipos o tumoraciones entre otros. La exploración oral y orofaríngea se realiza principalmente con el fin de detectar alteraciones maxilomandibulares, hipertrofia amigdalina y valorar el volumen lingual y del paladar blando. Para esto se utiliza la laringoscopia indirecta y la clasificación de Mallampati²⁶⁶. La figura 1 recoge el algoritmo de exploración del paciente con sospecha clínica de SAHS.

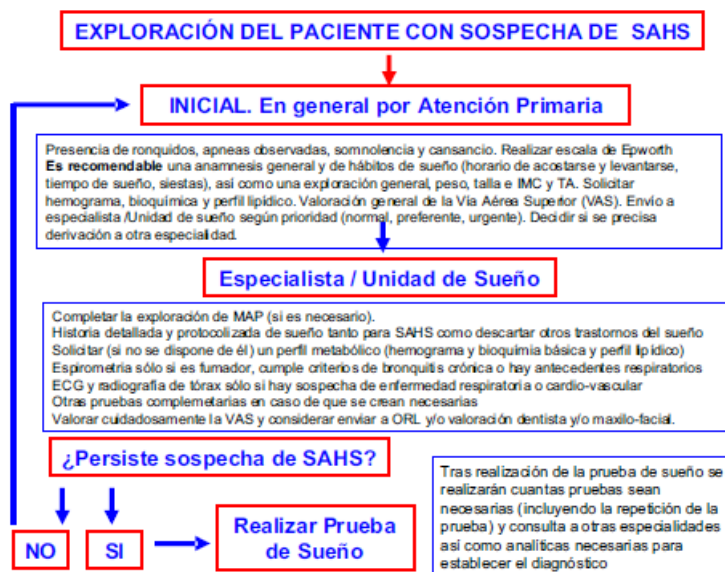


Figura 1: Exploración del paciente con sospecha de SAHS²⁶.

La endoscopia de la vía superior mediante endoscopia flexible es el último e imprescindible paso. Esta prueba tiene como finalidad la valoración de la VAS para detectar el punto de colapso^{267,268}, sin embargo la prueba se realiza en condiciones muy diferentes a las que se desarrolla la enfermedad (en vigilia y con el paciente sentado), por lo que su utilidad más importante parece ser la valoración de la forma faríngea antes y después de colocar prótesis de avance mandibular²⁶⁸.

La maniobra de Müller simula el cierre faríngeo durante el sueño (esfuerzo inspiratorio contra boca y nariz tapada) y se observa mediante endoscopia. Sin embargo, se trata de una prueba no validada que no valora de manera objetiva el esfuerzo inspiratorio ni la actividad muscular durante la prueba por lo que su utilidad es muy limitada.

Se han planteado numerosas pruebas complementarias para estudiar los mecanismos, patogénesis y la biomecánica como la cefalometría, la tomografía axial computarizada (TAC), la RMN, la rinometría y otras pruebas que pueden ser de utilidad en algunos contextos.

Exploración para no especialistas en ORL (otorrinolaringología)

Un número importante de pacientes con sospecha de SAHS son valorados por clínicos (médicos de Atención Primaria o neumólogos) sin formación específica en ORL por lo que es fundamental lograr que la valoración de los pacientes se realice de la manera lo más estandarizada posible.

Exploración física

Peso, talla e Índice de masa corporal (IMC): El paciente es pesado y tallado descalzo y vestido pero sin la ropa de abrigo. La talla se mide con 2 decimales. El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la talla determinada en metros al cuadrado.

Distancia hioides mandíbula: Esta maniobra se utiliza para determinar la presencia de un cuello corto. Para ello, se sitúan los últimos 4 dedos del explorador, siempre y cuando la mano no sea excesivamente grande o pequeña, con la palma hacia abajo desde la zona del hioides hasta el mentón. Si estos 4 dedos sobresalen de forma evidente, es decir, si existe una distancia hioides mentón corta, podemos sospechar de que el paciente tiene el cuello corto.

Calidad de la mordida: Con la boca cerrada en posición de mordida y separación de los labios se valora la posición de ambas arcadas dentarias en contacto.

Evaluación de retro-micrognatia: Con esta prueba se valora la arcada mandibular en relación con el volumen facial. Para ello, el paciente se coloca de perfil y se valora la posición del mentón en relación a la línea vertical del maxilar.

Orofaringoscopia: Esta prueba pretende detectar la presencia de hipertrofia amigdalina y el aumento de volumen de paladar blando, su posición en relación a la pared posterior o la presencia de membranas que incrementen su superficie. Únicamente son necesarios para su realización luz directa y un depresor lingual.

Exploración de grados de Mallampati: Se evalúa con el paciente sentado y una buena iluminación de la cavidad oral y máxima apertura oral del paciente sin fonar. Se valora la visibilidad de la base de la úvula, istmo de las fauces (los arcos delante y detrás de las amígdalas) y el paladar blando.

Exploración nasal: Dado que esta prueba requiere la valoración por parte de un especialista, es más frecuente realizar una entrevista al paciente en busca de síntomas que denoten dificultad respiratoria y otros síntomas como larinorrea o crisis de estornudos.

Pruebas complementarias: Existen pocos datos que avalen la realización de pruebas adicionales aunque la solicitud de las mismas depende de la experiencia clínica y de su disponibilidad. Las espirometrías sólo deberían de indicarse en caso de sospecha de enfermedad respiratoria, tos crónica y disnea y a aquellos pacientes que cumplan criterios de bronquitis crónica, fumadores mayores de 40 años o exfumadores de menos de un año y obesos mórbidos²⁶⁹

Por su parte, el Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño recomienda lo siguiente sobre las pruebas complementarias²⁶:

- Hormonas tiroideas: Las hormonas tiroideas sólo deben de solicitarse en caso de sospecha o pacientes con patología diagnosticada sin control reciente.
- Electrocardiograma y radiografía de tórax: Parece existir consenso en solicitar esta prueba únicamente cuando existe sospecha de patología²⁶.
- Analíticas: En este aspecto se recomienda realizar a todos los pacientes un hemograma y una bioquímica básica que incluya perfil lipídico.
- Ecocardiografía transtorácica: Parece existir un consenso en la necesidad de realizar esta prueba debido a la alta prevalencia de hipertensión arterial, miocardiopatía dilatada, hipertensión pulmonar y patología isquémica en pacientes que presentan SAHS severo.
- Otras pruebas: Como se ha comentado anteriormente, en general se recomienda la exploración básica de la vía aérea y de la zona ORL en todos los pacientes con sospecha de SAHS. En caso de detectarse alteraciones específicas, se vaya a realizar cirugía o si el tratamiento de elección es el dispositivo avanzado mandibular (DAM) el paciente

debe de ser remitido a un especialista del área (dentista, cirujano maxilofacial, ORL). De igual manera, en el caso de que el paciente presente una intolerancia a la CPAP debe de ser remitido a ORL para su valoración.

Exploración del ronquido simple y del ronquido patológico

El ronquido es un ruido respiratorio que se presenta durante el sueño (diurno o nocturno) y aunque existen diversas definiciones, la Asociación Americana de Alteraciones del Sueño lo define como una respiración grave de la VAS sin apnea ni hipoventilación causada por la vibración de los tejidos faríngeos²⁷⁰. La fuente es la región palatina y faríngea aunque en las fosas nasales se puede crear un sonido similar. Respecto a las clasificaciones existe un amplio abanico. Powell y Riley propusieron dividirlo en simple (ni genera molestias al compañero ni hay evidencia objetiva de resistencia de la vía aérea), ronquido alto habitual o ronquido social (molesta al compañero pero no hay resistencia de la vía aérea por lo que suele considerarse simple) y ronquido acompañado de SAHS. Por su parte, Lugaresi et al^{271,272} clasifican el ronquido como continuo o cíclico. En el primer caso, el ronquido presenta siempre una misma amplitud y no supone apenas molestia para el acompañante, mientras que el segundo presenta una intensidad variable en el que los intervalos silenciosos corresponden a las apneas.

Indistintamente de la clasificación, es fundamental valorar el ronquido teniendo en cuenta si es esporádico o habitual y si está condicionado por alguna postura. El ronquido es un síntoma guía del SAHS, pero no se presenta de manera exclusiva en esta patología ni es posible determinar que roncadores simples evolucionarán de forma segura a SAHS, aunque la presencia de otros factores como la retrognatia, el cuello corto o hipertrofia del velo del paladar pueden ser una buena pista. La anamnesis y la exploración física de manera aislada difícilmente pueden diferenciar entre roncadores simples y SAHS por lo que las pruebas de sueño son fundamentales²⁷³. En este ámbito, se considera ronquido simple o benigno aquel que es aislado y no está asociado a patología o anomalías anatómicas (obesidad o retrognatia entre otros), ni semiológicas (ESD o dificultad de concentración) de alta prevalencia entre los pacientes con SAHS. El ronquido siempre es un síntoma de sospecha y debe de

valorarse la presencia de apneas referidas por el paciente o por el acompañante u otro síntoma asociado a la presencia de SAHS.

Obviando las molestias generadas sobre el acompañante, parece existir evidencia suficiente para sustentar que el ronquido por sí mismo es un factor de riesgo de diversas patologías, ya que parece favorecer el proceso arterioescleroso²⁷⁴, HTA^{275,276}, las alteraciones del metabolismo de la glucosa e insulina^{277,278}, la cefalea crónica²⁷⁹ y el retraso de crecimiento fetal en madres roncadoras²⁸⁰, así como una mayor siniestralidad en accidentes de tráfico²⁸¹.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Se ha planteado la utilización de la historia clínica y modelos predictivos para el diagnóstico, sin embargo, estos métodos logran resultados variables^{2,260,262,264,261,263}, y por tanto no son útiles para realizar una diagnóstico en firme. Por ello, la utilización de otras pruebas diagnósticas es fundamental, entre las que se encuentran la polisomnografía (PSG) y la poligrafía respiratoria (PR).

Polisomnografía (PSG)

La PSG es el patrón de oro para el diagnóstico del SAHS^{282,283,284,285,286,287} ya que permite un registro simultáneo de variables neurofisiológicas y cardio-respiratorias permitiendo valorar la calidad y cantidad de sueño e identificando los eventos respiratorios y su impacto a nivel cardio-respiratorio y neurofisiológico. Para monitorizar el estado del paciente (despierto o dormido) se utilizan el electroencefalograma, electro-oculograma izquierdo y derecho y electromiograma en el mentón.

Además, el registro respiratorio debería incluir medidas del esfuerzo respiratorio, moniotrización del flujo respiratorio mediante sensor termal del aire y medición de la presión nasal y la saturación arterial de oxígeno. Frecuentemente se realiza electromiografía de la tibia

anterior para determinar los movimientos de los miembros que pueden alterar la fase del sueño o la respiración. Por último, también se monitoriza la posición corporal debido a la asociación existente entre la posición durante el sueño y la apnea obstructiva que presentan muchos pacientes⁵⁸.

Por consenso, para que pueda considerarse válida la prueba debe realizarse en horario nocturno o en el horario habitual que duerma el paciente con una duración no inferior a 6,5 horas y 3 horas de sueño^{284,285,286,287,288}.

Pese a la gran cantidad de información que aporta, su limitada disponibilidad, la necesidad de utilizar una cama hospitalaria y personal especializado, ha obligado a utilizar otras alternativas como es la PR.

Poligrafía respiratoria (PR)

La PR es una prueba que permite la determinación de variables respiratorias y cardiacas^{288,289,290,291}. Es un método sencillo y barato aunque el ahorro puede verse afectado por los equipos utilizados, la cualificación del personal implicado, la realización de la prueba en el hospital o en el domicilio del paciente. Pese a que el patrón de oro, como ya se ha comentado, es la PSG, algunos estudios sugieren que la eliminación de las variables neurofisiológicas no supondría un cambio significativo en el diagnóstico²⁹² por lo que unido a su mayor accesibilidad y disponibilidad, la convierte en una prueba de gran utilidad^{105,,293,294,295}.

En principio, se estableció que los pacientes candidatos a esta prueba eran aquellos que presentaban un baja sospecha de enfermedad y por tanto la PR podría descartarla, o aquellos que presentaban una alta probabilidad de presentar la enfermedad, lo que podría servir para confirmar el diagnóstico. Pese a esto, la PR y la PSG se consideran pruebas complementarias por lo que la realización de una no excluye la realización de la otra. Es más, en aquellos pacientes que la PR resulte negativa pero el paciente presente una clara sintomatología se

recomienda realizar la PSG y/o otras pruebas adicionales como el TLMS a fin de descartar o confirmar el diagnóstico.

Ciertamente, la realización de la prueba en el entorno domiciliario, la utilización de equipos con mayor o menor número de canales, entre otros factores, puede afectar a los resultados de la misma. Además, la PR también presenta algunas desventajas, principalmente la imposibilidad de medir variables neurofisiológicas que podrían determinar la calidad y cantidad de sueño del paciente. Esto puede acabar suponiendo una infraestimación de la severidad del SAHS. A fin de solventar estas carencias, se da importancia a la utilización de bandas de esfuerzo toraco-abdominal, la posición del paciente así como la actimetría y el ronquido.

Indistintamente el paciente realice la prueba de manera domiciliaria o hospitalaria, se recomienda que completen un cuestionario donde se recoja información, como la hora de irse a la cama, la hora aproximada en la que cree que se ha dormido y en la que ha despertado y se ha levantado y la impresión subjetiva sobre la calidad del sueño. Esta información es de utilidad para la valoración de los resultados de la PR.

Pruebas domiciliarias versus hospitalarias

La realización de pruebas domiciliarias es uno de los aspectos más investigados en el SAHS ya que, aunque la PSG es la prueba más utilizada, es costosa y obliga a realizar la prueba en un centro hospitalario con el consecuente gasto sanitario y molestias y gastos indirectos que sufre el paciente.

Los estudios han demostrado que las pruebas realizadas en el domicilio del paciente no son peores ni de cara al tratamiento ni al diagnóstico de la patología^{105,294,295,296} aunque es necesario tener en cuenta que estos estudios se han realizado en poblaciones seleccionadas ya que se excluyeron a los pacientes complejos (pacientes con insuficiencia cardiaca, problemas respiratorios, patologías neuromusculares...) por lo que la universalización de la técnica a todos los pacientes sigue siendo una tarea pendiente. Pese a la clara ventaja de la realización de

pruebas domiciliarias a nivel de costes sanitarios debido al ahorro de la cama hospitalaria y del personal técnico supervisando, un porcentaje relevante de pruebas deben de repetirse, ya sea nuevamente en el domicilio del paciente o en el centro hospitalario.

Aun teniendo en cuenta lo descrito, en ocasiones, la realización de la prueba domiciliaria u hospitalaria depende de los propios recursos del centro. En la actualidad, todavía sigue habiendo centros que no disponen de PR por lo que la única opción que pueden ofrecer a sus pacientes es la realización de PSG. Al tener que utilizar esta técnica con todos los pacientes aumenta la lista de espera y con ello el tiempo necesario para iniciar el tratamiento en aquellos pacientes que lo requieren realmente.

Otro aspecto que puede afectar a los resultados, tanto clínicos como de gasto de recursos, es si el paciente acude al centro para recoger el aparato y posteriormente ponérselo en su domicilio o si es el técnico quien acude al domicilio del paciente para colocarle el aparato. Esto podría suponer un condicionante sobre todo en pacientes con dificultades físicas o personales para acudir al centro.

La figura 2 recoge el algoritmo de diagnóstico establecido en el Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño²⁶:

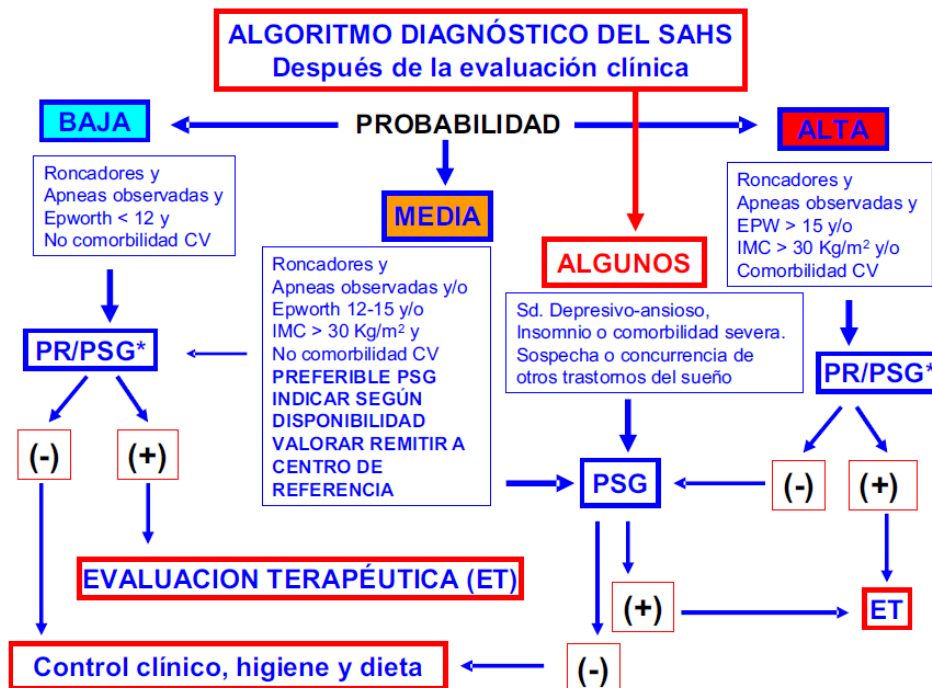


Figura 1. Estrategia diagnóstica ante un paciente remitido por sospecha clínica de Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS).
PR = Poligrafía Respiratoria; PSG = Polisomnografía convencional; Epworth = Escala clínica de somnolencia de Epwrth; IMC = Índice de masa corporal.

Figura 2: Algoritmo de diagnóstico establecido en el Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño²⁶

En resumen, y como conclusión a lo comentado anteriormente, el algoritmo establece la indicación de la realización de PR y PSG dependiendo de las características del paciente (Epworth, comorbilidad, IMC), pero también de la accesibilidad y disponibilidad del centro de las pruebas así como de la cercanía del paciente al hospital.

SAHS y accidentes de trabajo

En los años 80, Findley et al detectaron una alta tasa de accidentes entre pacientes que presentaban SAHS²⁹⁷ que fue posteriormente constatado por otros autores^{298,299}. Dependiendo el perfil laboral, el riesgo relativo que presentan los trabajadores con SAHS es de entre 2:1 y 7:1³⁰⁰, llegando a 11:1 en caso de asociarse el consumo de pequeñas cantidades de

alcohol^{12,301,301}. El SAHS no sólo está asociado a un aumento en el número de accidentes de tráfico, si no también a una mayor gravedad de los mismos, ya que suelen ocurrir a una mayor velocidad y son, sobre todo, choques frontales.

Por el momento no se ha determinado que factores o síntomas del SAHS están relacionados con los, aunque se ha sugerido que la presencia de ERAM tendría mayor efecto que al IAH³⁰². En esta misma línea, el estudio realizado por Young et al³⁰³ ante valores de IAH similares los roncadore presentaban un mayor riesgo relativo que los no roncadore.

Una de las explicaciones esgrimidas para justificar esta asociación es que los pacientes con SAHS presentan un mayor número de errores de conducción, tiempos de reacción más largos y una disminución de la capacidad de concentración en test de simulación de conducción que la población sana^{304,305}. Consecuentemente, se considera que los pacientes con SAHS que inician tratamiento con CPAP logran una reducción en el riesgo de sufrir un accidente^{306,307,308}.

ATENCIÓN PRIMARIA Y SAHS: IMPORTANCIA EN LA DETECCIÓN, DERIVACIÓN Y SEGUIMIENTO

La accesibilidad, la continuidad en los cuidados, el conocimiento de la comorbilidad y de la situación personal de paciente (entorno familiar, social y laboral) convierten a la AP en una pieza fundamental en el deseable abordaje multidisciplinar del SAHS.

El Documento de Consenso de SAHS²⁶ establece que la presencia de los 3 síntomas guía (ESD, ronquidos y pausas respiratorias referidas por el compañero de dormitorio) es ya indicativo suficiente de sospecha de SAHS, por lo que recomienda la realización de una historia clínica detallada en la que se recojan, además de los síntomas y signos y su intensidad, la comorbilidad, los datos antropométricos (IMC, perímetro de cuello), así como Epworth, tiempo de evolución, perfil psicógeno, consumo de alcohol y fármacos y repercusión social y laboral de los síntomas. El documento recomienda una exploración de la cavidad bucal y orofaríngea junto a una exploración cardiopulmonar básica. Asimismo, recomienda la

búsqueda activa de SAHS entre pacientes que presenten comorbilidad asociada al síndrome (HTA, obesidad, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular entre otros).

En caso de presentar sintomatología compatible con la enfermedad, los pacientes deberán de derivarse a las unidades especializadas de referencia, siéndolo por vía preferente aquellos que presenten ESD incapacitante, HTA no controlada y los que ejerzan como conductores o actividades similares. La colaboración entre AP y las Unidades de Sueño debe ir mas allá de la normal colaboración interdepartamental y la correcta derivación de los pacientes y ser parte activa en el seguimiento de los mismos, valorando la evolución de la sintomatología, la utilización de CPAP y sus efectos adversos si corresponde y remitir nuevamente a la atención especializada en caso de requerirlo. El Documento de Consenso de SAHS²⁶ ha establecido unos criterios de derivación de estos pacientes que se recoge en la tabla 5.

Tabla I. Criterios de priorización de un paciente CON SOSPECHA CLÍNICA DE SAHS al especialista de referencia o unidad del sueño
DERIVACIÓN PREFERENTE/URGENTE
<ul style="list-style-type: none">• Excesiva somnolencia diurna incapacitante• HTA de difícil control• Cardiopatía isquémica• Arritmias cardíacas• Accidentes cerebrovasculares• Insuficiencia respiratoria• Profesiones de riesgo: conductores, trabajos con máquinas peligrosas o en alturas, etc.

Tabla 5: Criterios de priorización de pacientes con sospecha clínica de SAHS.

Pese a la importancia de SAHS y de las consecuencias de su falta de tratamiento, un estudio realizado en Latinoamérica detectó que la mayoría de los médicos de AP no realizaba ningún tipo de detección sistemática de la enfermedad^{309,310}. Es más, un tercio de los médicos encuestados respondió incorrectamente al 50% de las preguntas sobre la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de SAHS. Pese al esto, más del 70% de los encuestados refirieron sentirse capacitados para identificar pacientes con riesgo de presentar SAHS aunque sólo el 35% mantuvo esa afirmación en el caso del tratamiento³¹¹. Aunque se detectaron diferencias entre los diversos países, no se constató diferencia entre los años de experiencia de los

encuestados³¹², es decir, aquellos médicos que poseían una experiencia más amplia no eran mejores conocedores del SAHS.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL SAHS

El tratamiento del SAHS presenta objetivos múltiples. Por un lado, se busca mejorar la sintomatología del paciente y su calidad de sueño y vida. Por otro lado, el objetivo es reducir las complicaciones sistémicas disminuyendo el riesgo de padecer alguna de las enfermedades asociadas. Todo esto, intentando obtener un tratamiento con el menor coste posible.

El tratamiento de SAHS se divide en las siguientes categorías:

- 1) Medidas higiénico-sanitarias.
- 2) Tratamiento farmacológico.
- 3) Tratamiento médico de la nariz.
- 4) Estimulación eléctrica.
- 5) Otros tratamientos.
- 6) Presión continua positiva en la vía aérea (CPAP).
- 7) Dispositivo avanzado mandibular (DAM).
- 8) Tratamiento quirúrgico del SAHS y de la roncopatía crónica.

Medidas higiénico-sanitarias

El objetivo final de estas medidas es eliminar los factores de riesgo que favorecen o agravan el SAHS. Estas medidas son de recomendación general a todos los pacientes indistintamente reciban o no otro tipo de tratamiento.

A) Higiene del sueño

La realización de una correcta higiene del sueño es una de las primeras recomendaciones que se dan a los pacientes con SAHS. Una de las causas de más frecuentes de hipersomnolencia

diurna es unos hábitos de sueño incorrectos, debidos a rutinas inadecuadas y horarios irregulares^{259,258}. Además, algunos estudios han asociado la privación de sueño con una relajación de la musculatura incrementando el colapso de VAS agravando la patología pre-existente. Entre las recomendaciones realizadas está favorecer un entorno tranquilo y adecuado para que se produzca el sueño, mantener la habitación a una temperatura adecuada y evitar los estímulos (olores, ruidos...) que puedan evitar la conciliación del sueño o su mantenimiento.

B) Obesidad

Aunque en la actualidad aún exista controversia sobre los mecanismos que relacionan obesidad con SAHS, sí que parece haber consenso en que un porcentaje no desdeñable de pacientes con SAHS son obesos y que la reducción de peso en los mismos suele ir acompañada en una mejoría en la sintomatología, disminuyendo el índice de apneas y mejorando la saturación nocturna^{312,313,314}.

C) Alcohol

Se ha constatado que el consumo de alcohol se asocia con una precipitación o agravamiento del SAHS debido a la depresión de la actividad faríngea. Además, provoca que las apneas sean más numerosas y largas provocando desaturaciones más severas. Por todo ello, los pacientes con SAHS deben de moderar o eliminar el consumo de alcohol y evitarlo en las horas vespertinas³¹⁵.

D) Tabaco

El tabaco aumenta el riesgo de roncopatía, posiblemente debido a la irritación e inflamación producida por el humo en la VAS, incrementando la probabilidad del desarrollo de SAHS⁵⁹. Es

por ello y al igual que con el alcohol, se debe de recomendar el abandono del habito tabáquico sin dejar de vigilar el posible riesgo de aumento ponderal.

E) Fármacos

Las benzodicepinas son fármacos ampliamente utilizados en nuestro entorno. Sin embargo, en el caso del SAHS, disminuyen la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia durante el sueño y la vigilia. Por ese motivo se recomienda el uso de hipnóticos no benzodicepínicos como el zolpidem o la zoplicona. Las benzodicepinas no son los únicos fármacos que tienen un impacto negativo sobre el SAHS, hay algunos estudios que han sugerido que los beta-bloqueantes también pueden agravar la enfermedad.

F) Hipotiroidismo

Se estima que entre el 0,5% y el 3% de la población presenta hipotiroidismo, siendo la prevalencia más alta entre las mujeres mayores (5,3-7%)^{316,317}. Por otro lado, se ha observado que los pacientes con SAHS e hipotiroidismo disminuían el número de apneas e hipoapneas tras el tratamiento farmacológico³¹⁸.

G) Posición corporal

Algunos pacientes sólo tienen SAHS de decúbito supino y además, el SAHS se agravan en esa posición por lo que es mejor evitarla³¹⁹. Por ello, se ha definido como SAHS postural cuando IAH en la posición en decúbito supino es al menos el doble que en decúbito lateral³²⁰.

Tratamiento farmacológico

Pese a los numerosos fármacos estudiados, en la actualidad no disponemos de ningún medicamento eficaz para el tratamiento del SAHS. Algunos de ellos, como la medroxiprogesterona y la protriptilina, tras haber sido ampliamente estudiados, presentan unos efectos secundarios que limitan de manera considerable su empleo y únicamente deberían de utilizarse como último recurso. Otra de las alternativas estudiadas son los inhibidores de la recaptación de serotonina³²¹. Se han realizado estudios en modelos animales con 5-HT₃, 5-HT₂ y 5-HT_{1C-2} con resultados esperanzadores^{322,323}. Por otro lado, el control farmacológico de las motoneuronas que regulan el tono de la VAS se postula como otra diana farmacológica de interés, aunque todavía no hay evidencia suficiente.

Oxígeno

El papel del oxígeno como tratamiento complementario es controvertido^{324,325}. Inicialmente, fue desaconsejado debido a que producía una prolongación de las apneas en sujetos normocápnicos, aunque también se constató una reducción del número de estas. Se desconoce el mecanismo de acción, aunque se cree que está relacionado la estabilización del sistema de control ventilatorio. Este tratamiento no produce mejoría en pacientes que presentan una saturación de oxígeno igual o superior al 90%, ni modifica la arquitectura del sueño, ni disminuye la somnolencia diurna. Pese a estas claras limitaciones, puede existir un grupo de pacientes, concretamente aquellos pacientes con SAHS e insuficiencia respiratoria que podrían potencialmente beneficiarse de esta técnica, aunque en ocasiones el tratamiento único con CPAP pueda ser suficiente. Es por este motivo que se recomienda al menos 3 meses de tratamiento en monoterapia con CPAP para comprobar si controla de por sí la hipoxemia antes de indicar el uso de oxígeno.

Según lo descrito, la indicación del uso de oxígeno debe realizarse siempre teniendo en cuenta las características del paciente, ya que se desconoce el impacto a largo plazo. En caso de utilizarse deberá de confirmarse mediante la realización de una prueba de sueño la mejoría en los valores de la saturación de oxígeno.

Tratamiento médico de la nariz

Diversos estudios han constatado que la obstrucción nasal es un coadyuvante en el desarrollo de SAHS y que su resolución, aunque logra cierto grado de mejoría, no alcanza la curación^{326,327}. El estudio realizado por Houser et al constató que una mayor congestión nasal está relacionada con SAHS en población de rinitis alérgica³²⁸. Asimismo, los estudios realizados por Teculescu y Terry Young concluyeron que el ronquido estaba asociado de manera independiente con la obstrucción nasal nocturna^{329,330}.

Pese a lo anteriormente descrito, existe un cierto consenso sobre la utilidad del tratamiento con fármacos por vía nasal en pacientes con obstrucción nasal indistintamente si presentan rinitis o alergia ya que, aunque no produce una mejora significativa en el IAH, puede mejorar la calidad del sueño nocturno, su fragmentación y en algunos casos la tolerancia y cumplimiento con CPAP. En este sentido, un ensayo clínico aleatorio cruzado en el que se comparaba fluticasona frente a placebo, detectó una mejoría en la resistencia nasal y en el IAH en un grupo de pacientes roncadores con y sin SAHS³³¹. Este aspecto queda refrendado por los resultados obtenidos por otros estudios similares donde constataron una mejoría en los microdespertares y en la arquitectura del sueño³³².

Estimulación eléctrica

Este tratamiento fue propuesto por Miki et al en 1989 y plantea la utilización de la electroestimulación transcutánea durante el sueño mediante dos electrodos intradérmicos en la región submentoniana que realizarían la estimulación cuando se produce la apnea. Los resultados de este estudio preliminar con 6 pacientes demostraron una importante disminución del IAH (39,2 a 11,7)³³³. Sin embargo, estudios posteriores lograron resultados contrarios, incluso cuando se realizaba la estimulación antes de la apnea³³⁴.

Tras numerosos estudios, no existe en la literatura actual evidencia sobre la eficacia de la estimulación eléctrica durante el sueño y de que ésta produzca una reducción del IAH tanto si se utiliza estimulación intramuscular transmucosa o transcutánea. Por tanto y por el momento, la recomendación existente al respecto establece que la estimulación eléctrica transmucosa o transcutánea durante el día, como método de entrenamiento de los músculos responsables de

mantener la vía aérea abierta, podría ser de utilidad en pacientes con roncopatía o SAHS leve²⁶, sin que presente efectos secundarios o contraindicaciones excepto en caso de los pacientes con estimulación cardíaca permanente. Son necesarios más estudios para poder confirmar o descartar la utilidad de este tratamiento.

Otros tratamientos: reflujo gastroesofágico (RGE)

El RGE es una patología muy frecuente en pacientes con SAHS tal y como han apuntado diversos estudios^{335,336,337,338,339,340}, sin embargo no se ha demostrado una relación clara entre ambas enfermedades e incluso se ha sugerido que esta asociación puede ser debida más al fruto de la alta prevalencia de ambas patologías que de la causalidad^{341,342,343}. En este sentido, algunos estudios han constatado una reducción significativa del IAH con el tratamiento médico antirreflujo^{344,345} mientras que otros no la consideran significativa, aunque si mejoraron los microdespertares^{337,346}.

Presión continua positiva en la vía aérea superior (CPAP)

La presión positiva continua sobre la vía aérea es el tratamiento más efectivo para el SAHS^{196,347,348,349,350,351,352,353}. El desarrollo de la CPAP es relativamente reciente ya que fue en 1981 cuando Colin Sullivan³⁵⁴ desarrolló la primera CPAP que consistía en una turbina que aplicaba una presión predeterminada a través de una mascarilla nasal adaptada a la cara del paciente y fijada mediante un arnés. El mecanismo de acción de la CPAP es mecánico. La CPAP produce un aumento de la sección de la VAS especialmente aumentando el diámetro de izquierda a derecha. Además, produce un incremento en la capacidad residual funcional y con ello un aumento del diámetro de la VAS.

Esta tipo de acción corrige las apneas obstructivas, las mixtas y en ocasiones las centrales, elimina también las hipoapneas y suprime el ronquido. Además, elimina las desaturaciones de oxígeno y los despertares electroencefalógrafos (arousal) secundarios a los eventos respiratorios, por lo que logra normalizar la arquitectura del sueño. En resumen, la CPAP logra

la remisión de los síntomas del SAHS, la reducción o eliminación de la ESD determinada mediante escalas clínicas^{355,356} y por test de latencia múltiple del sueño³⁴⁸. Consecuentemente, mejora la capacidad cognitiva y la calidad de vida^{10,155,356, 357,358,359} de los pacientes. Entre otros beneficios, logra reducir el riesgo de accidentes de tráfico en los pacientes con SAHS^{349,,360,361}.

Adherencia

La CPAP ha demostrado claramente su eficacia, aunque no es capaz de curar la enfermedad por lo que su utilización debe de ser de manera continuada, y por ello el cumplimiento tiene una especial importancia. Es un tratamiento altamente coste-efectivo sobre todo teniendo en cuenta las consecuencia neurocognitivas y cardiovasculares del SAHS³⁶²

En nuestro entorno, el Sistema Nacional de Salud financia el tratamiento por lo que el coste del mismo no es un problema para lograr una correcta adherencia. Sin embargo existe un porcentaje no desdeñable de pacientes que no realiza un cumplimiento óptimo, principalmente los pacientes asintomáticos, reduciendo con ello el efecto de la CPAP^{201,363}. De hecho, el cumplimiento se sitúa sobre el 60-70%^{239,364,365}, valores similares a los detectados con el uso de inhaladores en el asma y fármacos anticonvulsionantes en el tratamiento de la epilepsia³⁶⁶.

No se puede predecir que pacientes van a ser buenos cumplidores antes de iniciar el tratamiento. El sexo, la edad, el nivel educativo, el IAH o la presión de la CPAP no han demostrado ser predictores de un buen cumplimiento. Aunque se ha planteado la titulación de la presión para mejorar la adherencia al tratamiento, los estudios muestran que no mejora la adherencia³⁶⁷ e incluso puede lograr resultados peores³⁶⁸.

Los pacientes que refieren una mejoría de la sintomatología, así como un buen control de los efectos secundarios, son los pacientes que mejor adherencia al tratamiento presentan^{366,369}. Otros factores que sí parecen estar asociados a una adherencia a largo plazo son el ronquido elevado, el SAHS severo, ESD y la adherencia a corto plazo(al principio del tratamiento)^{370,371}.

Por ello, la educación y el apoyo a los pacientes es fundamental para mejorar el cumplimiento, así como la detección de los efectos adversos y la realización de un correcto abordaje.

Ante esto, el Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño²⁶ subraya la importancia del control y seguimiento de los pacientes para lograr un buen cumplimiento y recomienda que el seguimiento se realice a través de las Unidades de Sueño, sobre todo los primeros meses a fin de detectar efectos secundarios y mejorar el cumplimiento.

Efectos secundarios del tratamiento con CPAP

Aunque no existe duda sobre la eficacia de la CPAP en el tratamiento del SAHS, es un tratamiento incómodo para los pacientes. Es necesario recalcar que un importante número de los efectos adversos se deben al mal uso del aparato y de los complementos, por lo que una buena relación entre los profesionales sanitarios y el paciente puede ser una vía que permita detectar estos efectos y atajarlos, realizando para ello una correcta indicación del tratamiento y informando debidamente al paciente sobre el mismo.

Los efectos secundarios asociados a la CPAP aparecen mayoritariamente en las primeras semanas de tratamiento y frecuentemente suelen ser leves y transitorios, sin embargo, su gran prevalencia, en torno al 50%, hace de los mismos un punto importante a tener en cuenta²⁶. Los efectos secundarios más frecuentes son los siguientes:

- Congestión y/o obstrucción nasal: es el efecto secundario más frecuente y se produce normalmente por edema e inflamación de la mucosa. El uso de la CPAP puede provocar o agravar una rinorrea previa. El tratamiento depende de la causa, pero con frecuencia cede de manera espontánea. En caso de una rinitis aguda debido a un cuadro catarral el tratamiento sintomático suele ser suficiente, mientras que en el caso de procesos crónicos agravados o provocados por la CPAP si no son debidamente detectados y tratados pueden llegar a afectar al cumplimiento con la CPAP.

El tratamiento de este efecto secundario se basa en el uso de corticoides por vía nasal, medidas locales y vasoconstrictores, en el caso de estos últimos no se recomienda alargar el tratamiento más de 3 días. En caso de congestión crónica se recomienda el uso de corticoides crónicos y la valoración por ORL que permita descartar malformaciones como las dismorfias septales, poliposis nasales, rinitis crónica u otras patologías que requieran tratamiento específico. La presencia de alteraciones nasales crónicas puede suponer la necesidad de instaurar un tratamiento quirúrgico.

Ante un cuadro de congestión nasal debido a una infección de las vías respiratorias altas en la que se produce una obstrucción nasal, el paciente tratará de respirar por la boca. La CPAP exige al paciente respirar y espirar por la nariz así que es posible que la presión producida por la máquina impida al paciente respirar de esta manera y acabe quitándosela para poder respirar, disminuyendo su eficacia. En estos casos se recomienda suspender unos días la CPAP y realizar el tratamiento tópico de la congestión.

- Irritación cutánea: es frecuente la irritación de la piel en contacto directo con la mascarilla. Aunque es cierto que la irritación es de escasa importancia y de duración limitada, sobre todo con las mascarillas más modernas, produce una incomodidad en el paciente que suele desaparecer con el endurecimiento de la piel. En caso de pieles sensibles se recomienda el uso de geles con clorhexidina, medidas locales, cambio de mascarilla o rotar mascarillas que presenten distintos lugares de apoyo.

- Sequedad faríngea: pese a ser un efecto secundario frecuente es necesario diferenciar cuando se trata de un efecto previo o es posterior a la instauración del tratamiento. En el primer caso, la sintomatología suele mejorar con la CPAP, debido a que la causa subyacente es la sequedad en el paladar que aparece con los ronquidos y las apneas. En caso que aparezca posteriormente y se mantenga más allá del primer mes de tratamiento es necesario instaurar un humidificador-calentador conectado a la CPAP.

- Ruido: es una queja frecuente las primeras semanas de tratamiento, es debido al cambio de tonalidad entre la inspiración y expiración que se produce a nivel de la mascarilla, aspecto que han mejorado los aparatos más modernos.

- Conjuntivitis: suele producirse por la fuga de aire a través de la mascarilla que impacta sobre la conjuntiva produciendo la irritación y suele ser indicativo de un mal ajuste de la mascarilla por lo que el ajuste de la misma suele solucionar el problema.

- Cefalea: es un efecto infrecuente, por regla general de duración limitada y sin causa conocida. En el caso de dolor relevante se pueden utilizar analgésicos.

- Epistaxis: se trata de un efecto secundario poco frecuente pero que puede afectar a la utilización del aparato. Se produce generalmente por una sequedad de las mucosas nasales. Su tratamiento se basa en medidas higiénicas, como mantener una correcta humedad en la estancia, instaurar gotas nasales de suero fisiológico o de agua marina, aumentar la ingesta de líquidos, y utilizar humidificadores ambientales o humidificadores conectados a la propia CPAP.

En caso de epistaxis importantes por cantidad o frecuencia se recomienda la derivación al especialista ORL para que realice una valoración y realice el tratamiento conveniente que puede implicar la cauterización de pequeños vasos. La finalidad última del tratamiento es reducir tanto el número como la frecuencia de los episodios.

- Frío: se trata de un aspecto a tener en cuenta en regiones del norte y en casas que no dispongan de calefacción ya que el aire de la CPAP en invierno puede entrar en la vía aérea superior a 15°C o menos. La recomendación en estos casos es aumentar la temperatura de la habitación y/o utilizar un humidificador-calentador del sistema.

- Insomnio: Suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento, en el periodo de adaptación. Por regla general, no es conveniente el tratamiento farmacológico con inductores del sueño y se recomienda informar al paciente de que la introducción del tratamiento se puede comenzar de manera paulatina, aumentando de manera progresiva el número de horas de utilización de la CPAP.

- Aerofagia: se produce por la deglución del aire de la CPAP por pacientes que no están debidamente adaptados a la máquina. Es un efecto poco frecuente que suele desaparecer según el paciente logra una mejor adaptación al tratamiento. En caso de que la situación persista se puede indicar el uso de otras medidas, siendo la más eficaz el cambio de tipo de CPAP o de mascarilla.

- Otros síntomas: teniendo en cuenta las características del tratamiento, la CPAP puede provocar claustrofobia y favorece el insomnio o la ansiedad. Se han descrito casos puntuales de otros efectos como barotraumas, ruptura timpánica, enfisema subcutáneo, neumotórax y neumoencéfalo entre otros.

Además de todos los efectos secundarios descritos, la CPAP lleva utilizándose algo más de 30 años por lo que los efectos a largo plazo (sinusitis crónica, problemas dentales, tumores...) son todavía en parte desconocidos.

Ajuste del nivel óptimo de la presión de la CPAP

Cada paciente con SAHS precisa una presión concreta por lo que ésta debe individualizarse en todos los casos. Para ello, el paciente debe estar debidamente instruido, por ejemplo a través de las escuelas de CPAP o personal de enfermería especializado en el tratamiento, y la mascarilla debe de ser adecuada a las características del mismo.

Generalmente, los pacientes no inician el tratamiento con la presión óptima establecida. Normalmente se aplica una rampa de presión, es decir, se inicia el uso de la CPAP con una presión inferior a lo indicado para ir aumentando la misma de manera paulatina. Esto puede ser contraproducente en pacientes con SAHS severo, los cuales presentan tiempos de latencia

bajos, y reducir el cumplimiento. No se recomienda que las rampas tengan una duración superior a los 10 minutos (5 en pacientes con SAHS severo) para asegurar la adherencia.

Una vez el paciente está acostumbrado al aparato se debe determinar el nivel de presión necesario durante la noche que permita eliminar las apneas, hipoapneas, el ronquido, los desfases toraco-abdominales, los microdespertares respiratorios y las desaturaciones cíclicas debidas a los eventos respiratorios. Todo esto provoca una normalización de la arquitectura del sueño, logrando un sueño reparador y obteniendo una mejoría importante en un tiempo mínimo. Se han planteado métodos para adecuar la presión a cada sujeto que se detallan a continuación:

a) Ajuste del nivel de CPAP por PSG convencional

Inicialmente el ajuste de la presión se realiza mediante una PSG convencional^{285,286,287}, por lo que los pacientes tratados con CPAP requieren un estudio para el diagnóstico y otro para el ajuste. Para realizar este ajuste el paciente duerme con una presión mínima de 4cm de H₂O. Tras la aparición de los eventos respiratorios (apneas, hipoapneas, ronquidos y limitación prologanda del flujo aéreo) se realiza un aumento de la presión de 1cm de H₂O cada 2-5 minutos hasta que se alcanza la presión que permite normalizar los eventos respiratorios incluso en fase REM y decúbito supino. Finalmente, cuando el paciente ya lleva un periodo de tiempo con una arquitectura del sueño normalizada y no existen eventos respiratorios, se realiza el proceso inverso, es decir, se disminuye paulatinamente (cm a cm) la presión hasta alcanzar la mínima presión efectiva y se observa su evolución.

b) Ajuste del nivel de CPAP por PSG en modo noche partida (Split-night)

La realización de dos PSG, una diagnóstica y otra para realizar el ajuste, no deja de ser un importante coste para el sistema sanitario y una incomodidad para el paciente. Como alternativa a esto se ha planteado la realización de ambos procesos, el diagnóstico y el ajuste de la presión, la misma noche. Así, la primera mitad de la noche se utiliza para realizar el

diagnóstico y la segunda mitad para ajustar la presión de la CPAP logrando ahorrar una noche de estudio^{288,372,373}.

El procedimiento se basa en primer periodo diagnóstico de al menos de dos horas de sueño en las que se detecte un IAH de al menos 40 o superior a 20 con largas apneas o importantes desaturaciones. El segundo periodo se utiliza para ajustar la CPAP y para ello se tiene que constatar una disminución importante o la desaparición de los eventos respiratorios durante el sueño No REM y REM tanto en decúbito lateral como supino. Diversos estudios han demostrado que tanto la adaptación al tratamiento como el cumplimiento del mismo son similares utilizando el protocolo de noche partida o el protocolo de dos noches separadas^{374,375}.

Uno de los inconvenientes constatados respecto a este procedimiento es que la segunda parte de la noche puede no ser suficiente tiempo para lograr un buen ajuste de la CPAP. Por tanto, en caso de que el paciente presente un número de eventos por hora superior a 20 se podría seguir aplicando este protocolo y utilizar la segunda parte de la noche para realizar el ajuste de la presión de la CPAP y en caso contrario continuar con el estudio basal toda la noche. Este procedimiento también puede ser utilizado en pacientes ingresados en situación aguda con sospecha de SAHS. Al permitir realizar dos pruebas en un mismo día se trata de un técnica coste-efectiva^{376,376,377}.

c) Tratamiento del SAHS con auto-CPAP

Otra de las alternativas que está tomando fuerza en los últimos años es la auto-CPAP, la cual permite titular la CPAP con equipos autoajustables en el propio domicilio del paciente^{378,379,380,381} que adaptan la presión según la onda de flujo inspiratorio. Estos equipos proporcionan una

presión individualizada, dentro de cierto margen, que se adapta a las necesidades del sujeto con la finalidad de eliminar los eventos respiratorios.

Este sistema supone una importante mejora para el paciente, ya que no tiene que trasladarse al centro hospitalario, sin embargo presenta un elevado coste aunque parece ser de utilidad³⁸². Este sistema tiene una potencial indicación en los pacientes que presentan efectos secundarios con la CPAP de presión fija.

Indicaciones de la CPAP en el SAHS

Numerosos estudios han demostrado que la CPAP es un tratamiento coste-efectivo^{383, 384,385,386} y que los pacientes con SAHS presentan un menor consumo de recursos sanitarios tras el inicio del tratamiento con CPAP^{28,387}, pese a estos estudios, la indicación del tratamiento sigue generando controversia.

Existe consenso en el uso de la CPAP en aquellos pacientes que presentan un SAHS severo acompañado de sintomatología y/o comorbilidad^{284,388,389,390}. Sin embargo, las dudas surgen en cuanto a aquellos pacientes con grado de severidad menor o ausencia de síntomas u otras patologías^{389,390,391} donde los criterios no son tan claros, con la consecuencia de que la prescripción de la CPAP difiera de manera importante de un país a otro e incluso dentro del mismo entorno sanitario.

Según se ha ido disponiendo de evidencia científica, la indicación del tratamiento de SAHS ha ido variando. En 1998, la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) elaboró una serie de recomendaciones que se resumen en los siguientes puntos³⁹¹:

- 1) Paciente con IAH igual o superior a 30 que presenten somnolencia en situación activa clínicamente significativa y limitante con o sin patología asociada a SAHS (patología cardiovascular, cerebrovascular...), el tratamiento de elección será CPAP asociado a medidas higiénico dietéticas.

- 2) Paciente con IAH inferior a 30 sin clínica relevante ni patología cardiovascular asociada se recomendarán medidas higiénico dietéticas y control médico para observar la evolución del paciente.
- 3) Paciente con IAH inferior a 30 y que presente sintomatología secundaria a las apneas con o sin patología cardiovascular asociada, deben descartarse en un primer momento otras causas que justifiquen la somnolencia (medicamentos, hábitos de sueño inadecuados, alcohol, depresión, narcolepsia...) aparte de las recomendaciones habituales, la indicación de CPAP se realizará de manera individualizada. En caso de que se indique la utilización de CPAP deberá realizarse un estricto seguimiento para determinar a los 3 meses si la utilización de CPAP logra una resolución manifiesta de la sintomatología relacionada con su uso.
- 4) Si el paciente presenta IAH igual o superior a 30 pero no presenta sintomatología ni factores de riesgo, no se recomienda la utilización de CPAP y se deberá indicarla únicamente de manera individualizada y en casos muy concretos.

En 2002, la SEPAR mantuvo estas recomendaciones confirmando la eficacia del tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS moderado y severo, aunque cuestiona su uso en casos leves restringiendo su indicación a pacientes que presenten sintomatología y siempre de manera individualizada³⁹¹.

Algunos autores han recomendado la indicación de CPAP en pacientes con IAH severo (IAH ≥ 30) tanto si presentasen síntomas como si no, esgrimiendo como motivo el mayor riesgo de hipertensión arterial³⁹². Esta afirmación tienen su fundamento en numerosos artículos publicados principalmente en aquellos pacientes que ya presentan hipertensión, ya que el SAHS supone en este caso un factor agravante de la enfermedad y el tratamiento con CPAP podría contribuir a su reducción^{197,362,393,394,395,396,397}. Además, como ya se ha indicado, el SAHS también es un factor de riesgo cardiovascular^{8,398,399,400,401,402,403,404,405} y cerebrovascular^{9,15}. Todo esto ha llevado a la conclusión de que un IAH ≥ 15 es un factor de riesgo cardiovascular, independiente de la presencia o no de síntomas y por tanto a promover la indicación de CPAP en este contexto.

En este sentido, parece existir evidencia a favor de la asociación de SAHS no tratado y mortalidad^{16,232,406,407,408,409,410,411,412,413,414}. La Academia Americana de Medicina del Sueño ya propuso en 2005 la indicación del tratamiento con CPAP para pacientes con índice de alteración respiratorio (IAR) ≥ 15 (que incluye el IAH más esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares), independientemente de los síntomas y asimismo para los pacientes con un IAR ≥ 5 asociado a excesiva somnolencia²⁸⁸.

Por tanto y a modo de síntesis de lo anteriormente comentado, las recomendaciones sobre el tratamiento con CPAP se resumen en la siguiente Figura 3:

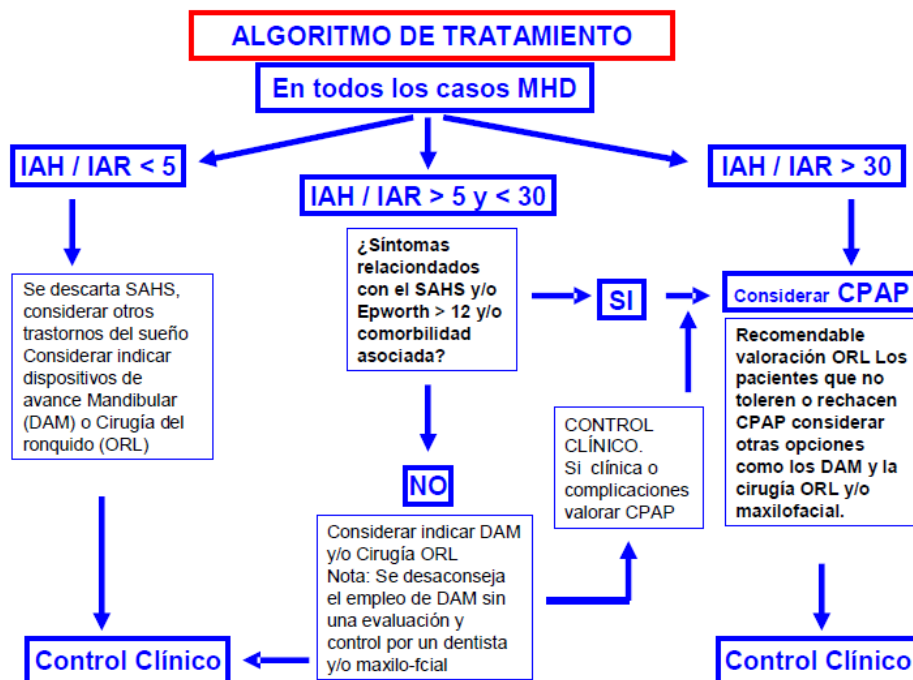


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en el SAHS. Aunque la evidencia aún no es contundente. Este documento de consenso recomienda considerar la prescripción de CPAP en pacientes con IAH > 30, teniendo en cuenta las premisas del algoritmo.
 MHD = Medidas Higiénico-Dietéticas.
 IAH = Índice de apneas-hipopneas por hora de sueño
 IAR = Índice de alteración respiratoria (IAH + número de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares por hora de sueño)
 DAM = Dispositivos de avance mandibular
 ORL = Otorinolaringología

Figura3: Algoritmo indicación tratamiento SAHS²⁶.

Dispositivos de avance mandibular (DAM) para el tratamiento del SAHS

El tratamiento de los problemas obstructivos de la VAS se remonta a principios del siglo XX cuando Robin propuso la utilización de un aparato de estas características con el objetivo de realizar un adelantamiento funcional de la mandíbula en niños con hipoplasia mandibular⁴¹⁵, pero no fue hasta los años 80 cuando empezó a utilizarse para el tratamiento del SAHS^{416,417,418}.

Existen en la actualidad numerosos aparatos, sin embargo el DAM fijo como con avance regulable es el único sistema que ha demostrado eficacia. Estos aparatos realizan un movimiento anterior e inferior de la mandíbula generando variaciones anatómicas en la VAS consiguiendo con ello incrementar el área seccional de la faringe. Este movimiento estabiliza y fija la mandíbula y el hueso hioides, impidiendo la posterorrotación de estas estructuras durante el decúbito y evitando la ocupación de la vía aérea.

El DAM es definido por la Asociación Americana de trastornos del Sueño como un dispositivo que se introduce en la boca con el fin de modificar la posición de la mandíbula, la lengua y otras estructuras de soporte de la VAS para el tratamiento del ronquido y/o el SAHS en estadios leves o leves-moderados con índice de masa corporal bajo, en pacientes con síndrome de aumento de la resistencia de las VAS y también como segunda línea de tratamiento en pacientes que rechazan o no responden al tratamiento con CPAP, pacientes con riesgo quirúrgico alto o con baja respuesta al tratamiento quirúrgico.

Su utilidad se basa en que los pacientes con SAHS duermen con la boca abierta más de 5mm durante un tiempo significativamente mayor que los pacientes sanos. Este puede ser el motivo por el cual el DAM puede ser útil ya que logra rotar y fijar la mandíbula durante el sueño. Diversos estudios han constatado una asociación dosis respuesta en el caso del DAM^{419,420} puesto que al aumentar el grado de avance mandibular mejora la situación clínica del paciente^{421,422,423}. De esta manera, según aumenta la protrusión se produce una mejoría en el número y en la gravedad de las desaturaciones.

Los DAM producen cambios en la presión laríngea local que contribuyen a normalizar las propiedades fisiológicas de la VAS⁴²⁴. El avance funcional de la mandíbula produce cambios en la posición del hueso hioides hacia una posición más adelantada, lo cual a su vez provoca un

aumento en el volumen y permeabilidad de la VAS⁴²⁵ . Dicho aumento ha sido constatado mediante diversas técnicas de imagen y exploración^{426,427,428,429,430} .

La utilización de técnicas cefalométricas (CFM) ha supuesto un avance para la valoración de la VAS así como de la gravedad del SAHS y eficacia de los DAM, sin embargo, también presenta limitaciones entre las cuales destaca que sólo pueden evaluar la VAS en el plano anteroposterior y no permite identificar los cambios laterales. Pese a las limitaciones constatadas, esta técnica presenta algunas ventajas como la apreciación objetiva de la anatomía real del individuo, no es invasiva, y de bajo coste sin requerir colaboración por parte del paciente.

Las técnicas alternativas a la CFM, la TC (tomografía computerizada) y la RMN (resonancia magnética nuclear), pueden realizar valoración de los cambios laterales y dar una información más cuantitativa de la VAS, aunque tienen el inconveniente de presentar más errores que la CFM.

Muchos estudios de imagen y clínicos han constatado diferencias entre los pacientes que presentan SAHS y los que no^{431,432,433,434,435,436,437,438,439,440} entre las que destacan mayor estrechamiento en el área velofaríngea, aumento de dimensiones del paladar blando y de la distancia hioides-plano mandibular (MPH) y aumento de los ángulos de compensación craneocervical, por lo que la utilización de técnicas de imagen puede ser un complemento perfecto tanto para el diagnóstico como para la indicación del tratamiento y seguimiento del mismo.

Eficacia de los DAM

Parece existir evidencia suficiente que confirmar la eficacia de los DAM^{421,424,441,442,,443} y parece que esta eficacia podría ser mayor en caso de los dispositivos regulables^{420,424} . Esta mejora se ha detectado con la reducción de la frecuencia e intensidad del ronquido, apneas, numero de arousals y aumento significativo del sueño de ondas lentas y REM^{423,443 ,444,445} Sin embargo,

también parece que los pacientes con SAHS severo presentan una tasa de éxito inferior a los casos moderados y leves^{446,447,448,449,450} o con pacientes con protrusiva deficiente, gran sobremordida, casos con problemas dentales y/o periodontales y pacientes con patología de la articulación temporomandibular.

Indistintamente su eficacia para el SAHS, los DAM son muy eficaces para el tratamiento del ronquido, eliminando incluso el 50%^{448,444,451,452} con una reducción significativa del mismo en el 90-100% de los casos^{448,449,453} y mejora en la calidad del sueño^{444,454,455}.

Se han descrito algunos factores asociados con el fracaso del tratamiento del DAM⁴³⁶ y con el empeoramiento de la sintomatología⁴⁵⁶. El entrecruzamiento dentario excesivo (sobremordida) puede disminuir la eficacia del DAM ya que es necesaria una mayor apertura para conseguir un mínimo avance y además, la posterorrotación necesaria para vencer la sobremordida lleva hacia atrás al hioides y al resto de estructuras favoreciendo la reducción de la luz faríngea^{457,457,458}.

Por el contrario, la altura facial anterior reducida, la base craneal anterior larga, la longitud maxilar aumentada, el plano mandibular reducido⁴⁵⁸, la distancia MPH reducida y paladar corto blando⁴⁵⁹, ausencia de trastornos nasales, grado I y II de Mallampati, sujetos capaces de realizar una protrusión mandibular mayor de 5-7 mm⁴⁶⁰, proporciones normales entre el diámetro de la vía aérea-paladar blando-lengua⁴⁶¹, IMC bajo⁴⁶², circunferencia de cuello reducida, pacientes jóvenes⁴³², IAH basal bajo y episodios apneicos asociados a posición supina⁴²³ parecen ser factores asociados a un mejor resultado.

CPAP VS DAM

Pese a que la CPAP ha demostrado ser un tratamiento más eficaz que el DAM sobre todo en los pacientes más severos^{423,443,463,464}, el DAM parece ser más eficaz en los pacientes con SAHS moderado-leve⁴⁶⁵. El efecto del DAM puede ser debido a su acción sobre la estructura de los

tejidos blandos y musculares especialmente del musculo geniogloso lo que produce un incremento del tono con incremento de la dimesion de la via respiratoria^{431,466}.

Además, el DAM es mejor tolerado por los pacientes⁴²⁴ y en el caso de pacientes buenos respondedores a ambos tratamientos suelen preferir este dispositivo^{424,443,464,467}. La preferencia por el DAM viene dada por que los pacientes lo consideran más cómodo, menos ruidoso, no requiere electricidad para su funcionamiento ni produce claustrofobia e irritación de la VAS.

Pese al potencial interés que despierta el uso de DAM, pocos estudios han evaluado su eficacia a largo plazo^{468,469,470,471} y además, algunos de ellos se han limitado a pacientes con SAHS moderado o que ya habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico de SAHS. Un estudio realizado a más largo plazo (2 años), ha demostrado que no existe diferencia significativa entre ambos tratamientos en pacientes con SAHS moderado-severo y se podrían considerar ambos tratamientos comparables en cuestión de mejora de la somnolencia subjetiva del paciente, resultados funcionales y percepción sobre la salud^{472,473,474}. Aunque ambos tratamientos logran mejorar las variables polisomnográficas, la CPAP logra una mayor disminución del IAH y valores de oxihemoglobina más bajos.

El efecto del DAM es otro aspecto a tener en cuenta. Algunos estudios han mostrado que el DAM presenta una disminución en la eficacia del tratamiento en pacientes en los que el tratamiento fue inicialmente eficaz^{469,470,472} aunque no todos los estudios han detectado este efecto⁴⁷³.

Respecto a la comparación del DAM con la uvulopalatofaringoplastia, una de las alternativas quirúrgicas, el dispositivo ha demostrado mayor eficacia y ser de preferencia para el paciente^{475,476}. Además, los DAM han demostrado eficacia en aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante esta técnica y que han fracasado, alcanzando mejoría en hasta el 50% de los pacientes^{476,477,478}.

Protocolo de actuación

Teniendo en cuenta la información descrita anteriormente sobre la eficacia y tolerancia del tratamiento del DAM, se han propuesto algunos criterios para poder determinar qué pacientes son candidatos a este tratamiento²⁶:

Sí DAM	No DAM
-Ronquido: síntoma principal -Rechazo / intolerancia a CPAP -Fallo quirúrgico -Viajes frecuentes -Claustrofobia y/o problemas de ajuste con la mascarilla	-Somnolencia: síntoma principal -Dentición suficiente para dar estabilidad al DAM -Patología activa de ATM -Facilidad para la náusea -Obesidad mórbida -Desaturación de O ₂ severa

Tabla 6: Criterios para establecer los pacientes candidatos a usar DAM²⁶.

Los criterios establecen que el paciente candidato a utilizar DAM es aquel que presenta poca somnolencia diurna, hipoxemia no grave y el ronquido como principal síntoma. Por el contrario, cuando la somnolencia es el síntoma más relevante el tratamiento debe dirigirse a la CPAP. Pese a lo descrito, el DAM puede ser utilizado como coadyuvante en pacientes tratados con CPAP, utilizando el dispositivo en situaciones especiales como son los viajes.

La adherencia es un aspecto relevante también en el caso del DAM. Aunque existe poca evidencia al respecto, parece que podrían presentar un incumplimiento del 24% en el caso de dispositivos fijos y del 5% en caso de los regulables^{424,443}. La principal causa detectada para el cese del tratamiento es la pérdida de eficacia, que es menor en caso de los dispositivos regulables.

Respecto a los efectos adversos, se ha propuesto una clasificación en 3 grupos: cefalométricos, cambios oclusales y las molestias habituales asociadas al tratamiento ortodóncico. Dentro del primer grupo, los efectos secundarios cefalométricos se han descrito como pequeños movimientos mandibulares, rotación mandibular posterior y aumento de la longitud mandibular. Por otro lado, se han descrito cambios oclusales con reducción de resalte y sobremordida, vestibuloversión incisiva superior, linguoversión incisiva inferior y movimiento

mesial de los molares inferiores. Por último, entre los efectos secundarios habituales cuando se inicia un tratamiento ortodóncico se han descrito el exceso de salivación, sequedad de mucosas, sensibilidad dental, molestias articulares y musculares catalogadas como dolores miofasciales. Parece no existir una diferencia en la incidencia de estos efectos adversos entre los dispositivos fijos y regulares.

Las contraindicaciones absolutas de este tratamiento son la falta de dientes para soportar el aparato, la existencia de patología activa de la articulación temporomandibular, la movilidad dentaria grave y/o enfermedad periodontal no tratada⁴⁷⁹. Sin embargo, incluso en presencia de edentulos totales y patología de la articulación temporomandibular se pueden utilizar los aparatos retenedores de la lengua. Este aparato puede ser también utilizado en pacientes que presenten macroglosia franca y en caso de que no puedan realizar un avance mandibular adecuado^{321,417,,480,481}.

Tratamiento quirúrgico del SAHS y de la roncopatía crónica.

Las técnicas quirúrgicas que se utilizan para el tratamiento del SAHS se pueden dividir en tres grupos: técnicas derivativas, técnicas reductoras y técnicas dilatadoras. Las técnicas derivativas, aunque resuelven el 100% de los casos⁴⁸², desde la aparición de la CPAP han pasado a indicarse únicamente en aquellos pacientes que presentan obesidad mórbida, hipoxemia severa o importantes deformidades del esqueleto facial que no permiten utilizar la CPAP. Además, se utiliza como protección temporal en algunas cirugías agresivas de SAHS.

1) Cirugía reductora del contenido

1.1) Cirugía nasal

La cirugía nasal parece presentar una cierta eficacia a nivel subjetivo del paciente, aunque sin embargo existen discrepancias sobre los resultados objetivables de la misma. El objetivo de cualquiera de las técnicas disponibles es corregir alguna alteración anatómica relacionada con

la apnea o el ronquido. Sin embargo, parece existir consenso en que la cirugía nasal aislada en la mayoría de los pacientes no sirve para una reducción significativa de los parámetros objetivables relacionados con las alteraciones respiratorias del sueño sobre todo en pacientes con SAHS severo y moderado^{483,484,485} , aunque debe considerarse dentro de las opciones terapéuticas para los pacientes que presenten SAHS y roncopatía^{328,327}.

1.2) Cirugía paletofaríngea

Aunque los primeros pasos de esta técnica se produjeron a mediados del siglo XX no fue hasta los años 80 cuando se desarrolló completamente de la mano de Fujita⁴⁸³, y posteriormente se estableció la utilización del láser y de la radiofrecuencia aplicada a esta técnica. Pese a las numerosas variantes técnicas disponibles, todas se basan en que el tejido redundante e hipertrófico del paladar blando supone la causa de obstrucción para la apnea y la vibración sonora del ronquido.

La valoración de los resultados de estas técnicas es compleja ya que existen distintos criterios no siempre objetivables para realizarla, ni tiempo establecido para hacer la evaluación. Además, al existir distintas técnicas (algunas que incluyen la utilización de laser de CO₂ bajo anestesia local) hace difícil unificar los criterios y en algunos casos se realizan asociaciones de técnicas quirúrgicas con lo que se dificulta aún más la valoración. Por otro lado, la indicación de la cirugía es muy variada, a veces se indica a pacientes con SAHS, otras veces con roncopatía o ambas.

Pese a esto, los estudios parecen demostrar que esta técnica es eficaz para reducir los casos de roncopatía (80-90%) aunque la mejoría disminuye al año al 50% de la intervención. En el caso de la apnea, la eficacia es menor (en torno al 40-50%) aunque estos resultados dependen del grado de gravedad previo a la intervención quirúrgica.

1.3) Cirugía lingual

No es una técnica muy extendida. Se trata de realizar una resección de una cuña de la base de la lengua para aumentar el espacio retrolingual utilizando para ello láser CO₂ o bisturí

armónico. Las primeras operaciones fueron realizadas en los 90 logrando una tasa del éxito del 42%^{486,487}. Posteriormente, se empezaron a aplicar técnicas de radiofrecuencia, unas técnicas más sencillas y seguras que se realizan sin anestesia general y con baja morbilidad^{488,489}, lo que permitió reducir el IAH principalmente en pacientes con SAHS leve y moderado. Los resultados de este tipo de cirugía son variables (entre el 33% y el 80%) por lo que su indicación, como ocurre en todas las cirugías, debe de realizarse tras la realización de la exploración de la vía respiratoria, el nivel de gravedad de la sintomatología y siempre teniendo en cuenta las posibles incomodidades de la cirugía.

2.

Cirugía del ensanchamiento

del continente

2.1) Cirugía maxilofacial

Las alteraciones en la morfología del esqueleto facial pueden ser causa de anomalías en las vías aéreas ya que la musculatura faríngea guarda una estrecha relación con las estructuras óseas vecinas. Así, se ha constatado la asociación entre el IAH y el volumen lingual, maxilar inferior retrognático y discrepancia anteroposterior entre ambos maxilares, entre otras alteraciones maxilofaciales.

Esta asociación se ha detectado también en otras alteraciones. Así, se han detectado SAHS frecuentemente en patologías como el Pierre-Robin, Apert o Crouzon donde se pierden los anclajes mandibulares, o Síndrome de Down o acromegalia donde se produce un aumento del volumen lingual.

Inicialmente, los pacientes con hipoplasia mandibular y apnea grave se trataban con traqueotomía y, aunque el problema era resuelto con esta técnica, suponía numerosos problemas médicos, sociales y estéticos. El avanzamiento mandibular fue el procedimiento de cirugía ortognática que se utilizó en primer lugar en el tratamiento del SAHS.

El procedimiento quirúrgico se plantea en fases. La primera consiste en el avance geni con miotomía y suspensión hioidea (asociada o no a UPP) y los casos en los que esto no es suficiente pasan a la segunda fase o avance bimaxilar⁴⁹⁰. La primera fase logra resultados altos aunque existe gran variabilidad entre los centros⁴⁹¹ siendo superior en los casos leves y moderados⁴⁹¹. Ambas fases, han logrado en algunos estudios un éxito superior al 90%⁴⁹². Algunos autores han sugerido que es mejor realizar únicamente la segunda fase en algunos casos muy seleccionados (paciente joven, sin sobrepeso excesivo y con alteraciones de la mandíbula evidentes).

Pese a lo interesante de la técnica, hay que recordar que se trata de un procedimiento agresivo, reservado mayormente para pacientes en los que la CPAP no ha sido eficaz o es rechazada por el paciente. Además, debe de informarse al paciente de que puede ser necesario la realización de más de una intervención quirúrgica y los aspectos estéticos consecuencia de la misma.

Cuestionarios para el screening de SAHS

Berlin

El cuestionario Berlin se creó en 1996 en la Conferencia sobre el Sueño en Atención Primaria que se realizó en Berlín⁴⁹³. El objetivo de este estudio es estimar el riesgo de presentar SAHS para lo cual recoge información sobre 11 aspectos relacionados con el SAHS que a su vez se agrupan en 3 dominios: 1) ronquido y sintomatología asociada al sueño 2) somnolencia y aspectos relacionados 3) hipertensión o IMC superior a 30. Cada ítem es clasificado como presente o ausente y el valor final se encuentran entre 0 y 3. Aquellos pacientes que presentan un resultado igual o superior a 2 son clasificados como pacientes con alto riesgo y por el contrario aquellos pacientes que presentan valores inferiores a 2 se consideran como bajo riesgo. La escala presenta una alta fiabilidad y validez con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 77% con un valor predictivo positivo del 89% para detectar IAR superior a 5 que implicaría sospecha de apnea de sueño^{30,494}.

Cuestionario STOP

Este cuestionario fue desarrollado en el entorno de la anestesia en cada para lo cual reclutaron pacientes mayores de 18 años con cirugía programada (cirugía general, ginecológica, ortopédica, urológica, cirugía plástica, oftalmología o neurocirugía) con un ASA (American Society of Anesthesiology) entre I y IV. Se excluyeron los pacientes que tenían diagnóstico previo de SAHS u otros trastornos así como aquellos pacientes en los que se preveía la presencia de un electroencefalograma anormal (tumores cerebrales, neuroestimuladores...) . Los pacientes fueron evaluados en preanestesia y se les realizó una PSG previa a la cirugía.

El cuestionario fue creado teniendo en cuenta el cuestionario Berlin y la evidencia existente por un grupo de anestesiólogos y médicos especialistas del área. El cuestionario final incluyó 5 preguntas que evaluaban síntomas relacionados con SAHS: ronquido (S), cansancio matutino (T), pausas respiratorias (O) y tratamiento para la tensión arterial (P).

Los investigadores plantearon 3 puntos de corte para el IAH: mayor de 5, mayor de 15 y mayor de 30. Con el punto de corte primero, IAH superior a 5, la sensibilidad del cuestionario fue del 65,6% (IC 95%:56,4%-73,9%) y la especificidad del 66,0% (IC 95%:45,9%-73,0%). Cuando el punto de corte era un IAH superior a 15, la sensibilidad y la especificidad del 79,5% (IC 95%:62,4%-84,0%) y 53,3% (IC 95%:43,4%-63,0%) respectivamente. Por último, para el punto de corte de IAH superior a 30 los investigadores detectaron una sensibilidad del 79,5% (IC 95%:63,5%-90,7%) y la especificidad del 48,6% (IC 95%:40,0%-63,0%).

STOP-Bang Score.

Este cuestionario nació en el entorno de los procedimientos quirúrgicos debido a la necesidad detectada por parte de los anestesiólogos de determinar el riesgo de presentar SAHS en pacientes que iban a ser sometidos a cirugía ya que presentan un mayor riesgo de efectos adversos postquirúrgicos^{495,496,497} y por ello es fundamental el diagnóstico previo.

El STOP Bang esta basado en la recogida de información sobre ronquido (Snoring), cansancio (Tiredness), apnea observada (Observed apnea), tensión arterial alta (high blood Pressure) - IMC (Body mass index), Edad (Age), circunferencia de cuello (Neck circumference) y género (Gender).

Un estudio realizado en pacientes obesos determinó que un valor en la escala de 5 era capaz de discriminar tanto el SAHS severo como moderado⁴⁹⁸. De hecho, para pacientes con IAH superior a 15 y superior a 30 se obtuvo una sensibilidad del 77,9% (IC 95%: 70,3-84,2) y del 87,5% (IC 95%: 78,2-93,8) respectivamente. La especificidad fue para este mismo supuesto del 44,7% (IC 95%: 36,9-52,8) para un valor de IAH superior a 15 y del 41,3% (IC 95%: 34,9-48,0) para un valor de IAH superior a 30.

Epworth

El cuestionario Epworth comentado previamente, se utiliza en muchos entornos con el fin de determinar que pacientes son susceptibles de presentar SAHS, pese a que inicialmente no fue el objetivo para el cual fue concedido.

Un reciente metanálisis en el que comparaban estos cuestionarios constató que el cuestionario STOP-BANG en comparación con los cuestionarios descritos (Berlin, Epworth y Bang) es una herramienta superior para la detección de SAHS⁴⁹⁹.

REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA.

Las reglas de predicción clínica (RPC) también conocidas como reglas de decisión clínica utilizan múltiples variables predictoras (covariables) para estimar la probabilidad absoluta o el riesgo que presenta un individuo de que un resultado esté presente (RPC diagnósticas) o la posibilidad de que un evento ocurra en un periodo de tiempo concreto (RPC pronósticas)^{500,501,502,503,504,505,506,507}. Esta estimación del riesgo realizado por modelos predictivos permite estratificar a los pacientes según su riesgo⁵⁰⁸. Las RPC son herramientas diseñadas para facilitar el proceso de decisión dentro del acto médico y por ello, están pensadas como herramientas para el mejor cuidado del paciente. Estos modelos facilitan al médico la decisión a tomar que puede suponer cambios en el manejo del paciente (pruebas adicionales, inicio, cambio o finalización de tratamientos) e informar a pacientes sobre el riesgo de presentar (diagnóstico) o de desarrollar (pronóstico) una determinada enfermedad o evento^{509,510}.

Estas reglas son creadas para tomar decisiones a nivel individual sobre el estado de salud del paciente, pero estas decisiones pueden suponer un incremento del coste y/o una mejora del manejo terapéutico por lo que también repercuten sobre el propio sistema sanitario⁵¹¹. Por todo ello es importante que estén debidamente desarrolladas y validadas. En este sentido, es fundamental que todas las RPCs presenten una depurada y minuciosa metodología que asegure la calidad de las mismas. Para ello, podemos distinguir claramente en su desarrollo tres fases:

- 1) Desarrollo y validación interna de la RPC.
- 2) Valoración de la RPC en otra población y ajuste si es necesario.
- 3) Impacto de la RPC en el abordaje terapéutico y en los pacientes.

1) Desarrollo y validación interna de la RPC.

Definición de las variables resultado.

Un aspecto relevante a la hora de crear una RPC es la necesidad de que la variable a predecir sea una variable clínicamente relevante y correctamente definida. Las variables elegidas se deben basar en la propia clínica y fisiopatología de la enfermedad y su elección se asienta en el conocimiento previo sobre la misma.

Sin embargo, las variables predictoras no necesariamente están relacionadas directamente con la variable clínica, como ocurre en el caso de los marcadores tumorales y la progresión o recurrencia del cáncer. Incluso cuando no está totalmente establecida la relación causal, muchos investigadores establecen, sin un conocimiento firme, la direccionalidad de la relación entre la variable predictora y la variable resultado. Un ejemplo claro de esta situación es la tensión arterial. Se espera que una alta tensión arterial esté asociada a un mayor riesgo cardiovascular, por lo que una asociación negativa entre la tensión arterial y la enfermedad cardiovascular sería un hallazgo inesperado y poco probable. Un hallazgo inesperado podría plantear la invalidez del modelo y provocar que tanto los lectores como los potenciales usuarios del mismo no confiaran en él y descartaran su uso⁵⁰⁹.

Ante esta posible situación, existen múltiples explicaciones y con ello, diversas soluciones que deben de plantearse antes de descartar la regla. Entre las posibles causas se encuentran: el cambio en la direccionalidad de la asociación debido al azar, la mala clasificación de las variables predictoras, el sesgo de la selección, la presencia de variables confusoras, el efecto sobre la intervención y la heterogeneidad. La solución más estricta sería eliminar la variable en cuestión, sin embargo esto no es una opción deseable debido a que podría reducir la capacidad predictora de la RPC⁵¹² afectando a su validez. La alternativa es evaluar las posibles causas de la situación y establecer algunos de los mecanismos propuestos por distintos autores encontrados en la literatura.

Cambio en la direccionalidad de la asociación debido al azar.

Ante la detección de una direccionalidad inesperada entre la asociación de dos variables, una explicación razonable sería pensar que se ha producido por azar. Aparte de la eliminación de esta variable, sería importante revisar el tamaño muestral del estudio y sobre todo, realizar una correcta determinación de dicha variable antes de iniciar el mismo.

Un ejemplo de esta situación fue el estudio realizado por Westerhuis et al⁵¹³ en el que plantearon una RPC para la detección precoz de mujeres con riesgo de dar a luz un niño con acidosis metabólica. En este caso los investigadores esperaban, teniendo en cuenta la evidencia científica, que el aumento de la temperatura materna provocara un aumento del consumo de oxígeno y que como consecuencia de ello, se produjera un mayor riesgo de acidosis metabólica.

Sin embargo, en este estudio detectaron que la relación entre la edad gestacional y la acidosis metabólica neonatal presentaba una OR de 0,87 (IC 95% 0,68-1,08), en contra de lo que marca la evidencia disponible. Posteriormente un grupo de investigadores dirigidos por Schuit⁵¹⁴ reanalizó los datos de este estudio, realizando para ello selecciones aleatorias de mujeres incluidas en este estudio de distintos tamaños y evaluando la relación entre la temperatura corporal y la acidosis metabólica siguiendo los mismos criterios. El análisis de nuestras selecciones aleatorias de los datos constató que cuanto menor era el tamaño muestral elegido mayor era la proporción de resultados inesperados detectados ($OR < 1$)⁵¹⁵.

Los autores de estudio concluyeron que la probabilidad de detectar asociaciones inesperadas entre las variables depende claramente del tamaño muestral⁵¹⁵, por este motivo ante la detección de asociaciones con direccionalidad contraria a la literatura, hay que evaluar si el tamaño muestral es el correcto y si ha podido afectar a los resultados.

Clasificación errónea o mala de las variables predictoras.

Una causa habitual es la clasificación errónea o mala de las variables predictoras que puede darse debido a que se clasifique incorrectamente al paciente asignando un diagnóstico de manera errónea, por ejemplo establecer que un paciente presenta un infarto cuando no lo es y viceversa. Otra posible situación es la causada por una inadecuada transformación de la variable predictora, en caso de que se trate de una variable continua (lineal en vez de no lineal) o cuando se categoriza una variable continua^{502,515}.

Otra posible situación relativamente frecuente es la colinealidad. La colinealidad se produce cuando dos o más variables predictoras presentan una alta correlación, como ocurre con el peso y el IMC, ya que el IMC es una variable para cuyo cálculo se utiliza el peso. La inclusión de variables predictoras con una alta correlación puede provocar un aumento del error estándar y pérdida de potencia, lo cual puede producir a su vez hallazgos inesperados. Entre las soluciones propuestas se encuentra la reevaluación de la variable, en caso de que sea posible (reevaluar radiografía por ejemplo) y la correcta inclusión de la variable en los modelos.

En caso de que se conozca cual es la variable que presenta la medición errónea se puede eliminar o imputar⁵¹⁶. Otra opción en caso de colinealidad es omitir alguna de las variables implicadas o combinarlas de alguna manera que se integren ambas en una única variable (presión arterial media en vez de presión sistólica y diastólica). Pese a esto, la inclusión de variables que presentan colinealidad puede ser interesante ya que puede lograr una predicción más precisa en algunos casos. En este contexto es necesario que la interpretación se haga respecto a la colinealidad de las variables y no de su efecto de manera aislada. Por último, algunos autores han propuesto la adopción de distintas técnicas de regresión para evitar este problema, sin embargo estas técnicas pueden hacer que el modelo sea más difícil de interpretar por lo que su utilización debe de ser valorada detenidamente.

Sesgo de selección.

El sesgo de selección se puede producir en distintas fases del estudio, por ejemplo durante la inclusión de los pacientes, debido a que los criterios de inclusión hayan sido definidos de manera incorrecta o poco precisa. También es posible que se produzca en el seguimiento, debido a la pérdida de pacientes durante el mismo o durante la evaluación del evento, porque a todos los pacientes no se les evalúa con el mismo test o técnica⁵¹⁷, por lo que puede afectar tanto a la variable predictora como a la variable que se desea predecir. Para evitar esta situación, una opción es establecer claramente los criterios y procedimientos del estudio. Algunos autores también han propuesto con el fin de compensar las posibles infrarrepresentaciones la utilización de la ponderación⁵¹⁸, aunque esta propuesta es más compleja debido a la dificultad para establecer fehacientemente el impacto de la infrarrepresentación, por lo que la ponderación se realizaría sin tener criterios sólidos⁵¹⁸.

Variables confusoras.

La presencia de confusión es otro problema notorio. Cuando la causa de una enfermedad puede ser imputable a más de dos factores que se encuentran mutuamente relacionados, el efecto observado sobre uno de ellos puede verse afectado por el otro (y viceversa), en este contexto es cuando se produce la confusión. De manera similar, cuando dos factores están relacionados mutuamente y uno es causa de la enfermedad pero el otro no, la exclusión del factor que está relacionado con la enfermedad haría que el factor no causal apareciese, de manera inesperada, como asociado a la enfermedad.

Un claro ejemplo de esta situación se puede encontrar en la relación entre el consumo de alcohol y tabaco y el cáncer de pulmón. Es por todos conocidos que el tabaco está asociado con el cáncer de pulmón y por otro lado, existe asociación entre el consumo de tabaco y el consumo de alcohol, es decir, el consumidor tabaco suele consumir también alcohol. Por lo contrario, no existe evidencia sólida que sustente la relación entre el alcohol y el cáncer de pulmón. Si en la RPC se omitiera el tabaco, el consumo de alcohol aparecería como factor asociado con el cáncer de pulmón simplemente por la asociación (y confusión creada) con el consumo de tabaco.

Dado que en una herramienta de pronóstico interesa la precisión de la predicción de los distintos factores, la confusión no resulta un problema relevante⁵¹⁹. Sin embargo, es necesario recordar que esto también puede afectar a la generabilidad del modelo, ya que puede que esa asociación entre las distintas variables no se produzca en todos los casos.

Efecto sobre la intervención.

Otra posible situación es cuando la variable predictora puede alterar la decisión clínica, es decir, si con el conocimiento de si existe un factor o no se altera la intervención. Esto es relevante ya que puede reducir la asociación entre la variable predictora y el evento.

Este aspecto fue observado en el estudio de Westerhuis et al⁵¹⁴ citado previamente en el que se observó que la fiebre intraparto y la acidosis metabólica presentaban una OR de 0,87 (IC 95% 0,68-1,08), aspecto que no era congruente con la evidencia. Por el contrario si se incluía en el modelo la cesárea como variable de ajuste la OR pasaba a ser de 1,08 (95% CI 0.86–1.34), determinando la asociación positiva entre la presencia de fiebre intraparto y la acidosis metabólica. En este caso se puede dilucidar que ante la presencia de una situación clínica como la fiebre intraparto (factor a estudio), el ginecólogo responsable, teniendo en cuenta la evidencia disponible, realizaba una cesárea para evitar la acidosis metabólica (variable resultado).

Heterogeneidad.

Por último debe tenerse en cuenta la posible presencia de heterogeneidad. Esto se puede producir como consecuencia de que la asociación de la variable predictora sea distinta en los diferentes subgrupos del estudio, o dicho de otro modo, según las características de los grupos que componen la muestra. Esto puede afectar al resultado de la asociación y con lo que puede ocurrir que un subgrupo sea positivo y en otro negativo. Esto se debe a la diferencia capacidad de predecir, interaccionar, modificar y la heterogeneidad que presenta la variable predictora.

Por tanto, cuando la heterogeneidad no es tenida en cuenta en el modelo, el efecto observado no es más que la media de la capacidad de predicción en los distintos subgrupos. Si la relación entre la variable predictora y la variable resultado es opuesta en los distintos subgrupos, la dirección que tome la asociación (positiva o negativa) dependerá de la proporción que represente cada grupo. Por ello, la heterogeneidad puede provocar hallazgos inesperados y por tanto, es necesario tener en cuenta posibles interacciones en el modelo.

Aún con todo esto, es poco probable que la heterogeneidad provoque resultados inesperados si se realiza una correcta elección de la muestra ya que para que se produjera, el grupo que representa la mayoría la población tendría que ser un grupo minoritario en la población a estudio.

Evaluación ciega.

Idealmente, a la hora de desarrollar una RPC, sería interesante que la determinación o cálculo de la variable resultado se realizara de manera ciega para evitar que el conocimiento de las variables predictoras pudiera afectar al mismo. De todos modos, la importancia del enmascaramiento depende, en gran medida, del tipo de variable que se esté determinando. En caso de variables llamadas “duras” o que se ven escasamente afectadas por el evaluador como una muerte o los resultados de una glucemia capilar, esta evaluación ciega puede que no sea tan relevante e imprescindible, pero cuando se plantean variables resultado más subjetivas o que dependen de la habilidad o criterio clínico como venografías o radiografías, el cegamiento del evaluador tiene especial interés.

Algo similar ocurre con el paciente. Es recomendable que el paciente permanezca ciego sobre todo en caso de que sean variables que puedan ser subjetivas para el mismo como el dolor o la calidad de vida, que son datos que se pueden ver afectados de manera importante por sus expectativas y conocimientos. En el caso de variables más objetivables el enmascaramiento del paciente es un aspecto importante pero no imprescindible.

Desarrollo de la regla de predicción.

Cuando se desarrolla una RPC, los investigadores definen una serie de variables que ellos consideran que podrían predecir el resultado teniendo en cuenta su criterio clínico y la evidencia recogida en la literatura, sin embargo, muchas de ellas no formarán parte de la regla. Esto puede ser porque estas variables no predigan el resultado debido a que su valor predictivo no mejore la capacidad predictora de la regla o que su determinación sea poco fiable y se decida eliminarlas.

Es importante establecer de antemano por qué se decide mantener una variable de la regla ya que esto permitirá al médico/lector confiar en el resultado de la misma y a la vez, por qué se decide eliminar otras variables.

Características de los pacientes incluidos.

Uno de los aspectos que los médicos y el personal sanitario en general tienen en cuenta antes de aplicar una RPC es si los pacientes en los que se basó la referida RPC son similares a los pacientes que atienden en su consulta. Por este motivo se considera que describir la edad y el sexo de los pacientes que se utilizaron para la creación de la RPC es un dato básico⁵⁰⁶, aunque otros autores han sugerido que se debería dar información sobre cualquier característica del paciente que pueda afectar a la capacidad predictiva de la regla. Esto no significa que sea necesario que los pacientes sean idénticos para poder aplicar las RPCs, pero si es razonable que el clínico valore y considere las características de las poblaciones antes de utilizarla.

Lugar de realización.

Otro aspecto a tener en cuenta es donde se realiza el estudio ya que puede afectar al tipo de paciente que se incluye en el mismo así como la experiencia de los clínicos que derivan y validan la regla. Las características de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos difieren de manera importante de los pacientes que atiende un médico de Atención Primaria así como los que pueden ver un geriatra o un pediatra.

Por ello, la recomendación general es describir el tipo de institución (primaria, secundaria o terciaria), el lugar (ámbito hospitalario, urgencia...) y si se trata de un centro con actividad docente o no. Además es necesario establecer el circuito o procedimiento utilizado para captar los pacientes⁵⁰¹. Este último punto puede ser importante ya que puede afectar al denominado sesgo de derivación⁵²⁰.

Recogida de datos.

Las variables predictoras de la regla deben de recogerse de manera prospectiva utilizando para ello hojas de recogida de datos específicamente diseñadas para el estudio. Además, es importante entrenar al personal involucrado en la recogida de datos para asegurar que estos son recogidos de una manera sistemática y precisa, por lo que puede ser recomendable realizar un entrenamiento previo al inicio del estudio e incluso un pilotaje para asegurar que todas las variables incluidas se evalúan de manera idéntica.

En algunas ocasiones, se ha planteado la utilización para el desarrollo de RPC de datos recogidos de manera retrospectiva. Aunque puede ser un sistema que economice y simplifique el proceso, es necesario recordar que la precisión y fiabilidad de los datos puede verse comprometida.

Esto es lo que ocurrió a los investigadores del Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, que crearon dos RPC con los datos recogidos en un ensayo clínico aleatorio en el que evaluaban distintos regímenes de antitrombóticos para la prevención del infarto en pacientes con fibrilación atrial^{521,522}. Aunque los datos habían sido recogidos con otra finalidad, como

provenían de un ensayo clínico, la precisión y fiabilidad de los mismos era mucho más alta que él se hubiera conseguido si se hubieran obtenido los datos por otras vías como las historias clínicas. Pese a ello, siempre es necesario tener en cuenta que el objetivo principal del estudio no fue desarrollar las RPCs por lo que es posible que la recogida de datos de las variables incluidas en la regla no se haya realizado de manera tan estandarizada.

Análisis estadístico.

Existen numerosas técnicas estadísticas para la derivación de una RPC. Grobman y Stamilo establecieron en 2006 cinco métodos para realizar modelos predictivos: sistema de puntaje derivado del análisis univariantes, modelos predictivos basados en análisis multivariantes, nomogramas, red neuronal artificial y arboles de decisión. Indistintamente el método utilizado, todas las RPCs deben describirlo y justificarlo.

Sistema de puntaje derivado del análisis univariantes.

Este método plantea la utilización de factores asociados al evento o resultado detectados en estudios observacionales y aplicarles un peso o puntaje. La suma de todos los puntos de todos los factores presentes en el paciente es utilizada como indicativo de la probabilidad de que ocurra el evento⁵²³. Ejemplos de este método son el modelo predictivo para apendicitis aguda⁵²⁴ y la escala modificada de Glasgow para pancreatitis aguda⁵²⁵. Estos modelos son sencillos de crear y de utilizar, pero su precisión se ve afectada por la posible inclusión de factores de riesgo dependientes y la arbitrariedad utilizada para realizar el puntaje⁵²⁴.

Modelos predictivos basados en análisis multivariantes.

Este sistema se utiliza de manera similar al anterior pero se aplican técnicas que permiten refinar el modelo evitando incluir variables confusoras. Generalmente se utilizan regresiones logísticas que permiten expresar los resultados entre los factores predictores y el evento como odds ratio, los cuales son relativamente fáciles de interpretar y permiten asignar a los factores un peso de una manera más precisa y correcta^{524,526}.

Sin embargo, dado que en el modelo se incluyen diversas variables, es necesario aplicar técnicas que permitan eliminar las interacciones que se pueden producir entre las mismas. Uno de los métodos más utilizados es mediante una regresión stepwise⁵²⁷ o modelo paso a paso cuyo objetivo es elegir aquellas variables que presentan significación estadística después de evaluar cómo interactúan entre sí.

Nomograma.

Los nomogramas son unos gráficos que representan la relación matemática entre distintas variables la cual permite aplicar complejas formulas de una manera práctica y precisa⁵²⁸. Existen distintos tipos de nomogramas que van desde los más sencillos, similares a un termómetro, o más complejos como el propuesto por Siggard-Andersen⁵²⁹. En este mismo sentido, el análisis estadístico para obtenerlo puede ser más o menos complejo⁵²⁴. La ventaja que presenta el nomograma respecto a otros métodos es que el resultado final, el propio nomograma, suele ser fácil de interpretar y de aplicar e incluso con mayor precisión que otros metodos^{524,530}.

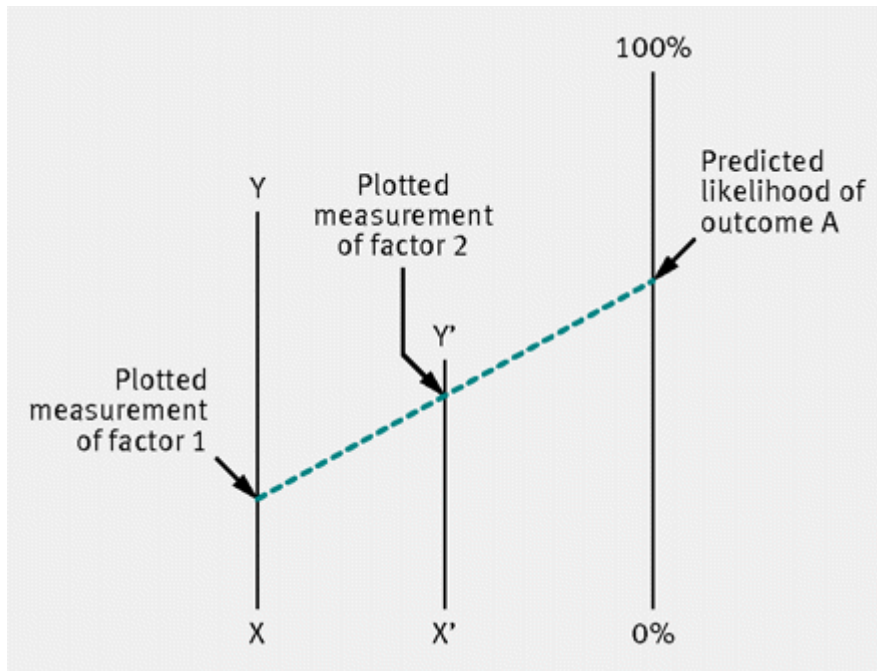


Figura 4: Representación simplificada de un normograma básico⁵³¹

Red neuronal artificial.

Las redes neuronales artificiales son modelos matemáticos o computacionales que se basan en la forma de operar de las redes neuronales biológicas⁵³². En biología, una neurona o célula nerviosa recibe información de otras células nerviosas que es procesada y enviada de vuelta al resto de células nerviosas. Las redes neuronales artificiales se basan en este mismo principio, presentan numerosas fuentes de información que es procesada y posteriormente produce un resultado dicotómico. La principal ventaja es que estas redes pueden “aprender” relaciones matemáticas entre las variables recibidas y las variables que crean^{533,534,535,536}. Por otro lado, requieren de cierta formación estadística para desarrollar y detectar complejas relaciones no lineales entre las variables predictoras^{534,535}.

Asimismo no están exentas de limitaciones, ya que tienen una limitada capacidad para explicar posibles relaciones causales, requieren potentes ordenadores y son difíciles de llevar a la práctica clínica habitual^{534,535}. Adicionalmente, a día de hoy todavía presentan algunos problemas metodológicos para alcanzar el modelo final⁵³⁴. De hecho, un estudio concluyó que las redes neuronales eran mejores para predecir los resultados, pero la regresión logística era preferible en caso de buscar relaciones causales entre la variable dependiente y las

independientes o cuando se trataba entender el efecto de una variable predictora sobre el resultado⁵³⁴.

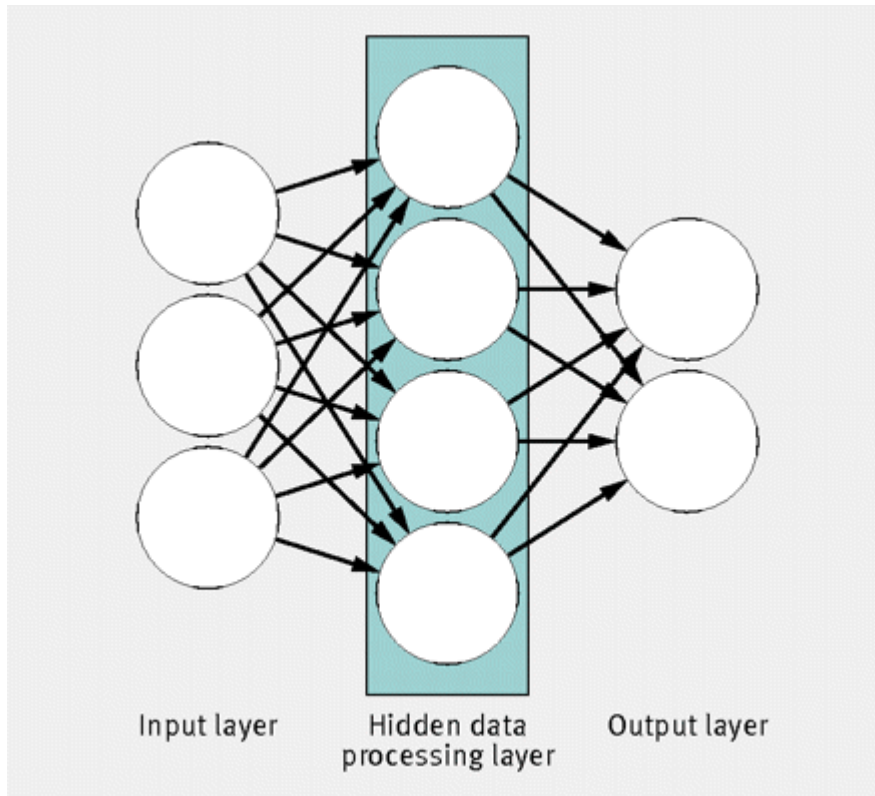


Figura 5: Representación de una red neuronal⁵³².

Árboles de decisión.

Los árboles de clasificación y regresión, también conocidos como árboles de decisión, utilizan test no paramétricos para evaluar los datos y progresivamente dividirlos en subgrupos teniendo en cuenta la capacidad predictora de las variables independientes⁵²⁴. Las variables, los valores discriminatorios utilizados y el orden en que las divisiones van produciéndose se debe a un algoritmo matemático subyacente que trata de maximizar la precisión del resultado⁵²⁴.

La principal ventaja que presenta es su fácil comprensión ya que sólo es necesario seguir las flechas correspondientes según la respuesta a las preguntas. Son, por esto, métodos ampliamente utilizados debido a su sencillez. Se pueden poner como ejemplo el árbol de decisión para predecir las varices esofágales en pacientes cirróticos o el utilizado para

establecer la probabilidad de que se produzca un ingreso hospitalario entre los pacientes de asma^{537,538}.

Sin embargo algunos estudios han constatado que es un método menos preciso^{531,539} debido posiblemente a que la información solicitada en cada “hoja” o escalafón es muy limitada para predecir el resultado de una manera fiable⁵⁴⁰.

En resumen, el análisis estadístico puede realizarse de distintas maneras, desde el planteamiento de análisis más sencillo utilizando una tabla 2x2 en el que se evaluará la capacidad predictora de cada variable (análisis univariante), a método más complejos y sofisticados como las redes neuronales. Aunque el análisis univariante sea muy sencillo de comprender y posea además un abordaje que permite establecer que variables predicen o están asociadas con la variable resultado, es un análisis de por sí muy limitado ya que no permite establecer la relación entre las variables predictoras entre sí, así como con la variable resultado. Actualmente, de los métodos disponibles, se recomienda la utilización de análisis multivariante como la regresión logística, ya que permite establecer que variables aportan información de manera independiente sobre la probabilidad del resultado, logrando un resultado final comprensible para el usuario.

Descripción de los resultados.

Existen numerosos métodos para describir los resultados obtenidos, aunque los más frecuentemente utilizados son sensibilidad, especificidad, ratios de probabilidad (likelihood ratios), valor predictivo positivo y negativo, proporción de pacientes con un resultado en un momento en concreto y curvas de supervivencia.

Para calcular la sensibilidad y la especificidad es necesario que la variable resultado sea dicotómica (normal o anormal, alto riesgo o bajo riesgo...). La sensibilidad se refiere a la proporción de pacientes que presentan el evento, (resultado anormal de la prueba, enfermedad...) que la RPC categoriza correctamente, mientras tanto la especificidad hace

referencia a la proporción de pacientes que la RPC ha determinado que presentan el evento y realmente presentan dicho resultado según el gold standard.

La sensibilidad y la especificidad son características inherentes de la RPC y aunque son ampliamente utilizadas, los clínicos suele preferir los valores predictivos ya que les informan de la probabilidad de que el paciente presente el evento (por ejemplo infarto entre pacientes que refieren dolor en el pecho). Por ello es frecuente que entre los resultados de las RPC se hable de los valores predictivos positivos y negativos. El valor predictivo positivo hace referencia a la probabilidad de que exista el evento si el resultado de la RPC así lo indica (probabilidad de que el paciente tenga un infarto en caso de que la RPC determine que así es). Por el contrario, el valor predictivo negativo establece la probabilidad de que no exista el evento si el resultado de la RPC así lo indica (la probabilidad de que no haya infarto si la RPC establece que no lo hay).

Además, la interpretación de este valor es sencilla. Un valor de uno significa que la probabilidad del evento no cambia respecto a la probabilidad previa a aplicar la regla, es decir, la utilización de la regla no supone un cambio en la actitud médica. Por el contrario, un valor superior a uno significa que la probabilidad de presentar el evento es mayor y por el contrario, una valor inferior a uno supone una probabilidad menor respecto al pretest. Esta forma de resultado es especialmente útil cuando la regla presenta 2 o más categorías (por ejemplo riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto), lo cual aporta una mayor información al clínico. Cuando son más categorías puede suponer dificultades ya que es necesario establecer a partir de qué nivel se realiza un cambio en el manejo del paciente o individuo.

Otra de las técnicas propuestas es la utilización de curvas que son el resultado de las distintas combinaciones de sensibilidad y especificidad utilizando distintos puntos de corte. Aunque pueden ser de utilidad para comparar visual y estadísticamente las características de una o más reglas de predicción^{541,542}, su uso se puede ver limitado debido a que los clínicos no reciben una estimación clara de los resultados posttest⁵⁰¹.

La probabilidad de presentar una enfermedad puede ser también descrita utilizando la proporción de pacientes con la enfermedad o evento en un momento concreto del tiempo.

Aunque es un dato sencillo de comprender es difícil de transformar en una actitud terapéutica o diagnóstica. En comparación con este planteamiento de presentar un momento concreto, las curvas de supervivencia tienen la ventaja de dar información de manera visual sobre la frecuencia de la enfermedad o el evento a lo largo de un periodo, lo cual puede ser relevante si tenemos en cuenta que hay enfermedades cuya supervivencia puede variar mucho en el tiempo.

Indistintamente la técnica utilizada, es necesario establecer la incertidumbre asociada a esa determinación, por lo que la mayoría de las veces estos datos van acompañados de un intervalo de confianza del 95%.

Sensibilidad o especificidad.

Por desgracia, es difícil conseguir reglas que presenten alta sensibilidad y especificidad por lo que en ocasiones hay que establecer cuál de las dos es más relevante en el estudio del caso concreto y esto viene determinado por el criterio clínico. En general, se tiende a utilizar reglas con alta sensibilidad para descartar la presencia de la enfermedad en caso de que el resultado sea negativo, mientras que se utilizan reglas de alta especificidad cuando se quiere confirmar la presencia de la enfermedad⁵²¹.

Habitualmente, a los clínicos les interesa descartar la presencia de la enfermedad (asegurar que el dolor en el pecho no corresponde a un infarto) por lo que, idealmente, se utilizaría una regla con una alta sensibilidad y un ratio bajo de falsos negativos. Sin embargo, como ya se ha comentado previamente, es difícil conseguir una regla que presente una alta sensibilidad y especificidad y normalmente una alta sensibilidad suele ir acompañada de una baja especificidad y viceversa. La dificultad de obtener una regla que tenga buenos resultados en ambos parámetros suele ser también un motivo por el cual los clínicos no apliquen estas reglas.

Un ejemplo de esta situación es el estudio Ottawa Ankle Rules⁵⁴³ en el cual se planteó una regla para determinar a qué pacientes se les debía realizar una radiografía por sospecha de rotura de tobillo. Esta regla fue diseñada para conseguir una sensibilidad del 100% para asegurar que no se descartara ninguna fractura y así facilitara que los clínicos la utilizaran, a costa de tener una especificidad relativamente baja (40%) lo que se supone que sólo se reduciría el número de radiografías un 36%⁵⁴⁴. Los mismos autores plantearon que se podría haber utilizado una regla con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 58% que hubiera logrado disminuir el número de radiografías un 50%⁵⁴⁵. Pese a esto, los investigadores que desarrollaron estas reglas se decantaron por la primera regla ya que creían que muchos clínicos no utilizarían la misma si había la más mínima posibilidad de que hubiera un falso negativo.

El equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad de la regla es un aspecto difícil de establecer y depende más de aspectos clínicos que estadísticos⁵⁴⁶. Es necesario un mayor número de estudios que establezcan cual es la proporción de falsos negativos que los clínicos, pacientes e incluso la sociedad está dispuesta a aceptar en cada contexto clínico⁵⁰¹.

Reproducibilidad.

Es frecuente que muchos de los signos y síntomas que se utilizan en la práctica clínica no sean muy reproducibles como pueden ser los resultados radiológicos. De hecho, es normal que el mismo clínico al repetir el mismo procedimiento obtenga diferentes resultados (variabilidad intraobservador) o cuando se realiza en el mismo paciente pero por distintos clínicos (variabilidad interobservador).

Ya que la finalidad de las RPCs es que sean utilizadas por el mayor número posible de clínicos, la variabilidad interobservador es de vital importancia. Por ello, en caso de que alguna de las variables propuestas para la regla presente una gran variabilidad interobservador debe de al menos cuestionarse su inclusión y en caso de decidir incluirla establecer algún criterio que permita asegurar su reproducibilidad, como puede ser el uso del valor de kappa para las variables categóricas y el coeficiente de correlación intraclass para las continuas. De hecho, se

considera un valor de kappa o coeficiente de correlación inferior a 0,6 como poco fiable⁵⁴⁷ y por tanto, que debería de plantearse no incluir dicha variable en el modelo final.

En caso de que se establezca la necesidad de que una misma variable sea determinada por dos observadores hace más complejo la derivación y validación de la regla, ya que pide que los dos examinadores evalúen al mismo tiempo. Esto puede ser especialmente difícil en entornos con alta presión asistencial como puede ser los servicios de urgencias. Teniendo en cuenta esto, algunos autores han sugerido que no sería necesario evaluar todos los pacientes y sería suficiente la realización de un examen por dos evaluadores en una muestra lo razonablemente amplia que permita un intervalo de confianza lo suficientemente estrecho.

Pese a esto y a su potencial relevancia e impacto sobre el resultado final, un estudio estableció que la reproducibilidad de las variables predictoras de la reglas no era evaluada o descrita en la mayoría de los estudios⁵⁰¹.

2) Valoración de la RPC en otra población.

Validación de las RPCs.

Además de utilizar los métodos adecuados, es imprescindible realizar la validación de la RPC de manera prospectiva, demostrar que el modelo predictivo predice de manera exitosa en la muestra en la que se desarrolló y que se han utilizado técnicas que aseguran la validez interna de la RPC no significa que sea absolutamente válida^{509,510,511,548,549}. La validación es un aspecto esencial para poder confirmar que el modelo desarrollado predice correctamente, es decir, que es posible generalizarlo a individuos similares pero no idénticos a los que se utilizó para la derivación.

No están totalmente establecidos los aspectos necesarios para el diseño de estudios de validación,⁵⁵⁰ pero en general se considera que requiere únicamente información sobre las variables predictoras y resultado. La validación de un modelo no es simplemente repetir los

procesos analíticos realizados con la fase de derivación con otro grupo de individuos o pacientes para establecer si se detectan las mismas variables predictoras, se trata también de reajustar el modelo o simplificarlo teniendo en cuenta las variables predictoras y el peso de las mismas en una nueva población^{503,549,551,552,553}.

De hecho, generalmente cuando la RPC se aplica a nuevos individuos, los resultados son peores comparados con los obtenidos en la de validación, debido entre otras razones a que los factores predictores y el riesgo basal que presenta cada población es distinta⁵⁵⁴. Por ello, el desarrollo y la validación interna son sólo un paso más en el desarrollo de las RPCs y deben ser evaluadas y validadas en otros individuos antes de implantarse en guías o en la práctica clínica habitual⁵⁵⁰.

Además, en caso de que la validación de la regla sea realizada por un grupo distinto al que realizó la derivación sería interesante que recibieran información para poder asegurar que la aplicación de la misma se realiza de manera adecuada^{555,556}. La utilidad de la validación estriba en determinar como los clínicos la utilizan en la práctica asistencial y determinar su efecto en la atención al paciente y en los resultados.

Cuando los resultados del estudio de validación son discordantes con los resultados obtenidos en el estudio de derivación, los investigadores y los clínicos tienen la tendencia de rechazar el modelo y desarrollar uno nuevo partiendo de sus propios datos^{557,558,559}. Sin embargo, el desarrollo de un nuevo modelo también presenta sus limitaciones y la existencia de múltiples modelos para un mismo evento o enfermedad genera una situación confusa ya que el clínico no sabe cual puede utilizar. Esta situación es más común de lo que puede parecer y existen más de 100 modelos predictivos para traumatismos craneales⁵⁶⁰, más de 80 para el pronóstico del infarto⁵⁶¹, más de 60 para predecir la evolución después de un cáncer de mama⁵⁶², más de 25 para medicina reproductiva⁵⁶³ y más de 20 para predecir la duración de la estancia en cuidados intensivos después de la cirugía cardíaca⁵⁶⁴.

Otro claro ejemplo de esta dispersión son los modelos disponibles para establecer la mortalidad a corto plazo tras cirugía cardíaca, entre las que se encuentran EuroSCORE,

EuroSCORE II, STS score y el Modelo alemán de Válvula Aortica (GermanAV)^{565,566,567,568,569}. Todos estos modelos tienen una misma variable resultado (mortalidad a corto plazo), recogen algunos datos en común (sexo, patología arteria extracardiaca y ataque al corazón previo), pero otras variables como es la diabetes o fibrilación auricular son recogidas sólo en algunas de ellos. Es más, incluso las definiciones de las variables varían entre los distintos modelos y las categorizaciones realizadas. En esta situación, es difícil para el personal sanitario establecer cuál es la mejor regla y comprender como es posible que para predecir un mismo evento haya tantas posibilidades.

Por otro lado es necesario tener en cuenta que si se desarrolla una nueva regla de cada muestra nueva de una población, se invalida y se pierde la información obtenida de estudios y modelos previos^{559,561}, lo cual se traduce en una importante pérdida de recursos y tiempo. Una alternativa a esta situación es realizar ajustes o actualizaciones de los modelos ya existentes^{559,561}.

Validación temporal.

La validación del estudio puede ser realizada utilizando individuos o pacientes nuevos provenientes del mismo centro pero de otro momento temporal, generalmente reclutados después de la derivación. La validación temporal es realizada en ocasiones mediante la extracción no aleatoria de datos provenientes de una base de datos existente en el momento de inclusión, por lo que este procedimiento presenta limitaciones y ventajas similares a los que se encuentran en la validación interna, puesto que los individuos que se usen para la derivación y los que se utilicen en la validación presentarán características similares.

Validación geográfica.

Se denomina así cuando la validación se realiza utilizando datos provenientes de otro centro o país. En ocasiones y con el fin de simplificar y economizar el proceso de validación, se utiliza una muestra no aleatoria de una base de datos del centro o el país (en el caso de estudio multicéntricos) o se valida el modelo en centros que no estuvieron involucrados en la derivación del modelo.

Los datos pueden provenir de bases de datos preexistentes (datos retrospectivos) o recogidos de datos incluidos específicamente para la realización del estudio de validación (datos prospectivos).

Validación del campo.

Un método de validación más estricto y específico es la validación del modelo desarrollado en individuos muy distintos a aquellos a los que se realizó la derivación, también conocida como validación de campo^{503,509}. Se han realizado diversas validaciones de este tipo, como la utilización de un modelo predictivo para el diagnóstico de tromboembolismo venoso desarrollado a nivel hospitalario en Atención Primaria⁵⁷⁰, la validación de un modelo desarrollado en individuos sanos de desarrollar eventos cardiovasculares en 10 años (como la escala Framingham) en pacientes con diabetes tipo II⁵⁷¹ o validar modelos creados en población adulta en población pediátrica⁵⁷². Al igual que en las anteriores, es posible realizar esta validación de manera prospectiva o retrospectiva.

Actualización de los modelos predictivos.

Es frecuente, como ya se ha comentado previamente, que los investigadores logren resultados peores cuando se valida el modelo en nuevos pacientes, sobre todo si se ha realizado una validación geográfica o de dominio. Cuando se obtiene una menor precisión, es frecuente que este grupo tenga tendencia de rechazar el modelo y plantear uno nuevo, repitiendo el proceso nuevamente. Hay que insistir en que esto supone no sólo una pérdida de recursos y tiempo sino también de la información científica obtenida, generando además, nuevas reglas de

predicción que provocan a su vez que el clínico tenga que decidir cual elegir entre el cada vez más amplio abanico existente.

En este contexto, la actualización de los modelos mediante el ajuste o la recalibración de los mismos a los aspectos y situaciones locales puede ser una estrategia correcta puesto que este tipo de actuación permite combinar la nueva información obtenida de los nuevos pacientes con la existente proveniente del modelo^{509,559,552,573,574}.

Métodos para actualizar los modelos predictivos.

Se han propuesto distintos métodos para realizar el ajuste^{558,559,502} que van desde los ajustes de los coeficientes de la regresión a la evaluación de la adición de variables extras. Generalmente las diferencias que se observan a hora de la validación de la RPC están en el resultado o en la frecuencia del evento entre la muestra de derivación y la de validación. Esto provoca una peor calibración del modelo debido a que la probabilidad predicha es sistemáticamente demasiado alta o baja.

Uno de los métodos más sencillos y eficaces es el ajuste del riesgo o la probabilidad basal (en caso de que sea conocida) del modelo original en la muestra de individuos para la validación. Adicionalmente, la actualización del modelo varía desde el ajuste de todos los pesos de las variables predictoras a la adición de nuevas predictoras al modelo existente. Por tanto, la actualización de la regla se realiza desde los métodos más sencillos (ajuste del riesgo o la probabilidad basal) a métodos más complejos (inclusión de nuevas variables) según se van observando los resultados. Indistintamente el método utilizado el objetivo final en todo momento debe ser ajustar el modelo a las circunstancias de la población. Una vez realizado esto, el modelo debe de ser validado para evaluar su transportabilidad y aplicabilidad a la rutina⁵⁰⁹.

Para la realización de estos ajustes es necesario obtener la información a nivel de pacientes. En caso de que no se disponga de dicha información, se ha propuesto la realización de un ajuste

simple del modelo utilizando la frecuencia del resultado y los valores medios de los predictores en la nueva población que estén disponibles^{503,575}.

Agregación de los modelos predictivos.

Como se ha comentado anteriormente, existen múltiples reglas para objetivos idénticos, por lo que recientemente se ha propuesto que la agregación de los modelos disponibles utilizando una regresión que los fusione sería una manera de obtener un modelo final de mayor calidad⁵¹¹. Este procedimiento presenta similitudes con el metaanálisis, ya que tiene como objetivo sintetizar todos los estudios previos.

Esta técnica ha sido utilizada por diversos estudios^{576,577,578} pero es necesario que se realicen más trabajos al respecto ya que presenta limitaciones que deben de ser tenidas en cuenta. Por un lado, este método asume que los modelos utilizan variables predictoras similares⁵⁷⁹, por lo que es necesario considerar que puede producirse colinealidad entre las variables recogidas. De hecho una de las principales críticas que recibe este método es el hecho de que las RPC predicen el mismo resultado con variables predictoras idénticas o similares⁵¹¹ por lo que el análisis de la colinealidad es necesario.

Otra de las críticas descritas es el hecho de que los factores de riesgo o variables recogidas se definan en cada RPC de una manera distinta, por lo que sería de interés evaluar las definiciones de las variables antes de aplicar esta técnica para determinar la inclusión de variables idénticas que presentan distinta categorización, como puede ser la edad como variable continua y en otra categorizada en tres grupos.

Por último, es frecuente que cada regla haya recogido algunas variables que son recogidas habitualmente y otras que no. Esto puede provocar que se detecten de manera sistemática numerosos valores perdidos para lo que aún no está establecido como actuar en esta situación⁵⁸⁰. Por esta razón, si se produce este caso es necesario tener en cuenta que la regla obtenida con la agregación puede estar sesgada.

Cuantificación del impacto del modelo predictivo.

El objetivo final de un modelo predictivo no es sustituir al criterio médico sino obtener una estimación objetiva del riesgo de sufrir un resultado de salud en concreto, y con ello, asistir al médico en la interpretación subjetiva, uniéndose a la intuición y a las guías de práctica^{510,581,582}.

Es fundamental recordar que cuando la información (en este caso obtenida de la RPC) suponga un cambio en la forma de actuar del individuo, del médico y/o del sistema sanitario así como en el manejo de las decisiones propias de la persona o del sistema^{509,554}, la RPC está produciendo un efecto sobre la salud del paciente y en el coste-efectividad de su atención. Por tanto, el impacto de los modelos disponibles tanto en la actitud del individuo, en su autocuidado como en la actitud de los médicos y con ello en los resultados de salud y en el coste-efectividad de los mismos, debe analizarse en los estudios de impacto.

La diferencia entre los estudios de validación y de impacto estriba en que los estudios de validación se realizan habitualmente usando cohortes sin necesidad estricta de tener un grupo de control, mientras que los estudios de impacto del modelo en el cuidado o autocuidado y en los resultados de salud requieren inequívocamente un grupo de control^{509,554}.

Abordaje directo o asistido.

En los estudios de impacto se pueden plantear dos tipos de abordajes para evaluar cómo afectan las RPC en el comportamiento y en las decisiones del individuo y del sistema sanitario: el abordaje directo y el abordaje asistido^{509,554}. En el abordaje asistido se entrega la probabilidad estimada del resultado sin ninguna recomendación sobre la decisión a tomar, mientras que en el abordaje directo se entregan recomendaciones o se plantea un manejo terapéutico específico o decisiones para cada nivel de riesgo.

Como es lógico, el modelo asistido es más respetuoso y permisivo con el juicio personal del individuo y del médico⁵⁵⁴ permitiendo un margen mayor de acción para la utilización de la intuición. El abordaje directo, por su parte puede suponer un mayor impacto clínico,^{554,583,584} pero también se recomienda que sea algo a elección del clínico y no obligatorio⁵⁵⁴.

Por último, la implantación de la historia clínica electrónica permite que el médico reciba automáticamente la predicción individual de cada paciente lo que en teoría favorece la implantación y con el ello, el impacto de estos modelos^{585,585}.

Barreras para la implantación de las RPCs.

Uno de los problemas que suele ser frecuente en las RPCs es que pese a presentar una sensibilidad y especificidad altísima no sea prácticas para utilizar de manera rutinaria. En ocasiones sucede porque los médicos no se sienten seguros de su utilización y de que su uso suponga un cambio, se supone que a mejor, en la asistencia al paciente. Además, el miedo a las consecuencias médicas y legales de descartar un diagnóstico (como dar de alta a un paciente que presenta un infarto de miocardio) y el porcentaje de falsos negativos que puede ser, a criterio del médico, muy alta e incluso en algunos caso inaceptable⁵⁸⁶.

La mayoría de las reglas mejoran más la especificidad del criterio medico que la sensibilidad, aunque los clínicos preferirían reglas que permitan aumentar la sensibilidad más que la especificidad. Esto es debido a que los médicos valoran más una decisión que sea un verdadero positivo (establecer que el paciente presenta un evento o realizar un procedimiento cuando el paciente realmente lo requiere) que una decisión falsa-negativa (establecer que el paciente no presenta el evento o decidir no tratar cuando realmente no hace falta hacerlo).

Por otro lado, si la regla es percibida como complicada o que requiere una cantidad de tiempo significativa es difícil que se aplique en la práctica clínica ya que, en general, los sistemas sanitarios se encuentran saturados. Otro aspecto es si la utilización de la RPC afecta a como se paga a los médicos y al resto del personal sanitario, lo cual puede hacer difícil su implantación.

Aunque no afecte a un sistema sanitario como el nuestro, es importante tenerlo en cuenta en sistemas sanitarios como el americano.

En relación a esto, y en contraposición a lo descrito sobre las reglas complejas, los clínicos suelen menospreciar también los denominados “libros de cocina de medicina” en los cuales la decisión del tratamiento o intervención se basan en algoritmos cuya simplicidad hace pensar que no tiene en cuenta la complejidad propia de la medicina⁵⁸⁷. Todo esto parece demostrar que la actitud y comportamiento del clínico ante estas reglas tiene impacto sobre su utilización^{588,588,589,590,591,592}.

Incluso ante una RPC sencilla y eficaz es necesario tener en cuenta que el médico no siempre va a aplicar la regla por lo que el impacto potencial y el real no son iguales. Existen distintas causas para que no lo hagan, por un lado porque simplemente decidan no consultarla (por alguno de los motivos ya descritos anteriormente), porque decidan no seguir las indicaciones de la misma o porque no puedan aplicarla por diversos motivos. Otro aspecto lo entraña el propio paciente quien puede requerir con insistencia la realización de una prueba cuando la regla ha establecido su escasa o nula utilidad⁵⁵⁴.

Pese las peculiaridades que presenta la implantación de las reglas, pocos estudios han descrito la eficacia clínica de su uso⁵⁹³ y con ello, los clínicos desconocen qué les aporta realmente la utilización de las mismas, o dicho de otra manera, cuanto mejora o empeora la atención al paciente utilizando estas reglas.

Por ello, es necesario determinar el efecto del uso de la regla en la práctica clínica y para ello se deberían de utilizar poblaciones distintas a las que se realizó la derivación y la validación de la regla, es decir, sería necesario realizar estudios en los que únicamente se utilicen la regla para evaluar su impacto real.

Diseño de estudios de modelo de impacto.

Estudios aleatorizados de seguimiento.

Desde un punto de vista metodológico, la utilización de ensayos clínicos aleatorizados por cluster es el diseño más robusto⁵⁰⁹, indistintamente aleatorizando al personal sanitario o al centro, aunque se considera este último como un método más adecuado ya que evita las contaminaciones que se pueden producir entre el personal de un mismo centro. Cuando la aleatorización se realiza a nivel del paciente, la robustez del método viene determinada por el tamaño de la muestra. En este caso, se puede producir un sesgo de aprendizaje ya que el personal sanitario atenderá a pacientes de ambos grupos (intervención y control) por lo que podría limitar el estudio⁵⁹⁴.

Una alternativa interesante a este diseño, sobre todo en caso de intervenciones complejas que deben de ser introducidos en la práctica asistencial, es el ensayo clínico aleatorizado por pasos (stepped-wedge)^{595,596,597}. Este diseño establece que los cluster (centros de Atención Primaria, hospitales, médicos...) son aleatorizados para recibir la intervención (en este caso la aplicación de la RPC) en distintos momentos. De esta manera, todos aplicarán ambos métodos, práctica clínica habitual (control) y aplicación de la RPC (intervención), pero será aleatorio el momento que se realiza la intervención en los cluster.

Estudios no aleatorizados de seguimiento.

Pese a su robustez metodológica, los ensayos clínicos no dejan de ser un tipo de estudios costoso y que requieren bastante tiempo para su realización, por lo que es conveniente plantear otras alternativas. Un diseño prospectivo “antes y después” puede ser una alternativa a tener en cuenta. Este tipo de estudios plantea la determinación de la variable resultado antes de la introducción del modelo y después de su introducción. Desgraciadamente, este diseño se puede ver afectado por los cambios temporales que se pueden producir en el abordaje terapéutico así como en el personal sanitario que atiende al paciente. De un diseño similar serían los estudios de impacto “on-off” donde los resultados son medidos alternativamente cuando el modelo está disponible y cuando no en el centro⁵⁵⁴. Uno de los problemas planteados con estos estudios, como ocurre con el diseño “antes y después”, es el de los posibles cambios o rotación de personal que pueden afectar a los resultados.

Una opción interesante cuando se trata de eventos poco frecuentes o que requieren un largo seguimiento son los modelos de decisión analítica^{509,575}. En ellos, es necesario presentar un buen estudio de validación del modelo y combinar la predicción del mismo con información sobre la eficacia de los tratamientos obtenida de ensayos clínicos o metanálisis. En caso de que esto no sea capaz de demostrar una mejora en los resultados clínicos o que se trate de una intervención coste-efectiva no se recomienda la realización de estudios aleatorios de largo seguimiento.

Estudios transversales.

Cuando el objetivo de interés únicamente es una actitud o decisión clínica tomada por el personal sanitario, un estudio transversal cuya variable principal sea la decisión tomada por el personal sanitario puede ser suficiente para alcanzar los objetivos^{509,575}. Con este tipo de planteamiento, los médicos o los individuos pueden ser aleatorizados a recibir o no la predicción obtenida en el modelo y con esto se realiza la comparación entre las decisiones terapéuticas u otros tipos de manejos tomados.

Por último, es posible proponer un diseño “antes y después” con los mismos médicos. En este caso se plantea que los médicos participantes decidan su actitud terapéutica utilizando la información proveniente del modelo y sin el mismo sobre un mismo paciente. Este tipo de diseño no requiere de seguimiento y es relativamente sencillo y fácil de llevar a cabo.

Evaluación del impacto.

Para evaluar el impacto de las reglas algunos autores han propuesto la determinación de la seguridad y la eficiencia⁵⁵⁴. La seguridad se define como la proporción de pacientes que experimenta el evento predicho (por ejemplo un infarto) entre los que recibieron el diagnóstico

o el tratamiento establecido por la regla (por ejemplo tratamiento anticoagulante). Por otro lado, los autores definieron eficiencia como la proporción de pacientes que no han experimentado el evento predicho entre los que no recibieron el diagnóstico o el tratamiento establecido por la regla⁵⁵⁴.

La utilización de estos dos criterios puede ser de interés sobre todo si se tiene en cuenta que tanto la precisión como otras variables utilizadas en este contexto (sensibilidad, especificidad, área bajo la curva...), aunque también pueden crear malinterpretaciones de los resultados porque el usuario de la regla considere estos términos como equivalentes de verdadero positivo y verdadero negativo.

Es necesario recordar que para un clínico el valor predictivo negativo y la seguridad son los dos factores más importantes al evaluar la utilización de estas reglas, con el fin de minimizar el número de pacientes que no recibieron el tratamiento adecuado o la prueba diagnóstica adecuada. Por otro lado, los sistemas sanitarios valoran de manera importante el valor predictivo positivo y la eficiencia debido a la importancia que tienen en ese entorno los estudios coste-efectividad⁵⁵⁴. Por este motivo, sería interesante considerar la seguridad y la eficiencia dentro de las informaciones a incluir en los estudios de impacto⁵⁵⁴ ya que acercaría más los resultados a lo que es “el mundo real” de práctica clínica.

Un claro ejemplo es el estudio realizado por Reilly et al⁵⁹⁸ en el que se constató que la eficiencia real de su RPC era inferior a la potencial (36% vs 48%; $p < 0.001$) mientras que la seguridad real era superior a la potencial, aunque no alcanzaba la significación estadística (94% vs 89%; $p = 0,6$). Estos resultados sugieren que la regla mejora la eficiencia cuando es utilizada por los clínicos, mientras que la no utilización de la regla o el hecho de descartar sus resultados suponía una mejora en la seguridad. De hecho, al 17% de los pacientes de este estudio no se les aplicó la RPC y en estos pacientes las decisiones médicas fueron menos eficientes y seguras. Es más, cuando el médico utilizaba la regla, la opinión clínica y la de la RPC discrepaban en el 26% de los pacientes. En estos casos, las decisiones médicas fueron menos eficientes que en aquellos casos en los que existía un acuerdo entre ambas. En la mayoría de los casos en los que el facultativo decidía de manera consciente contradecir los resultados de la RPC se

producía una disminución de la eficiencia. Es de señalar el hecho de que en algunos casos, la decisión de no utilizar la regla fue debida a factores ajenos, principalmente falta de medios.

Como conclusión es necesario realizar no solo una correcta derivación de la RPC si no que la validación debe seguir los mismos estándares de calidad. Además, una vez válida la regla es necesario evaluar su implantación para ver su efecto en la práctica clínica habitual.

Reglas de predicción clínica para SAHS.

Dada la trascendencia, prevalencia e impacto del SAHS, se han propuesto numerosas RPC con el fin de poder discernir los pacientes presentan mayor riesgo de presentar SAHS de los que no. Este aspecto es relevante ya que, como se ha comentado previamente, el SAHS es una enfermedad prevalente y cuya prevalencia posiblemente aumente en los próximos años, entre otros motivos, por el aumento de la obesidad y de la esperanza de vida. Por ello, y teniendo en cuenta el impacto que presenta en la sociedad y en la salud del individuo es vital realizar un diagnóstico rápido y fiable. A día de hoy las técnicas disponibles, pese a ser de gran calidad, requieren de medios físicos y humanos que hacen que las listas de espera en nuestros centros no dejen de crecer.

A la vista de este escenario, es lógico el interés suscitado por tener una RPC de gran calidad y fácil de aplicar, sin embargo, hasta el momento y pese a los numerosos intentos, este objetivo no se ha alcanzado. Los principales motivos que podrían explicar esta situación son el hecho que muchas de ellas al presentar una alta sensibilidad y especificidad requieren la determinación de variables morfométricas²⁶⁴ y cefalométricas⁴³⁸, con lo cual convierten la aplicación de la regla en un proceso complejo que no está al alcance de cualquier clínico.

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta respecto a las RPCS previas, es la población utilizada para el desarrollo y validación. Uno de los aspectos criticados es que algunas de ellas se han desarrollado en sectores poblacionales en los que la prevalencia de la enfermedad es mayor lo cual podría sesgar los resultados⁵⁹⁹. Se debe tener en cuenta que la precisión del test

de diagnóstico puede verse infra o supraestimado dependiendo la prevalencia de la patología en la población utilizada.

Viner et al (1991).

El estudio propuesto por Viner et al⁶⁰⁰ fue un estudio unicéntrico en el que se reclutaron un total de 410 pacientes consecutivos que fueron derivados al mismo. La entrevista fue realizada por un único médico que recogió información de manera estandarizada relacionada con SAHS evaluando la presencia de síntomas y signos asociados a la enfermedad. Concretamente se recogió información demográfica (sexo, edad y IMC), asfixia nocturna, somnolencia diurna excesiva, sintomatología matutina relacionada (dolor de cabeza, cansancio, fatiga, náuseas y vómitos), sueño no reparador, impotencia, eventos apnéicos y examen de faríngea. En la medida posible, se solicitó entrevistar al compañero de habitación por si pudiera confirmar la asistencia de ronquidos, apneas y sueño inquieto. En caso de no poder realizar la entrevista o de que no exista esta figura, se recogió la información referida por el participante.

La evaluación de la vía aérea se realizó de manera subjetiva por el mismo médico y se consideró anormal en caso de ser estrecha y pequeña, si la úvula era voluminosa, larga y alcanzaba la lengua cuando se hacía la exploración, o si la amígdala era lo suficientemente grande como para comprometer el orificio faríngeo.

Uniendo los datos provenientes de la historia clínica, la entrevista y la exploración, los autores utilizaron la regresión logística para evaluar la relación de la presencia de SAHS con las variables diagnósticas y crearon dos modelos predictivos que estimaban la probabilidad de presentar apneas del sueño. El primer modelo evaluaba la relación entre las variables subjetivas recogidas y la presencia de la enfermedad y el segundo fue creado teniendo en cuenta la impresión clínica del médico que había recogido dichas variables. Estos modelos fueron evaluados y se utilizaron para crear el modelo final.

En la población estudiada, la prevalencia de SAHS fue del 46% siendo el 18% de los mismos severos (IAH>30). El modelo basado en la impresión subjetiva del facultativo que evaluó a los pacientes presentó una sensibilidad del 52% y una especificidad del 70%. El modelo final presentaba cuatro variables: sexo, edad, IMC y ronquido. La área bajo la curva presentaba un valor de 0,77 (IC 95% 0,73-0,82)

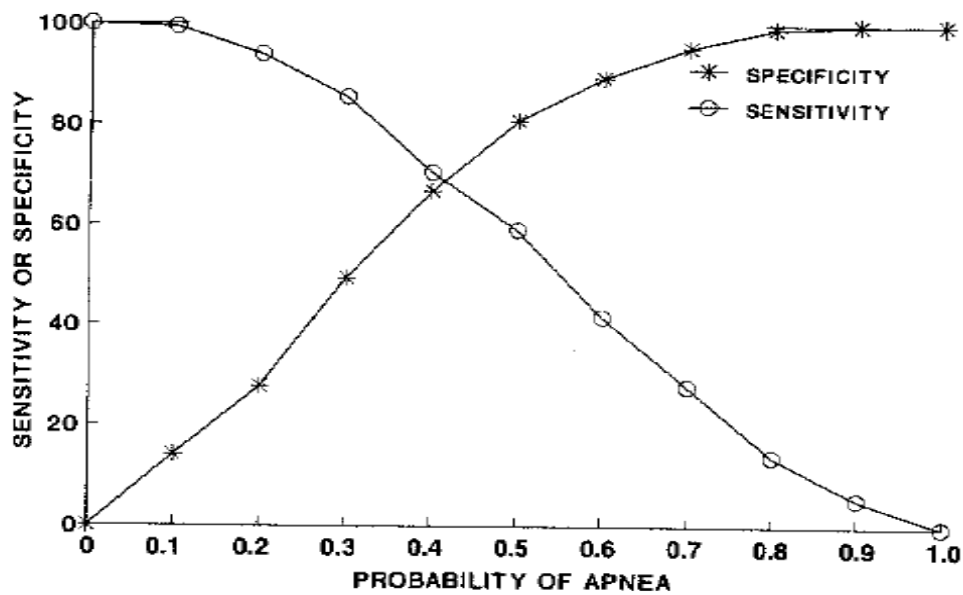


Figura 6: sensibilidad y especificidad para los puntos de corte establecidos en el modelo de Viner et al⁶⁰¹.

Si se observa la gráfica detenidamente (figura 6), se puede constatar que en caso de elegir un punto de corte del 0,7 para establecer el diagnóstico de SAHS, la sensibilidad sería del 28% y la especificidad del 95%, es decir, si consideramos con una probabilidad previa del 70% de presentar SAHS, la regla identificaría como máximo al 28% de los pacientes con la enfermedad, pero excluiría de manera correcta al 95% de los pacientes que los presenta. Este punto de corte supondría que se realizaría la prueba un número importante de pacientes que no presentan la enfermedad pero la regla también demuestra una alta capacidad de descartar la posibilidad de presentar SAHS.

Por el contrario, si se escogen pacientes que presenten una probabilidad previa de tener apneas del 20%, la regla sería capaz de identificar correctamente al 94% de los pacientes que presentan SAHS, pero en este caso excluiría únicamente el 28% de los pacientes que realmente no presentaban este trastorno. Este punto de corte implicaría realizar la prueba a la mayoría de los pacientes que presentan la enfermedad, pero también a un importante número de pacientes que no la presentan, reduciendo el número de pacientes a los que se les indicó una PSG en un 33%. Con todo esto, teniendo en cuenta este escenario, el valor predictivo positivo de la prueba sería del 75% lo cual es significativamente superior a la prevalencia de la enfermedad en la muestra descrita, demostrando que las variables incluidas en el modelo realmente predicen la presencia de la SAHS.

Los autores de este estudio concluyen que sería necesaria la realización de estudios que evalúen estos resultados en otra muestra independiente. De todos modos es importante tener en cuenta que los pacientes incluidos en esta muestra eran reclutados en una Unidad de Sueño y por tanto, evaluados previamente por otro clínico que los consideró candidatos a presentar la enfermedad. Esto podría explicar por un lado la alta prevalencia detectada en la muestra y por otro, por qué la percepción del clínico que evaluó los pacientes únicamente supuso el acierto en el 63%. Es necesario recordar que los pacientes incluidos ya habían sido evaluados previamente por otro facultativo por lo que aquellos que claramente no presentaban la enfermedad habían sido descartados y únicamente se derivaron aquellos que, a criterio del clínico responsable, podrían presentar SAHS. Por lo tanto, si la muestra hubiera procedido una población no preseleccionada posiblemente los resultados obtenidos por la evaluación clínica hubieran sido mejores.

Hoffstein et al (1993)

Posteriormente, el mismo equipo planteó una nueva RPC²⁶² argumentando que la anterior utilizaba una regresión logística con una variable resultado dicotómico (presencia o ausencia de SAHS) cuya definición se basaba en un valor de IAH arbitrario. Estos autores consideraron que

el punto de corte de IAH igual o superior a 10 era un valor que no está consensuado ya que muchos clínicos consideraban SAHS cuando se detectaba un IAH igual o superior a 5 mientras que otros solo consideraban patológico cuando el IAH era superior a 15 o 20. Además, una RPC cuyo punto de corte establecido en un IAH de 10 no puede ser utilizada para en caso de que el médico busque un punto de corte superior. Por este motivo, los investigadores plantearon realizar una nueva RPC en la cual trataran el IAH como una variable continua en un importante número de pacientes.

Se reclutaron 594 pacientes derivados por una clínica del sueño por sospecha de trastornos del sueño. La evaluación del clínica fue realizada por un único especialista que utilizó un cuestionario estandarizado para recoger los síntomas clásicamente asociados a SAHS (ronquido, ESD, pausas respiratorias, dolor de cabeza matutino, fatiga, sensación de sueño no reparador, cansancio diurno, cansancio, impotencia, alergias, náusea y vómitos matutinos) así como enfermedades relacionadas (HTA, DM, patología cardíaca y trastornos de la tiroides). En la medida que fue posible también fueron entrevistadas las parejas o compañeros de cuarto para obtener información sobre los ronquidos, las pausas asfixias y los demás síntomas relacionados con el sueño. La exploración de la VAS fue realizada de la misma manera que en el anterior estudio⁶⁰¹ por el mismo médico que recogió el resto de variable. A todos los pacientes se les realizó una PSG y se evaluó siguiendo los estándares habituales⁶⁰¹.

El modelo final para predecir el IAH era capaz de explicar el 36% de la varianza ($r^2=0,3585$):

$$\text{IAH predicha} = [-1,251428 + 0,002082\text{IMC} * \text{EDAD} + 1,19177\text{SEXO} + 0,0991152\text{SPOUSREP} + 0,53127\text{EXAMEN_FARINGEO}]^2$$

En este modelo SPOUSREP era igual a 0 en caso de que el compañero de cuarto o pareja no informara de la presencia de apneas y 1 en caso de que si las refirieran. El sexo tomo un valor de 0 en caso de ser mujer y de 1 en caso de hombre. De manera análoga, si el examen faríngeo era anormal se considero un valor de 1 y 0 en caso de que el resultado fuera normal.

Al igual que en el anterior caso, los pacientes incluidos en este estudio ya presentaban sospecha de algún tipo de trastorno por lo que la población incluida no es representativa de la población general. Además, el médico que realizó la exploración era un especialista en el área por lo que habría que establecer si la regla tendría la misma validez en caso de incluir especialistas de otras especialidades como puede ser la Atención Primaria.

Kushida et al (1997)

Posteriormente a la propuesta de Viner et al, en 1997 Kushida et al propusieron una RPC basada en la medida cefalométrica del paciente. Los autores argumentaron que muchos de los pacientes con SAHS presentan alteraciones craneocefálicas²⁶⁴. En este estudio se reclutaron 30 pacientes, 15 de los cuales presentaban SAHS y los 15 restantes no. Se consideró que el paciente presentaba SAHS si presentaba los síntomas característicos (pausas respiratorias, ronquido y somnolencia diurna excesiva), un valor en la Escala Epworth superior a 10 y un RDI igual o superior a 5 determinado mediante PSG.

Las variables incluidas en el estudio se pueden dividir en 2 grupos, por un lado variables antropométricas (IMC y circunferencia de cuello) y variables morfométricas. El IMC y el perímetro de cuello fueron incluidos en el estudio ya que existía en ese momento evidencia suficiente al respecto en la literatura^{602,603} y por otro lado, porque el IMC y la circunferencia del cuello estaban correlacionadas (0,54 y 0,53 respectivamente) con el RDI en la muestra de 30 pacientes.

Respecto a las variables morfológicas, los investigadores evaluaron distintas en busca de variables sencillas, rápidas y reproducibles. Finalmente decidieron recoger las medidas tal y como se establecen en la siguiente figura (Figura 7):

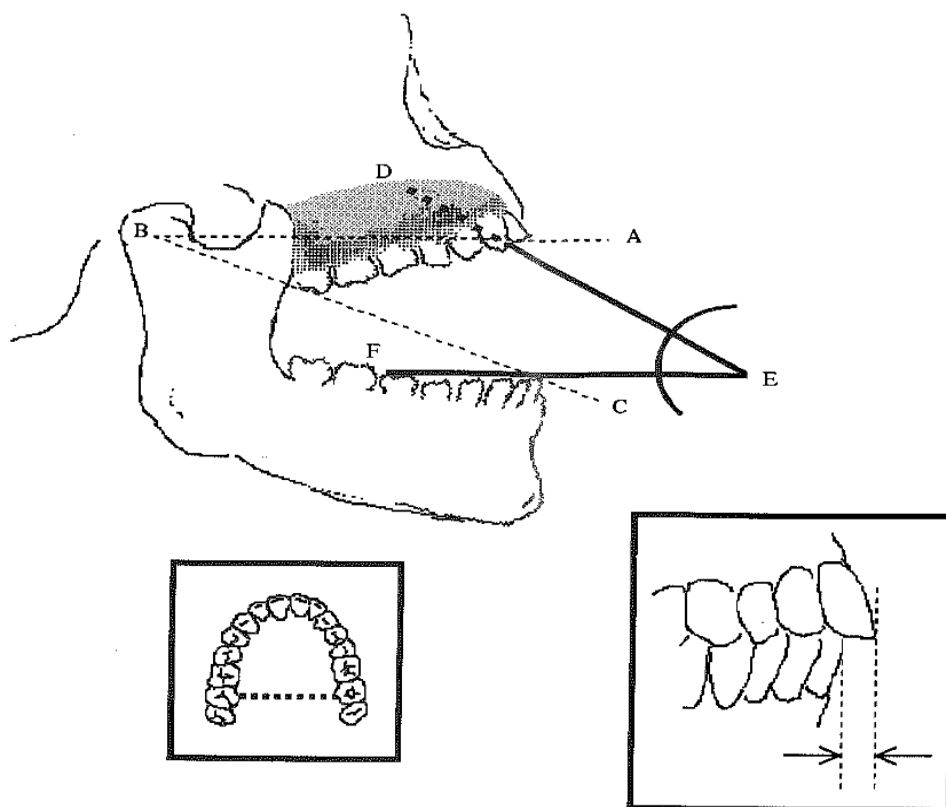


Figura 7: Medidas morfométricas recogidas por Kushida et al²⁶⁴.

Concretamente puede verse que recogieron la altura del paladar (P), la distancia intermolar maxilar (Mn), la distancia mandibular intermolar (Mx) y la superposición de la corona maxilar y mandibular y el incisivo central derecho (OJ), todo ello determinado en milímetros. Estas variables fueron combinadas con el IMC y el perímetro de cuello para dar el siguiente modelo:

$$P + (Mx - Mn) + 3 \times OJ + 3 \times [\text{Max}(\text{IMC} - 25, 0)] \times (\text{NC} / \text{IMC})$$

Como es lógico, la determinación de las variables morfométricas (Mx, Mn, P y OJ) es la base fundamental para asegurar la precisión de este modelo. La determinación de estas variables morfométricas son las que aportan información sobre la dismorfia carnofacial que puede afectar al SAHS, mientras que el IMC y el perímetro del cuello son las variables que aportan información sobre el sobrepeso u obesidad del paciente. En este mismo sentido, la división entre el perímetro de cuello y el IMC se utilizó para establecer la relación entre el perímetro del cuello y el peso corporal. El término "Max" incluido en los corchetes es necesario para

evitar valores negativos en la ecuación. Por ejemplo, en caso de un paciente con un IMC de 23, el valor de la operación entre corchetes sería -2 (23-25). La introducción del término “Max” hace que en este caso el valor pasara a ser 0. Por tanto, en caso de pacientes normopeso, la parte de la ecuación relacionada con el IMC quedaría anulada y el resultado final dependería únicamente de la disformia craneofacial.

Tras el desarrollo del modelo, este fue validado en una muestra de 423 pacientes derivados ya sea por solicitud propia o por indicación de otros médicos a esta clínica especializada en un periodo de 6 meses. Los pacientes incluidos presentaban síntomas diversos como son somnolencia, fatiga, insomnio, sonambulismo, síndrome de piernas inquietas o ronquidos y/o apneas referidos por la pareja o compañero de cuarto. Se seleccionaron aquellos que acudían por primera vez al centro y se les realizó una exploración física e historia clínica completa. Además se realizaron las determinaciones de la cavidad oral descritas anteriormente, y la determinación del IMC y del perímetro de cuello.

Una vez obtenidos todos estos datos un médico ajeno al estudio y que desconocía los resultados del modelo, establecía si se debía de indicar la realización de una PSG. A los pacientes que presentaban síntomas inequívocos de insomnio o diagnóstico previo de SAHS u otra trastorno del sueño (síndrome de piernas inquietas, sonambulismo...) basando en sintomatología y PSG previa, no se les realizó PSG. Por tanto, se incluyeron en el análisis final 300 pacientes a los que se les realizó la mencionada prueba y que fueron evaluadas por personal experimentado, ciego a los resultados del modelo. Se utilizó la PSG para establecer si el paciente presentaba SAHS o no y se estableció un punto de corte de 70 en el modelo desarrollado.

El análisis se realizó mediante una regresión logística utilizando el método de bootstrap⁶⁰⁴ y se realizó una validación. Se evaluó la fiabilidad interobservador comparando los resultados de las medidas realizadas de la cavidad bucal independientemente por dos médicos en 20 pacientes que no fueron incluidos en el estudio, uno con amplia experiencia en estas medidas y otro sin experiencia. Ambos médicos eran ciegos a las determinaciones realizadas por el otro y al resultado del modelo. Adicionalmente, la fiabilidad test-retest fue evaluada en 10 pacientes por un facultativo con experiencia en estas medidas.

El punto de corte de 70 dividió la muestra de validación en dos grupos. Este punto de corte logró una sensibilidad del 97,6% (IC 95%: 95%-98,9%) y una especificidad del 100% (IC 95%: 92%-100%). El valor predictivo positivo fue del 100% (IC 95%: 98,5%-100%) y el valor predictivo fue del 88,5% (IC 95%: 77%-96%). Estos resultados muestran que el modelo presentaba una alta sensibilidad y especificidad.

La figura 8 recoge las curvas ROC correspondiente a la distinta capacidad de discriminación del modelo morfométrico, IMC y circunferencia del cuello. Las áreas bajo la curva mostraron valores de $0,996 \pm 0,002$ para el modelo morfológico, $0,938 \pm 0,018$ para el modelo de IMC y $0,898 \pm 0,023$. Para evaluar la diferencia entre ellas, los autores realizaron la resta entre las distintas áreas. El resultado de la resta de las áreas bajo la curva del modelo morfométrico y el IMC fue de $0,058 \pm 0,017$ y de $0,098 \pm 0,023$ en el caso de la resta entre las áreas bajo la curva el modelo morfométrico y la circunferencia. Estos resultados sugieren que tanto el IMC como la circunferencia de cuello son pobres predictores de SAHS en comparación con el modelo morfométrico.

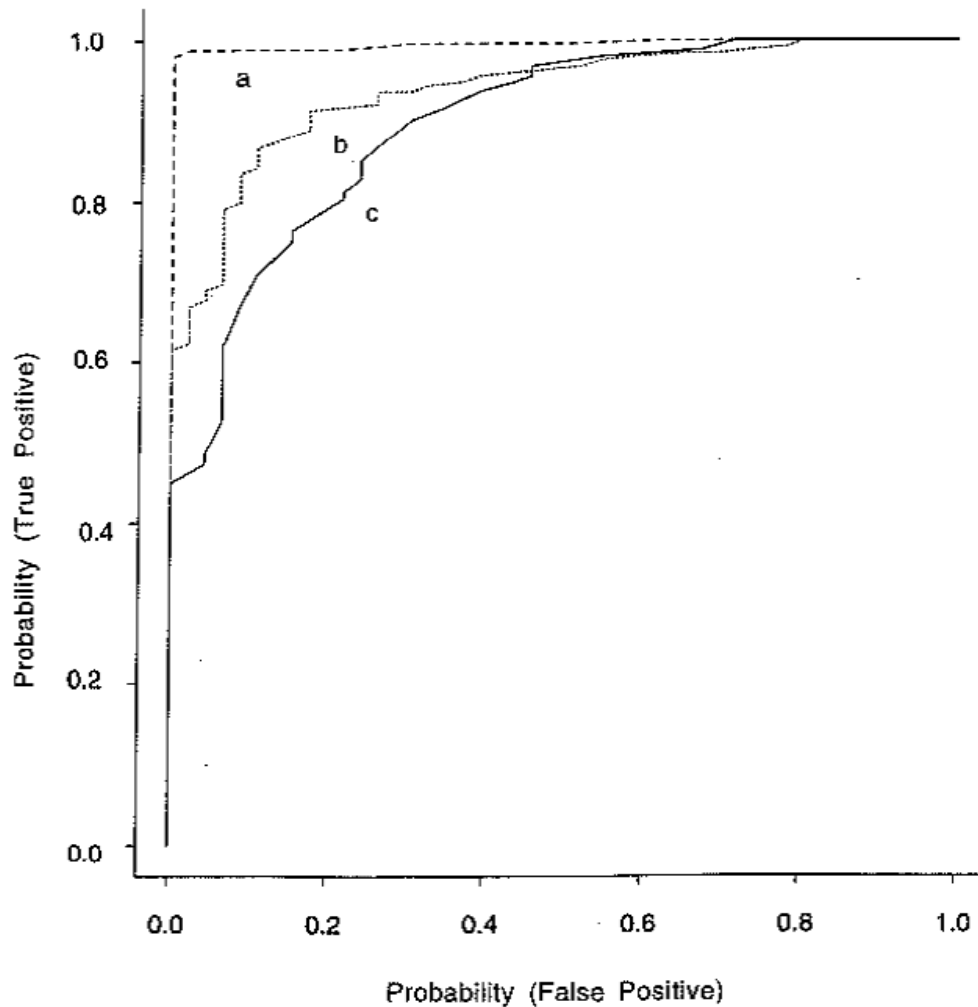


Figura 8: curvas ROC de los modelos morfométrico, IMC y circunferencia del cuello²⁶⁴.

Respecto a las determinaciones realizadas entre los dos observadores, se detectó una alta correlación entre ambos examinadores, siendo el coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0,992 (IC 95% 0,981-0,997). Asimismo, la fiabilidad test-retest presentaba un ICC del 0,994 (IC 95% 0,975-0,998) por lo que se mostró una alta fiabilidad entre las determinaciones realizadas por el mismo observador.

Los resultados del estudio realizado por este grupo muestran una RPC con alta capacidad diagnóstica (alta sensibilidad y especificidad). A tenor de lo descrito en los datos, la determinación de las variables morfométricas no parece ser un problema debido a la alta correlación determinada entre los evaluadores y el test-retest. Al igual que en el anterior, este

estudio se ha realizado en un centro especializado por lo que es de suponer que el perfil de pacientes que recibe son pacientes que han sido evaluados y seleccionados previamente por otro facultativo.

Rodsutti et al (2004).

Los investigadores de este estudio⁶⁰⁵ incluyeron pacientes mayores de 18 años a los que de manera consecutiva se les realizó una PSG en una clínica del sueño en Australia entre 2001 y 2003. Esta clínica era parte de un centro hospitalario de tercer nivel que daba cobertura a una población de medio millón de personas. Los pacientes eran derivados por otros facultativos al centro donde eran valorados por un médico especialista del área. Los datos de los pacientes incluidos entre febrero de 2001 y diciembre de 2002 fueron utilizados para la derivación de la RPC y los datos de los pacientes incluidos entre enero de 2003 y abril del mismo año fueron utilizados para la validación.

A todos los pacientes se les realizó una PSG y se consideró apnea como el cese respiratorio de 10 o más segundos, con hipoapnea con una reducción del flujo respiratorio superior al 50% durante 10 o más segundos, con una reducción menor (inferior al 50%) durante al menos 10 segundos acompañado de una desaturación superior al 3% o un arousal que durase tres o más segundos. Se consideró SAHS si el IAH fue igual o superior a 5. La historia clínica recogió información sobre la edad, sexo, IMC, consumo de alcohol y tabaco, HTA, DM, sintomatología nasal e información sobre los síntomas relacionados con SAHS y otros trastornos del sueño (ronquido, pausas respiratorias, asfixia, accidentes debido a somnolencia, sueño no reparador, cuestionario Epworth y movimiento de las piernas durante el sueño).

Los autores realizaron un análisis univariante y las variables que presentaron un valor de p inferior a 0,2 fueron utilizadas para realizar múltiples regresiones logísticas que sirvieron para generar el modelo final. Los coeficientes del modelo final fueron utilizados para crear la escala. Según los datos del individuo a cada uno se le asignaban unos valores de la escala cuya suma daba el resultado final. Los resultados de la escala fueron clasificados en tres grupos (bajo, medio y alto) de riesgo.

Se reclutaron 945 pacientes de los cuales fueron finalmente incluidos 837. Los resultados de la PSG determinaron que el 32% de los pacientes no presentaban SAHS y el 68% restante tenían SAHS. El modelo final incluyó la edad del paciente (entre 0 y 2,2 puntos), sexo (0 puntos en caso de mujeres y 1,1 en caso de hombres), la presencia de ronquidos y pausas respiratorias (0 en caso de ausencia y 0,9 en caso de presencia) y el IMC (entre 0 y 2,2 puntos). Los autores consideraron que los pacientes presentaban un bajo riesgo si el sumatorio de las puntuaciones era inferior a 2,5 puntos, riesgo moderado entre 2,5 y 4,2 y alto riesgo en caso de presentar 4,2 o más puntos. En la muestra de derivación, la RPC clasificó el 21% de los pacientes como de riesgo moderado y realmente presentaban el 51% la enfermedad. Entre los pacientes clasificados como de alto riesgo (el 69% de la muestra) presentaban SAHS el 82%.

El modelo de derivación incluyó 243 pacientes de características similares. El área bajo la curva del modelo de derivación fue de 0,809, similar a la observada en la muestra de validación (0,789). En esta muestra, el 9% de los sujetos de la muestra fueron clasificados como de bajo riesgo y ninguno de ellos presentaron SAHS, el 24% fueron clasificados como de riesgo moderado y el 60% presentaban SAHS. Por último, el 68% de los considerados como de alto riesgo presentaban realmente SAHS el 86%.

Como las anteriores, esta RPC ha sido desarrollada en atención especializada en una población que presentaba una alta prevalencia, posiblemente por tratarse de una población que ya había sido previamente seleccionada para su derivación al centro hospitalario. En general, las RPC muestran buenos resultados aunque sin embargo sería necesario evaluarlas en otro entorno como la Atención Primaria.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

La hipótesis plantea la utilización de una regla con la que a partir de variables clínicas de fácil recogida en Atención Primaria es posible identificar a pacientes con diferentes riesgos de padecer síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño y, por tanto, de ser candidatos a las distintas modalidades diagnósticas (PSG/PR) y terapéuticas disponibles en la actualidad.

Concretamente esta regla permitirá identificar a los pacientes que necesitan tratamiento con CPAP y a los que no necesitan el cribado polisomnográfico por ser su riesgo bajo.

La regla derivada con pacientes del Hospital Universitario Araba-Sede Txagorritxu podrá ser utilizada en igualdad de condiciones por profesionales de otros centros, principalmente por profesionales de Atención Primaria. La fiabilidad del interobservador para clasificar todas las variables incluidas en la regla es alta (coeficiente Kappa > 0,6).

OBJETIVOS

1. Determinar una RPC, con información prospectiva obtenida de pacientes derivados a la unidad de sueño del Hospital Universitario Araba-Sede Txagorritxu de Vitoria.
2. Determinar las propiedades diagnósticas de la RPC desarrollada: área bajo la curva ROC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad de la regla de predicción para clasificar a los pacientes en función de la decisión clínica adoptada (tratamiento sí o no) por el especialista siguiendo la práctica clínica habitual.
3. Validar la RPC con pacientes reclutados en la Unidad de Sueño del Hospital Valdecilla de Santander y en la del Hospital de Galdakao-Usansolo.
4. Determinar la fiabilidad del interobservador en todas las variables incluidas en la regla según el coeficiente Kappa.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO

Para el desarrollo de esta RPC se utilizó una muestra de pacientes reclutados de manera prospectiva. De manera similar, la validación externa de la regla se realizó utilizando otra muestra de pacientes reclutados de manera prospectiva provenientes de dos áreas geográficas distintas a las de la derivación.

PACIENTES

Cronología

Todos los pacientes fueron reclutados entre febrero de 2011 y agosto de 2012.

Muestra de derivación

La muestra de derivación estuvo formada por pacientes que acudieron a las consultas de Atención Primaria de dos centros de salud urbanos de Álava (Lakuabizkarra y San Martín) desde donde fueron derivados a la Unidad del Sueño del Hospital Universitario Araba, con sede en Txagorritxu.

Muestra de validación

Los pacientes que conformaban la muestra de validación fueron reclutados en las consultas de diversos centros de salud cuyos hospitales de referencia son el Hospital de Galdakao-Usansolo (Bizkaia) o el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).

Criterios de inclusión

Para participar en este estudio los sujetos debían tener una edad comprendida entre los 18 y 70 años y tener, al menos, uno de los 3 síntomas guía del SAHS (ronquido, somnolencia diurna o pausas respiratorias durante el sueño) y acudir a su centro de salud por demanda espontánea, indistintamente la causa de la consulta. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para poder ser incluidos en el estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de SAHS, tratamiento previo con CPAP o ventilación mecánica no invasiva.

La tabla 7 recoge los criterios de inclusión y exclusión del estudio:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad entre 18 y 70 años Presentar al menos 1 sintoma guía Ronquido Somnolencia diurna Pausas respiratorias durante el sueño	Diagnóstico previo de SAHS Tratamiento previo con CPAP o ventilación mecánica no invasiva

Tabla 7: Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Los participantes se reclutaron en las consultas de Atención Primaria, donde se les propuso participar en el estudio y se recogieron las variables necesarias. Se ofreció participar en el estudio a cualquier paciente que acudía por cualquier motivo a la consulta de su médico de Atención Primaria y que cumplía los criterios de inclusión y exclusión. El médico, tras informar debidamente al paciente, le ofrecía la participación en el estudio y en caso de aceptar el paciente firmaba el consentimiento informado. Una vez firmado el documento, se recogía la

información necesaria para el estudio en un cuaderno de recogida de datos diseñado expresamente para ello y se enviaba a la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Araba donde se centralizó toda la recogida de datos.

Tras la inclusión y recogida de datos en Atención Primaria el paciente era derivado a la Unidad de Sueño de su hospital de referencia. De esta manera, los pacientes reclutados en los centros pertenecientes a Álava fueron derivados a la Unidad de Sueño del Hospital Universitario Araba, los pacientes reclutados en la Comarca Interior de Bizkaia eran derivados al Hospital de Galdakao-Usansolo mientras que los pacientes reclutados en Cantabria fueron al Hospital Universitario de Marqués de Valdecilla (Santander).

El médico de la Unidad de Sueño, enmascarado a la información recogida previamente en Atención Primaria y siguiendo su práctica habitual, valoraba el paciente en la consulta e indicaba la realización de pruebas complementarias si correspondía. Tras obtener la información pertinente el especialista tomaba una decisión diagnóstica (PSG, PR, ambas o nada). En aquellos casos que en el paciente presentaba pruebas de baja calidad o resultados dudosos, el médico responsable siguiendo la práctica habitual de los centros participantes, pudo solicitar la repetición de la misma o la realización de otra prueba diagnóstica.

Tras los resultados de la prueba, en los casos que se realizaba, el facultativo responsable del paciente tomaba una decisión terapéutica (CPAP, DAM, dispositivo postural, medidas higiénico dietéticas). Esta información también se derivaba a la misma Unidad de Investigación donde se agregaba a la información obtenida en Atención Primaria.

Análisis de fiabilidad

Algunas de las variables del estudio fueron recogidas tanto en Atención Primaria como como en las Unidades de Sueño. Esta información se utilizó también para el análisis de fiabilidad del interobservador, con el fin de validar la recogida de información por los médicos de Atención Primaria.

Variables

La característica a predecir fue la decisión clínica del especialista de sueño en cuanto a indicación de tratamiento para el SAHS o no. Para los fines establecidos en este estudio se consideraron como tratamiento para el SAHS la indicación de CPAP, DAM o dispositivo postural.

Las variables predictivas que se obtuvieron en Atención Primaria y que se tomaron en consideración fueron:

- a) Datos antropométricos e historia clínica: sexo, edad, peso, talla, perímetro de cuello, HTA, IC, DM, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

- b) Síntomas relacionados con el SAHS: ronquido habitual , pausas respiratorias durante el sueño, hipersomnolencia diurna, antecedente de accidentes en el último año debido a somnolencia, cansancio matutino, despertares con sensación asfíctica, y somnolencia diurna según la escala Epworth.

En este estudio se consideró que el paciente presentaba ronquido habitual en caso de producirse 5 o más veces por semana. La información sobre las pausas respiratorias fue referida por la pareja o compañero de cuarto en caso de que lo hubiera.

La escala Epworth está compuesta por 8 ítems en que se valora la probabilidad de dormirse en 8 situaciones cotidianas como son leyendo, viendo la TV o charlando, entre otras. Cada ítem puede tener una puntuación que va desde 0 (nunca se adormila) y 3 (grandes posibilidades de adormilarse). Por tanto, el cuestionario puede alcanzar valores entre 0 y 24 puntos. En general se consideran valores iguales o superiores a 12 para discriminar patología²⁶.

Anexo 2. Escala de Somnolencia de Epworth

Escala de sueño de Epworth.

PREGUNTA ¿Con qué frecuencia se queda Ud. dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían.

Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación.

- 0 = nunca se ha dormido
- 1 = escasa posibilidad de dormirse
- 2 = moderada posibilidad de dormirse
- 3 = elevada posibilidad de dormirse

Situación	Puntuación
• Sentado y leyendo	
• Viendo la T.V.	
• Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
• En auto, como copiloto de un viaje de una hora	
• Recostado a media tarde	
• Sentado y conversando con alguien	
• Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
• En su auto, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

Figura 9: Escala Epworth

Además, en las consultas de sueño, para el análisis de fiabilidad se recogió el IMC que también se habían recogido en las consultas de Atención Primaria. En caso de que el médico de la Unidad de Sueño hubiera indicado la realización de una PSG y/o PR y estuviera disponible, se recogió la información correspondiente al IAH global, IAH supino y T90.

Tamaño de muestra

Según el método propuesto por Flahault et al⁶⁰⁶, para estimar una sensibilidad prevista de la prueba de 0,95 con un límite de confianza (95%) no inferior a 0,90 se necesitan aproximadamente 298 casos con la enfermedad, o 750 personas, estimando en un 40% la prevalencia de la enfermedad en la población a estudio (datos de la unidad de sueño de Vitoria).

Por otro lado, para la fase de validación son necesarias 200 personas para alcanzar una potencia del 90% que permita comprobar la hipótesis de que la sensibilidad de la RPC en la población de validación no se diferencia en más de un 3% de la obtenida con la muestra de derivación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tratamiento de las variables

Se realizó un análisis estadístico basado en las medias y desviaciones estándar de las variables continuas y en el cálculo de frecuencias y porcentajes de las variables categóricas.

Para facilitar la aplicación de la regla de una manera sencilla y rápida en la consulta de Atención Primaria las variables continuas fueron categorizadas utilizando, para realizar los puntos de cortes, valores cercanos a la mediana cuando se buscaba dicotomizar la variable, o valores cercanos a los terciles en caso de que se quisiera obtener tres categorías.

Para comparar las características de los pacientes de la muestra de derivación con las de los pacientes de la muestras de validación se utilizó el test de X^2 para las variables categóricas y la prueba de t de Student para las continuas.

Se utilizó el software SPSS versión 22 y el software libre R en su versión 3.1.1. para todos los análisis.

Derivación de la regla predictiva

Siguiendo lo establecido por Kharbanda et al⁶⁰⁷ se seleccionan como potenciales variables predictoras aquellas con menos del 10% de valores perdidos. En este estudio, no supuso la exclusión de ninguna de las variables del modelo por este motivo.

Se compararon las características de los pacientes que fueron tratados con las mismas de los pacientes que no recibieron tratamiento mediante regresiones logísticas univariantes. Se consideraron variables potencialmente predictoras aquellas que presentaban un valor de p inferior a 0.2. Estas variables potencialmente predictoras fueron las que se utilizaron para el análisis multivariante.

Después, utilizando un método de introducción de variables por pasos y el test de la razón de verosimilitud para comparar dos modelos anidados, se describió el modelo de regresión logística multivariante final. El criterio para incluir variables en el modelo fue $p \leq 0,05$.

También se procedió a la elaboración de un modelo por pasos hacia atrás mediante el test de likelihood ratio, para poder garantizar una regla lo más parsimoniosa posible. El criterio para excluir variables del modelo fue $p > 0,05$. Mediante ambos criterios de selección de variables se obtuvo el mismo modelo final. La bondad de ajuste del mismo fue evaluada mediante la prueba de Hosmer-Lemeshov⁶⁰⁸. Las puntuaciones finales de la regla predictiva se obtuvieron a partir de los coeficientes de regresión logística utilizando la categoría de riesgo más bajo como referencia y redondeando estos al cuarto más cercano.

Capacidad predictiva y validación de la regla.

La capacidad predictiva de la regla para cada muestra se evaluó mediante sus correspondientes curvas ROC, donde se presenta la decisión adoptada en función de la puntuación y se calculó el área bajo curva de cada una de ellas.

Para evaluar la exactitud de predicción de la regla sobre la muestra de derivación y la de validación, se establecieron diferentes puntos de corte. Posteriormente, se construyeron tablas de 2x2 para el cálculo la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos. Además se calcularon, asumiendo una distribución binomial, los intervalos de confianza del 95% correspondientes a dichos valores.

Análisis de fiabilidad

Se utilizó el estadístico Kappa para comprobar la fiabilidad del interobservador de la medición del IMC que fue determinado en Atención Primaria y en la Unidad de Sueño. Se consideró aceptable un valor de Kappa superior a 0,60.

Aspectos éticos

Todos los participantes dieron su consentimiento para participar en el estudio, que cuenta con la aprobación de los Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) correspondientes.

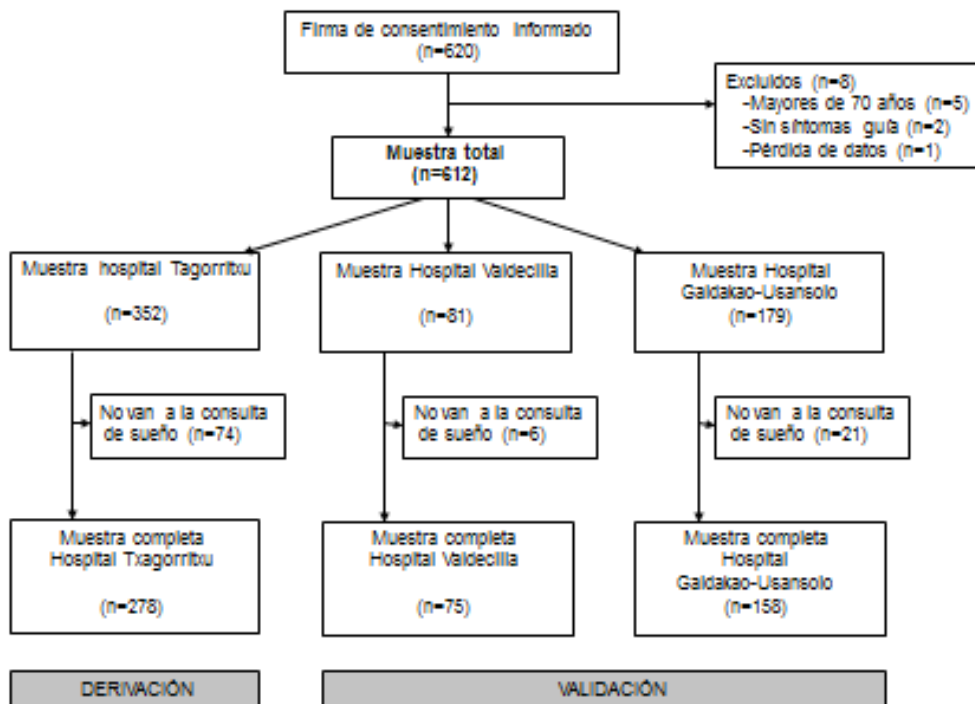
RESULTADOS

Durante el periodo a estudio un total de 620 pacientes firmaron el consentimiento informado del mismo. Sin embargo, entre ellos ocho pacientes tuvieron que ser excluidos posteriormente. Cinco pacientes fueron excluidos por ser mayores de 70 años, dos pacientes por no presentar en el momento de inclusión ninguno de los síntomas guía del SAHS y un paciente fue retirado del estudio por pérdida de datos.

Entre los pacientes incluidos (n=612) se obtuvo información de todas las variables predictoras, así como la indicación o no de pruebas diagnósticas y/o de tratamiento de 278 de los 352 sujetos de la muestra de derivación (79,0%) y de 233 de los 260 (89,6%) de la muestra de validación.

Esta información se encuentra recogida en la figura 10:

Figura 10: Diagrama de flujo de los pacientes



Por centros, en la figura 11 se observa el reclutamiento de los pacientes en cada una de las tres áreas que participaron en el estudio. El 57,5% de la muestra (n=352) correspondía a la muestra de derivación y el restante (42,5%; n=260) a la muestra de validación. El 31,2% (n=81) de los pacientes de la muestra de validación correspondía a pacientes de Cantabria y el 68,8% (n=179) restante a pacientes de Bizkaia. De los pacientes que completaron el estudio, el 54,4% (n=278) pertenecían al grupo utilizado para la derivación de la RPC y el 45,6% (n=253) al grupo de validación (32,2% pacientes derivados al Hospital Marqués de Valdecilla y 67,8% pacientes derivados al Hospital Galdakao-Usansolo).

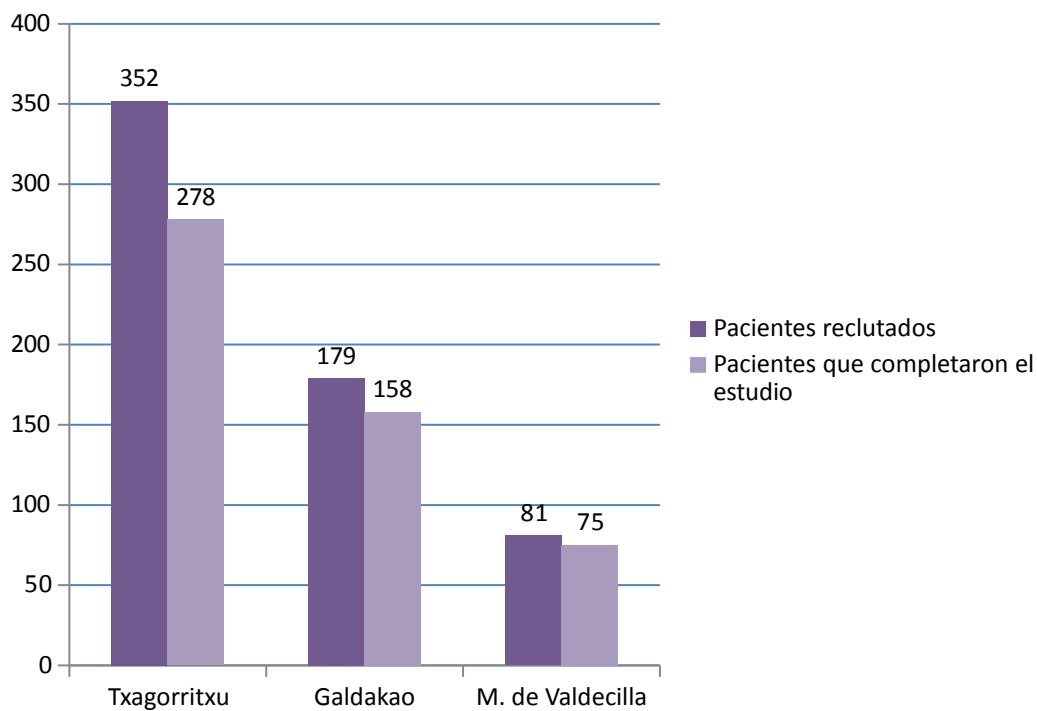


Figura 11: Reclutamiento por centros

El 21,0% (n=74) de los pacientes reclutados en centros de Atención Primaria de Álava no acudieron al Hospital Universitario Araba. Este valor fue inferior en el caso de los pacientes derivados al Hospital Marqués de Valdecilla (7,4%; n=6) y al Hospital Galdakao-Usansolo (11,7%; n=21).

Características de los pacientes del estudio.

1. Variables antropométricas y recogida de datos.

La tabla 8 muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio en el que se constatan algunas diferencias entre los pacientes incluidos en la muestra de derivación y los de la muestra de validación. La muestra de derivación presentaba una mayor proporción de hombres (34,7%; n=122) frente a la muestra de validación (25,8%; n=67) siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,019$). Los pacientes del grupo de validación presentaban mayor peso e IMC (86,7 kg y 30,3 de media respectivamente) que los pacientes del grupo de derivación (81,1kg y 28,2 de media respectivamente), la diferencia fue estadísticamente significativa en ambos casos ($p<0,001$ para ambas variables). Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la altura de los pacientes incluidos ($p=0,588$) siendo de $169,5\pm 9,7$ en el grupo de pacientes de derivación y $169,0\pm 9,0$ en los pacientes pertenecientes a Bizkaia y Cantabria.

De manera similar tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes incluidos, ya que en la muestra de derivación la edad media fue de $48,8\pm 11,2$ años y en la de validación de $49,0\pm 11,6$ años ($p=0,852$). Por último, el perímetro del cuello de los pacientes incluidos en la muestra de validación era significativamente superior al de los pacientes de la muestra de derivación ($40,1\pm 4,1$ frente a $39,1\pm 4,3$ cm; $p=0,003$)

Estos datos fueron completados en menor medida por los médicos de Atención Primaria pertenecientes al área de influencia de Txagorritxu que los médicos de las áreas de influencia de los otros dos hospitales (99,4% frente 95,8%; $p=0,002$).

	Derivación (n=352)	Validación (n=260)	P
Primaria completa	350 (99,4%)	249 (95,8%)	0,002
Sexo (varones)	122 (34,7%)	67 (25,8%)	0,019
Edad (media±DE)	48,8±11,2	49,0±11,6	0,852
Peso (media±DE) (kg)	81,1±16,2	86,7±17,3	<0,001
Talla (media±DE) (cm)	169,5±9,7	169,0±9,0	0,588
IMC (media±DE)	28,2±4,9	30,3±5,2	<0,001
Perímetro de cuello (media±DE) (cm)	39,1±4,3	40,1±4,1	0,003

DE: desviación estándar

Tabla 8: características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio.

2. Sintomatología asociada a SAHS.

La información correspondiente a estas variables se encuentra recogida en la tabla 9. Las pausas respiratorias durante el sueño fueron más frecuentes en los pacientes de la muestra de validación (70%; n=182) que en los pacientes de la muestra de derivación (38,1%; n=134), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), pero no lo fue en el caso de los ronquidos (98,3% en la muestra de derivación y 98,8% en la muestra de validación, $p = 0,740$). Respecto al tercer síntoma guía del SAHS, la ESD, también fue más frecuente entre los pacientes pertenecientes al grupo de validación (62,7% frente 42,3%; $p < 0,001$). Por lo tanto, en general, los síntomas guías asociados a SAHS fueron más frecuentes entre los pacientes incluidos en la muestra de validación que en la de derivación.

Otros síntomas asociados al SAHS como son el cansancio matutino y los despertares con sensación asfíxica también fueron encontrados con mayor frecuencia entre los pacientes de la muestra de validación ($p < 0,001$). Concretamente, los pacientes reclutados en los centros de Álava refirieron tener despertares con sensación asfíxica a sus médicos de Atención Primaria en un 19,3% (n=68) frente al 36,9% (n=96) de los pacientes cántabros y vizcaínos que informaron del mismo suceso. Los antecedentes de accidentes de tráfico nuevamente fueron más frecuentes en el grupo de la validación que en el de derivación, siendo la diferencia estadísticamente significativa (3,4% frente a 8,5%; $p = 0,007$).

El test de Epworth utilizado en este estudio presentó valores superiores en aquellos pacientes reclutados en centros de Cantabria y Bizkaia ($10,0\pm 4,9$) que los pacientes alaveses ($9,2\pm 4,1$). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,034$).

	Derivación (n=352)	Validación (n=260)	p
Ronquido habitual	346 (98,3%)	257 (98,8%)	0,740
Pausas respiratorias	134 (38,1%)	182 (70,0%)	<0,001
ESD	149 (42,3%)	163 (62,7%)	<0,001
Despertares sensación asfíctica	68 (19,3%)	96 (36,9%)	<0,001
Antecedente accidentes	12 (3,4%)	22 (8,5%)	0,007
Cansancio matutino	151 (42,9%)	157 (60,4%)	<0,001
Epworth	$9,2\pm 4,1$	$10,0\pm 4,9$	0,034

Tabla 9 sintomatología asociada a SAHS

3. Comorbilidad y consumo de alcohol y tabaco.

Respecto a las patologías asociadas al SAHS (tabla 10), nuevamente se constató una mayor presencia en el grupo de pacientes de la muestra de validación. El 34,2% ($n=89$) de los pacientes de la muestra de validación presentaban HTA frente al 22,4% ($n=79$) de los pacientes de la muestra de derivación ($p=0,001$).

De manera análoga, la DM fue más frecuente en el grupo de validación que en el grupo de derivación (12,7% frente a 5,7%; $p=0,002$). Por último, la IC también era un antecedente más habitual en la muestra de validación, ya que el 2,7% ($n=7$) de los pacientes de la muestra de validación presentaban dicha patología frente al 0,9% ($n=3$) de la muestra de derivación, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,106$).

Respecto al tabaco y al alcohol, el consumo de tabaco fue referido en mayor proporción en el grupo de derivación que en el de validación. El 30,1% ($n=106$) de los pacientes de la muestra de derivación era fumadores frente al 29,2% ($n=76$) de los pacientes del grupo de validación. El 69,9% de los pacientes de la muestra de derivación ($n=246$) no fumaban cuando fueron reclutados, de los cuales eran ex fumadores el 32,7% ($n=115$). Datos similares se observaron entre los pacientes reclutados en Bizkaia y Cantabria ya que el 70,8% ($n=184$) no eran fumadores en el momento de inclusión y el 42,3% ($n=110$) eran exfumadores.

Por otro lado, el consumo del alcohol fue referido por un mayor porcentaje del grupo de validación, pero no alcanzó la significación estadística (42,7% frente a 35,8%; $p=0,083$).

	Derivación (n=352)	Validación (n=260)	p
HTA	79 (22,4%)	89 (34,2%)	0.001
Diabetes Mellitus	20 (5,7%)	33 (12,7%)	0.002
Insuficiencia Cardíaca	3 (0,9%)	7 (2,7%)	0.106
Tabaco			
No fuma	131 (37,2%)	74 (28,5%)	0.027
Fuma	106 (30,1%)	76 (29,2%)	
Ex fumador	115 (32,7%)	110 (42,3%)	
Bebedor	126 (35,8%)	111 (42,7%)	0.083

Tabla 10: Comorbilidades y consumo de tabaco y alcohol

Pruebas diagnósticas.

De los pacientes reclutados incluidos (n=612), el 85,6% (n=524) de los pacientes acudieron a la Unidad de Sueño de su centro de referencia. Entre los pacientes que acudieron a la consulta, se realizó alguna prueba diagnóstica en el 97,9% (n=513) de los casos, siendo el 98,0% (n=287) de los pacientes del grupo de derivación y el 97,8% (n=226) de los pacientes del grupo de validación ($p < 0,001$).

Entre las pruebas indicadas, la prueba más elegida por los facultativos del Hospital Universitario Araba fue la PR (92,8%; n=272), mientras que en las Unidades de Sueño de los otros dos hospitales la prueba más indicada fue la PSG (68,8%; n=159). La PR se realizó al 29% (n=67) de los pacientes de la muestra de validación y la PSG al 3,8% (n=11) de los pacientes de la muestra de derivación. Por otro lado, a cuatro pacientes de la muestra de derivación (1,4%) se realizaron ambas pruebas (PR y PSG) mientras que ningún paciente del grupo de validación se le indicaron ambas pruebas indicadas.

	Derivación (n=293)	Validación (n=231)	p

PSG convencional	11 (3,8%)	159 (68,8%)	<0.001
PR	272 (92,8%)	67 (29,0%)	
Nada	6 (2,0%)	5 (2,2%)	
Ambas	4 (1,4%)	0 (0,0%)	

Tabla 11: Pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes incluidos en el estudio.

Indicación del tratamiento.

De los 524 pacientes que acudieron a la Unidad de Sueño, el 97,3% (n=510) de los mismos recibieron una indicación de tratamiento (277 pacientes en la muestra de derivación y 233 pacientes de la muestra de validación).

El tratamiento más frecuentemente indicado fueron las medidas higiénico-sanitarias (59,4%; n=303), seguido por la CPAP (38,6%; n=197). A un pequeño número de pacientes se les indicó la utilización de DAM (1,6%; n=8) y dispositivo postural (0,4%; n=2).

Al analizarlo por grupos, se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre las muestras de derivación y de validación. Así, las medidas higiénico sanitarias fueron el tratamiento indicado en el 69,3% (n=192) de los pacientes en la muestra de derivación, frente al 47,6% (n=111) de la muestra de validación.

Por el contrario, el tratamiento de elección para los pacientes de la muestra de validación fue la CPAP (50,6%; n=118), mientras que en la muestra de derivación fue indicada en el 28,5% (n=277). El 2% de los pacientes (n=10) recibieron otros tratamientos como fue el DAM (8 pacientes, 4 en cada grupo) y el dispositivo postural que fue indicado en dos pacientes del grupo de derivación.

	Derivación (n=277)	Validación (n=233)	p
CPAP	79 (28,5%)	118 (50,6%)	<0.001
Medidas higiénico-sanitarias	192 (69,3%)	111 (47,6%)	
Dispositivo avance mandibular	4 (1,4%)	4 (1,7%)	
Dispositivo postural	2 (0,7%)	0 (0%)	

Tabla 12: Tratamientos indicados a los pacientes participantes en el estudio.

Derivación de la regla de predicción:

1. Derivación del modelo con variables continuas.

Dado que se incluían variables continuas, se decidió no categorizarlas para que aportaran la mayor información posible. La tabla 13 muestra los resultados del análisis univariante. En esa tabla se valoran los factores de riesgo comparados con la decisión terapéutica (tratamiento o no) en los pacientes incluidos en la muestra de derivación.

VARIABLE	OR	IC	p
Sexo (varón)	3,15	1,74-5,99	<0,001
Edad	1,04	1,02-1,07	0,001
IMC	1,12	1,06-1,18	<0,001
Ronquido habitual	0,66	0,11-5,07	0,656
Pausas respiratorias	1,92	1,14-3,23	0,013
Hipersomnolencia diurna	1,06	0,63-1,77	0,835
Antecedentes accidentes	0,31	0,02-1,81	0,220
Cansancio matutino	0,62	0,36-1,04	0,071
Despertares con sensación asfíctica	1,02	0,54-1,89	0,948
Perímetro cuello	1,21	1,13-1,31	<0,001
Hipertensión arterial	4,00	2,26-7,17	<0,001
Diabetes Mellitus	3,36	1,04-11,64	0,043
Estatus tabaco (1)	1,08	0,56-2,09	0,122
Estatus tabaco (2)	1,80	0,99-3,32	
Estatus alcohol	1,07	0,62-1,81	0,816
Epworth	1,11	1,04-1,18	0,003

Tabla 13: Muestra de derivación. Regresiones logísticas univariantes para la variable principal "decisión terapéutica". Selección de variables para el modelo final.

(1) Considerada como categoría de referencia el no fumador. El primer valor (1,08) corresponde a exfumadores y el segundo a fumadores (1,80).

Estos datos fueron utilizados para la realización de la validación en la muestra compuesta por pacientes del Hospital Galdakao y del Hospital Marqués de Valdecilla. Al aplicar el modelo en la muestra de derivación se constató que el ajuste según la prueba de Hosmer y Lemeshow es baja ($p=0,245$) por lo que se decide descartar esta vía.

Tabla 14: Muestra de derivación. Regresión logística final y puntuaciones de la regla de predicción clínica.

2. Fusión de toda la muestra y selección aleatoria de una nueva muestra para la realización de la derivación y validación.

Como se ha podido observar en las anteriores tablas, la muestra de derivación y validación presentaban diferencias significativas en variables consideradas por la bibliografía relacionadas con la presencia de SAHS. Concretamente en la muestra de derivación había más hombres, con un peso, IMC y perímetro de cuello mayor, con mayor sintomatología asociada a SAHS (pausas respiratorias, hipersomnolencia diurna y cansancio matutino). Además, la muestra de validación presentaba una mayor prevalencia de SAHS. Debido a esto, se plantea que la realización que la derivación y validación de la RPC se realice, en vez de según la distribución geográfica de los pacientes, mediante la unión y posterior división de la base de datos.

Para ello, se fusionan las bases de datos de los tres centros participantes y se realiza la selección de manera aleatoria, del 30% de la muestra. Para realizar la selección se utilizó el programa IBM SPSS versión 22. Una vez realizada la selección, se compararon las características del grupo de derivación y el grupo de validación (Tabla 15).

	Derivación (n=184)	Validación (n=428)	p
Primaria completa	180 (97,8%)	419 (97,8%)	0,955
Falta sueño	30 (16,3%)	72 (16,8%)	0,875
Sexo (varones)	58 (31,5%)	131 (30,6%)	0,822
Edad	50,3 (11,1)	48,3 (11,4)	0,051
IMC	28,7 (5,1)	29,2 (5,2)	0,217
Ronquido habitual	182 (98,9%)	421 (98,4%)	0,731
Pausas respiratorias	87 (47,3%)	229 (53,5%)	0,158
Hipersomnolencia diurna	86 (46,7%)	226 (52,8%)	0,169

Antecedente accidentes	11 (6,0%)	23 (5,4%)	0,765
Cansancio matutino	88 (47,8%)	220 (51,4%)	0,417
Despertares sensación asfíctica	36 (19,6%)	128 (29,9%)	0,008
Perímetro de cuello	39,5 (4,1)	39,5 (4,2)	0,930
HTA	54 (29,3%)	114 (26,6%)	0,491
Insuficiencia Cardíaca	1 (0,5%)	9 (2,1%)	0,163
Diabetes Mellitus	13 (7,1%)	40 (9,3%)	0,358
Tabaco			
No fuma	58 (31,5%)	147 (34,3%)	0,786
Fuma	57 (31,0%)	125 (29,2%)	
Ex fumador	69 (37,5%)	156 (36,4%)	
Bebedor	66 (35,9%)	171 (40,0%)	0,342
Epworth	7,9 (4,5)	10,0 (4,9)	<0,001

Tabla 15: características de las nuevas poblaciones

Al realizar la comparación de ambas muestras se comprobó que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos excepto en el caso de los despertares con sensación asfíctica y el valor de la escala Epworth. Por tanto, se consideró que ambas muestras eran similares y comparables entre sí.

Tras constatar que las dos poblaciones presentan características similares, se vuelve a ejecutar el mismo análisis a fin de comprobar las características de la nueva regla:

	B	E.T.	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)		β_i, β_{min}	puntuación
					Inferior	Superior		
Edad 46_59 años	0,76	0,24	0,001	2,15	1,35	3,43	1,22	1,25
Edad >60 años	1,08	0,29	<0,001	2,95	1,67	5,17	1,72	1,75
IMC≥30	1,12	0,21	<0,001	3,05	2,02	4,61	1,77	1,75
HTA	0,63	0,23	0,005	1,88	1,21	2,92	1	1
Sexo (hombres)	1,3	0,24	<0,001	0,27	0,17	0,43	2,14	2,25
Constant	-1,24	0,21	<0,001	0,29				

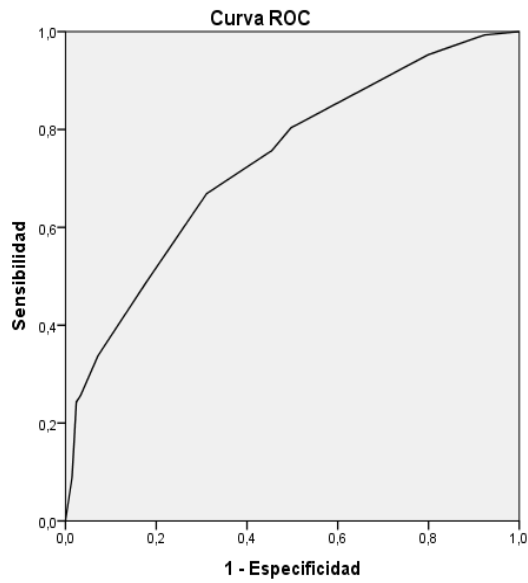
Prueba de Hosmer y Lemeshow p=0,639

Tabla 16: Muestra de derivación. Regresión logística final y puntuaciones de la regla de predicción clínica.

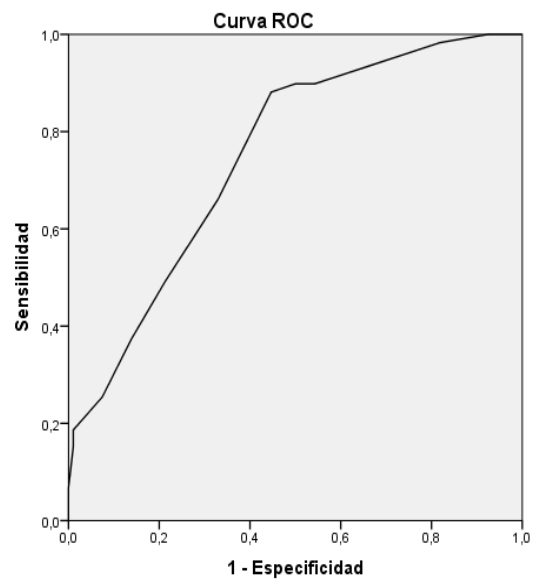
La tabla 16 recoge los resultados del nuevo modelo donde la prueba de Hosmer y Lemeshow tiene un valor de 0,639. Este valor es superior al obtenido en la anterior ocasión por lo que se considera que este modelo presenta mejores características que el anterior.

La regla conseguida otorga 2,25 puntos a los varones, 1,75 a los obesos ($IMC \geq 30$) y 1,75 los mayores de 60 años. A personas con edades entre 46 y 59 años, 1,25 puntos y un punto a hipertensos. Por lo tanto, la puntuación total de la regla oscila entre 0 y 6,75 puntos, es decir, dependiendo las características del paciente, podría tener entre 0 puntos (mujer, menor de 46 años, con un $IMC < 30$ y sin hipertensión) a 6,75 puntos (hombre, $IMC \geq 30$, mayor de 60 años y con hipertensión).

Para evaluar la capacidad predictiva de la regla, representamos la curva ROC sobre la muestra de derivación y posteriormente, sobre la muestra de validación. Esta curva tiene un Área Bajo la Curva (AUC) del 75,1% y de 73,5% respectivamente (Figura 12).



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.



Los segmentos de la diagonal se general por empates

Figura 12: Curvas ROC para el muestra de derivación (izquierda) y validación (derecha).

Siguiendo lo establecido en la metodología, se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los mismos puntos de corte de la regla se pueden ver

en la tabla 17. Los puntos fueron elegidos por ser el cuartil más cercano al valor de división de los valores de β logrados. De esta manera, los puntos de corte elegidos fueron 1,5, 2,25, 2,5 y 2,75.

	Punto de corte	Tratados n=59	No tratados n=94	S	E	VPP	VPN
Derivación (n=153)	≥ 1.5	58	77	98,3% 91,0-99,7	18,1% 11,6-27,1	43,0% 34,9-51,4	94,4% 74,2-99,0
	≥ 2.25	51	53	86,4% 75,5-93,0	43,6% 34,0-53,7	49,0% 39,6-58,5	83,7% 71,0-91,5
	≥ 2.5	47	53	79,7% 67,7-88,0	43,6% 34,0-53,7	47,0% 37,5-53,0	77,4% 64,5-86,6
	≥ 2.75	42	52	71,2% 58,6-82,2	44,7% 35,0-54,8	44,7% 35,0-54,8	71,2% 58,6-81,6
	Punto de corte	Tratados N=148	No tratados N=209	S	E	VPP	VPN
Validación (n=357)	≥ 1.5	141	167	95,3% 91,8-98,7	20,1% 14,7-25,5	45,8% 40,2-51,3	85,7% 75,9-95,5
	≥ 2.25	107	120	72,3% 65,1-79,5	42,6% 35,9-49,3	47,1% 40,6-53,6	68,5% 60,5-76,4
	≥ 2.5	104	119	70,3% 62,9-77,6	43,1% 36,3-49,8	46,6% 40,1-53,2	67,2% 59,2-75,1
	≥ 2.75	95	112	64,2% 56,5-71,9	46,4% 39,7-53,2	45,9% 39,1-52,7	64,7% 57,0-72,3

Tabla 17: Diferentes puntos de corte para la regla de predicción clínica.

Un punto superior o igual a 1,5 puntos logra en la muestra de derivación una sensibilidad del 98,3% (IC 95%: 91,0-99,7) y una especificidad baja, concretamente del 18,1% (95%: 11,6-27,1). En la muestra de validación los resultados fueron similares ya que los valores de sensibilidad y especificidad fueron del 95,3% (IC 95%: 91,8-98,7) y 20,1% (IC 95%:14,7-25,5).

Cuando el punto de corte elegido fue igual o superior a 2,25 puntos, la sensibilidad y especificidad de la muestra de derivación fueron del 86,4% (IC 95%:75,5-93,0) y 43,6% (IC

95%:34,0-53,7), mientras que en la muestra de validación para este mismo punto de corte, los valores fueron inferiores tanto para la sensibilidad (72,3%; IC 95%:65,1-79,5), como la especificidad (42,6%; IC 95%:35,9-49,3).

Por otra parte, la sensibilidad de la muestra de derivación para el punto de corte de 2,5 puntos o más fue de 79,7% (IC 95%: 67,7-88,0) y la especificidad fue del 43,6% (IC 95%: 34,0-53,7). Los resultados en la muestra de validación fueron de una sensibilidad del 70,3% (IC 95%: 62,9-77,6) y una especificidad del 43,1% (IC 95%: 36,3-49,8).

Por último, para el punto de corte de 2,75 puntos o más, se consiguió una sensibilidad de 71,2% (IC 95%:58,6-82,2) y una especificidad del 44,7% (IC 95%:35,0-54,8) en la muestra de derivación y una sensibilidad del 64,2% (IC 95%:56,5-71,9) y una especificidad del 46,4% (IC 95%:39,7-53,2) en la muestra de validación.

Respecto al VPP y al VPN presentan mejores resultados en la muestra de derivación que en la de validación. En el caso del VPN en la muestra de derivación va desde el 94,4% (IC 95%: 74,2-99,0) al 71,2% (IC 95%: 58,6-81,6), por lo que según aumenta el punto de corte el VPN disminuye. En el caso del VPP, el valor aumenta a la vez que se aumenta el punto de corte. De todos modos, este efecto no es tan obvio ya que para el punto de corte de 1,5 puntos o más es del 43,0% (IC 95%: 34,9-51,4), par el punto de corte de más de 2,25 puntos es del 49,0% (IC 95%: 39,6-58,5) y para el corte de 2,75 o más puntos es de 44,7% (IC 95%: 35,0-54,8).

El modelo obtenido por esta vía presenta un mejor ajuste que el anterior, sin embargo, los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN son peores a los obtenidos en otros estudios por lo que se plantea buscar un nuevo abordaje.

3. Derivación y validación geográfica.

Pese a las diferencias detectadas inicialmente entre la muestra de derivación y validación, se planteó realizar la derivación y validación geográfica de la RPC para poder determinar si lograba mejores resultados a los obtenidos en los dos análisis previos.

VARIABLE	OR	IC	p
Sexo (varón)	3,15	1,74-5,99	<0,001
Edad 18-45; 46-59; 60-70 (1)	2,56	1,37-4,95	0,002
Edad 18-45; 46-59; 60-70 (1)	3,15	1,52-6,68	
IMC <30; ≥30	3,61	2,11-6,24	<0,001
Ronquido habitual	0,66	0,11-5,07	0,656
Pausas respiratorias	1,92	1,14-3,23	0,013
Hipersomnolencia diurna	1,06	0,63-1,77	0,835
Antecedentes accidentes	0,31	0,02-1,81	0,220
Cansancio matutino	0,62	0,36-1,04	0,071
Despertares con sensación asfíctica	1,02	0,54-1,89	0,948
Perímetro cuello ≤38; 38,1-42; >42 (2)	2,04	1,07-3,99	<0,001
Perímetro cuello ≤38; 38,1-42; >42 (2)	7,20	3,57-15,08	
Hipertensión arterial	4,00	2,26-7,17	<0,001
Diabetes Mellitus	3,36	1,04-11,64	0,043
Estatus tabaco (3)	1,08	0,56-2,09	0,122
Estatus tabaco (3)	1,80	0,99-3,32	
Estatus alcohol	1,07	0,62-1,81	0,816
Epworth <9; ≥9	1,67	0,99-2,86	0,056

Tabla 18: Muestra de derivación. Regresiones logísticas univariantes para la variable principal “decisión terapéutica”. Selección de variables para el modelo final.

- (1) Considerada como categoría de referencia la edad comprendida entre 18 y 45 años
- (2) Considerada como categoría de referencia el perímetro de cuello inferior a 38 cm.
- (3) Considerada como categoría de referencia el no fumador. El primer valor (1,08) corresponde a exfumadores y el segundo a fumadores (1,80).

Validación de la regla de predicción.

El modelo multivariante final, con una bondad de ajuste de Hosmer –Lemeshow de $p=0.903$, se puede ver en la tabla 19. En ella aparecen las variables y los coeficientes finales obtenidos, así como las puntuaciones de la regla de predicción clínica calculados a partir de éstos.

Según esta regla, se otorgaron 1,5 puntos a los varones, los obesos ($IMC \geq 30$) y los mayores de 60 años. A personas con edades entre 46 y 59 años, 1,25 puntos y un punto a hipertensos. Por lo tanto, la puntuación total de la regla oscila entre 0 y 5,5 puntos, es decir, dependiendo las

características del paciente, podría tener entre 0 puntos (mujer, menor de 46 años, con un IMC<30 y sin hipertensión) a 5,5 puntos (varón, IMC≥30, mayor de 60 años y con hipertensión).

	B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		β_i/β_{\min}	puntuación
					Inferior	Superior		
HTA	0.9150	0.3304	0.00562	24.967.168	130.572.043	47.872.862	1	1
Edad 46-59	11.955	0.3746	0.00141	33.053.201	161.448.943	70.554.573	130.657	1.25
Edad 60-70	14.440	0.4421	0.00109	42.376.114	180.358.557	102.814.741	157.814	1.5
IMC≥30	14.490	0.3192	5.65e-06	42.589.172	229.967.357	80.735.354	158.360	1.5
Varones	13.740	0.3488	8.18e-05	3.951.262	204.020.135	80.594.432	150.164	1.5
Constante	-20.823	0.3435	1.34e-09	0.1246402	0.06109062	0.2360855		

Prueba de Hosmer y Lemeshow $p=0.903$

Tabla 19: Muestra de derivación. Regresión logística final y puntuaciones de la regla de predicción clínica.

Con el fin de evaluar la capacidad predictiva de esta regla, representamos la curva ROC sobre la muestra de derivación y posteriormente, sobre la muestra de validación. Esta curva tiene un Área Bajo la Curva (AUC) del 77,8% y de 68,1% respectivamente (Figura 13).

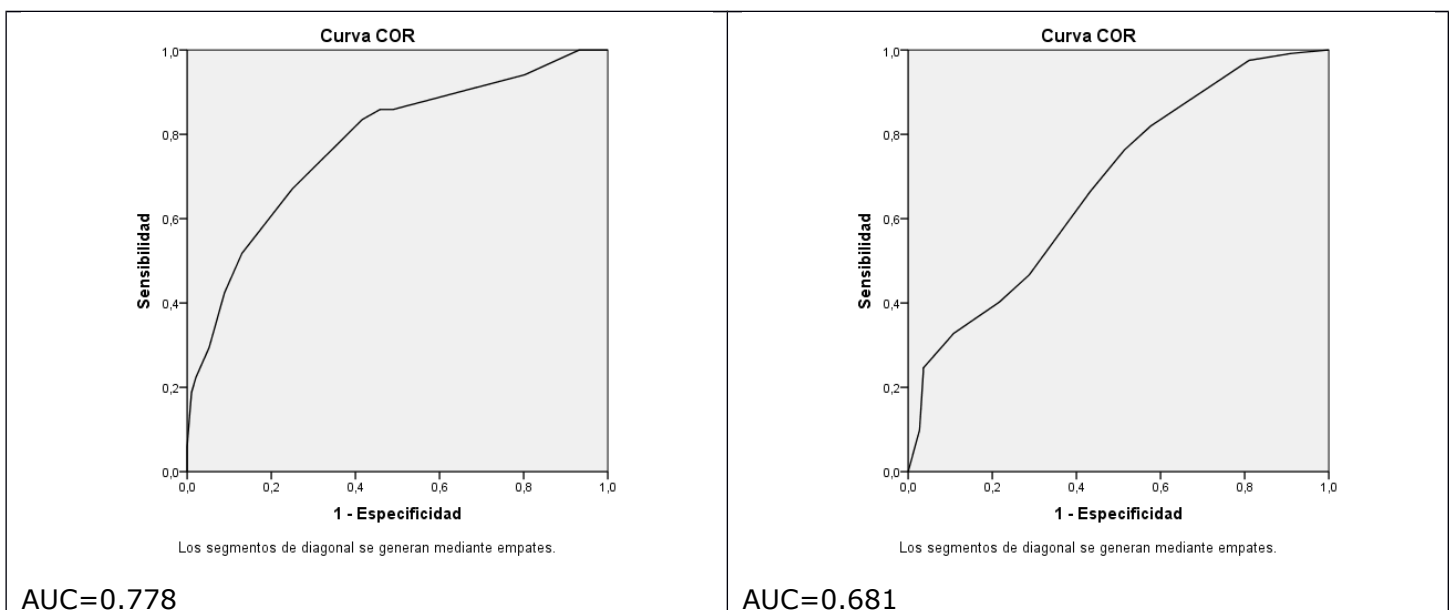


Figura 13: Curvas ROC sobre las muestras de derivación (izquierda) y validación (derecha).

Los valores de sensibilidad, especificidad, Valor predictivo Positivo y Valor predictivo Negativo de los diferentes puntos de corte de la escala se pueden ver en la tabla 20.

Para garantizar una alta sensibilidad y así detectar todos los pacientes que requerirán tratamiento con CPAP o dispositivos de otra clase, se propusieron los puntos de corte 1,5, 2,25, 2,5 o 2,75 como posibles valores discriminatorios.

Un punto superior o igual a 1,5 puntos logra en la muestra de derivación una sensibilidad del 94,1% (IC 95%: 89,1-99,1) y una especificidad del 19,8% (IC 95%: 14,2-25,4). En la muestra de validación, los valores de sensibilidad y especificidad fueron del 97,5% (IC 95%: 94,8-100,3) y 11,6% (IC 95%:11,6-26,2).

Con un punto de cortes igual o superior a 2,25 puntos, la sensibilidad y especificidad den la muestra de derivación fueron del 85,9% (IC 95%:78,5-93,3) y 51,0% (IC 95%:44,0-58,1), mientras que en la muestra de validación los valores fueron inferiores tanto para la sensibilidad (82,0%; IC 95% 75,1-88,8), como la especificidad (42,3%; IC 95%: 33,2-51,5).

La sensibilidad de la muestra de validación para el punto de corte de 2,5 puntos o más fue de 85,9% (IC 95%: 78,5-93,3) y la especificidad fue del 54,2% (IC 95%: 47,1-61,2). Los resultados para este mismo punto de corte en la muestra de validación fueron de una sensibilidad del 81,1% (IC 95%: 74,2-88,1) y una especificidad del 43,2% (IC 95%: 34,0-52,5).

El punto de corte más alto establecido, 2,75 puntos o más, dio como resultado una sensibilidad de 83,5% (IC 95%:75,6-91,4) y una especificidad del 58,3% (IC 95%:51,4-65,3) en la muestra de derivación y del 76,2% de sensibilidad (IC 95%:68,7-83,8) y 48,6% de especificidad (IC 95%:39,4-57,9) en la muestra de validación.

Una situación similar se produce en el caso del VPP y VPN. Eligiendo el punto de corte de 1,5 o más puntos el VPP es del 56,9% (IC 95%: 50,2-63,7) y este va aumentando según se aumenta el

punto de corte hasta alcanzar el 62,0% (IC 95%: 54,2-69,8). Por tanto, al aumentar el punto de corte se consigue un aumento del 5,1% del VPP. En el caso del VPN, se constata un descenso importante según se aumenta el punto de corte ya que pasa de el 87,5% (IC 95%: 74,3-100,7) al 65,1% (IC 95%: 54,8-75,3). En este caso, el aumentar el punto del corte desde 1,5 puntos o más hasta 2,75 puntos o más supone una disminución del 22,4% del VPN.

En resumen, nuevamente se observa que la regla tiene mayor capacidad diagnóstica sobre la muestra de derivación que sobre la muestra de validación ya que en todos los puntos de corte la sensibilidad y especificidad y el VPP y VPN son mayores en la muestra de derivación.

Si se establece el punto de corte más conservador posible como elección, es decir, 1,5 puntos o más, en la muestra de derivación se alcanza una sensibilidad del 97,5%, aunque esto implica dejar libres de diagnóstico únicamente a 24 de 233 (10,3%) de los asistentes a las consultas de Atención Primaria. Para este punto de corte seleccionado, el VPP y VPN serían del 56,9 (IC 95%:50,2-63,7) y 87,5% (IC 95%:74,3-100,7).

	Punto de corte	Tratados N=85	No tratados N=192	S	E	VPP	VPN
Derivación (n=277)	≥1.5	80	154	94,1% 89,1-99,1	19,8% 14,2-25,4	34,2% 28,1-40,3	88,4% 78,8-98,0
	≥2.25	73	94	85,9% 78,5-93,3	51,0% 44,0-58,1	43,7% 36,2-51,2	89,1% 83,3-94,9
	≥2.5	73	88	85,9% 78,5-93,3	54,2% 47,1-61,2	45,3% 37,7-53,0	89,7% 84,1-95,2
	≥2.75	71	80	83,5% 75,6-91,4	58,3% 51,4-65,3	47,0% 39,1-55,0	88,9% 83,4-94,4
	Punto de corte	Tratados N=122	No tratados N=111	S	E	VPP	VPN
Validación (n=233)	≥1.5	119	90	97,5% 94,8-100,3	18,9% 11,6-26,2	56,9% 50,2-63,7	87,5% 74,3-100,7
	≥2.25	100	64	82,0% 75,1-88,8	42,3% 33,2-51,5	61,0% 53,5-68,4	68,1% 57,1-79,1

	≥2.5	99	63	81,1% 74,2-88,1	43,2% 34,0-52,5	61,1% 53,6-68,6	67,6% 56,7-78,5
	≥2.75	93	57	76,2% 68,7-83,8	48,6% 39,4-57,9	62,0% 54,2-69,8	65,1% 54,8-75,3

Tabla 20: Diferentes puntos de corte para la regla de predicción clínica: valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

Análisis de fiabilidad.

Para el análisis de fiabilidad la única variable del modelo de predicción clínica tomada por partida doble en ambas consultas es el índice de masa corporal. El índice de kappa de esta medición es 0,834, aunque cabe destacar que este análisis se ha hecho sobre un total de 334 de 612 casos, es decir, sobre el 54,6% de la muestra total.

DISCUSSION

En este estudio prospectivo se ha derivado y validado una RPC para identificar pacientes con sospecha de SAHS desde las consultas de Atención Primaria. Para ello, se han desarrollado distintas vías y modelos hasta determinar que la validación geográfica es la que alcanza mejores resultados y ajuste obtiene.

Con ello, este estudio ha conseguido crear una RPC de fácil aplicación pensada para su utilización por médicos de Atención Primaria. De hecho, para calcular los resultados de la regla se utilizan variables que no requieren ningún aparataje ni pruebas complementarias ni conocimientos y/o entrenamiento específico. Esto convierte a esta regla en una propuesta robusta a tener en cuenta desde una perspectiva clínica e incluso a nivel del sistema sanitario.

El objetivo final de una RPC es obtener la mayor sensibilidad posible a fin evitar realizar pruebas innecesarias a pacientes que presentan una alta probabilidad previa de no presentar la enfermedad. Es por lo que en este estudio hemos planteado dos puntos de corte para presentar distintos escenarios: el punto de corte que presenta la máxima sensibilidad (punto de corte $\geq 1,5$ puntos) y el que presenta la mejor combinación de sensibilidad y especificidad (punto de corte $\geq 2,5$ puntos).

En nuestro caso, elegir un punto de corte $\geq 1,5$ puntos (máxima sensibilidad de la regla en la muestra de derivación) obliga a realizar pruebas de sueño a un número importante de pacientes sanos debido a que presenta una baja especificidad. Esto implica un consumo de recursos humanos y económicos ya escasos de por sí y a un aumento de la lista de espera ya habitualmente larga. Además, produce gastos innecesarios, como en el caso realizar una PSG, prueba que fue indicada por los facultativos en el 31,1% de los pacientes incluidos en este estudio. La realización de pruebas innecesarias implicaría, por otro lado, importantes molestias para el paciente (desplazamientos, permisos laborales, conciliación familiar...) por lo que los gastos indirectos también son importantes y se deben de tener en cuenta antes de indicar esta o cualquier otra prueba.

Es cierto y reseñable que estos gastos, tanto directos como indirectos, son menores en caso de realizarse una PR, aunque presentan diferencias relevantes según si el paciente tiene que desplazarse al centro a recoger el aparato o es el técnico especialista quien lo entrega en el domicilio del paciente.

La elección de uno u otro punto de corte, como ya se ha comentado, supone un cambio relevante en los resultados. Teniendo en cuenta los valores obtenidos en la muestra de validación, el hecho de utilizar el punto de corte $\geq 1,5$ puntos supondría detectar al 97,5% de los SAHS, pero se derivaría de manera innecesaria a las unidades de sueño al 81,1% de pacientes que no presentaban SAHS con las consecuencias ya comentadas. Por el contrario, el punto de corte $\geq 2,5$ puntos supone derivar correctamente al 81,1% porque realmente presentan esta enfermedad y derivar erróneamente al 57,7% de los pacientes que no presentaban SAHS. Por tanto, una disminución del 16,4% de la sensibilidad supone una mejora del 24,3% de la especificidad.

Aplicación práctica de la RPC. Ejemplos prácticos.

Una de las formas de visualizar más fácilmente la sencillez y utilidad de una RPC es mediante el uso de ejemplos. Por tanto, a continuación se presentan los resultados correspondientes a tres pacientes tipo que pueden presentarse en una consulta de Atención Primaria con síntomas que hagan sospechar de SAHS, ámbito de aplicación de esta RPC:

Caso 1

Hombre de 61 años, que presenta somnolencia significativa (Epworth 12), hipertensión en tratamiento mal controlada y con IMC de 31,2. No refiere otros antecedentes médicos ni de accidentes de tráfico y/o síntomas relacionados con el SAHS.

Si se tienen en cuenta las variables incluidas en la RPC (edad, HTA, sexo e IMC) al paciente le correspondería una puntuación de 5,5 puntos. Por lo tanto, si se eligiera el punto de corte de $\geq 1,5$ puntos, la RPC establecería que esta paciente posiblemente presente SAHS y habría considerar la posible derivación del paciente a la Unidad de Sueño de su área de referencia para su valoración.

La RPC con este punto de corte presentaría una sensibilidad 97,5% y una especificidad del 18,2%, por lo que tendríamos una regla muy potente para el cribado puesto que tendríamos un número limitado de fallos de paciente que tendría SAHS y la RPC no detectase. Sin embargo, habría un alto número de pacientes derivados sin presentar SAHS debido a la baja especificidad de la prueba. Teniendo en cuenta los datos descritos y que el VPP es del 56,8%, este hombre tiene un 56,8% de probabilidades de presentar SAHS.

De manera similar, si se eligiera el punto de corte de $\geq 2,5$ puntos, la sensibilidad sería del 81,1% y la especificidad del 43,2%. Se puede observar que este cambio supone un aumento importante de la especificidad, aspecto criticado en el anterior párrafo, a costa de disminuir la sensibilidad de manera notoria. La RPC establecería que esta paciente posiblemente presente SAHS. Concretamente, el VPP en este caso es del 61,1%, es decir, la probabilidad de que este hombre presente SAHS es del 61,1%.

Por tanto, en el caso de este paciente, la utilización de un punto de corte u otro no supone un cambio en la actitud terapéutica, ya que los VPP son similares, y sugieren la presencia del trastorno. La decisión médica sobre la derivación dependería de otros factores como pueden ser los protocolos propios, percepción y opinión del facultativo, lista de espera...

Caso 2

Mujer, sin HTA ni DM ni IC u otra enfermedad relevante, IMC 25 y 47 años. Presenta somnolencia importante (Epworth=20) y ronquidos referidos por su pareja. No refiere otros antecedentes médicos ni de accidentes de tráfico.

En este caso, la paciente presentaría una puntuación de 1. En caso de establecer como punto de corte de $\geq 1,5$ puntos, la prueba presentaría la misma sensibilidad y especificidad descrita anteriormente. Teniendo en cuenta el valor obtenido la paciente tendría se podría esperar que la paciente no presentará SAHS ya que la probabilidad que le da la prueba al respecto es relativamente bajan. En este caso el VPN es del 87,5%, esto es, en caso de que la RPC descarte la presencia de SAHS, la probabilidad de que la paciente realmente no la presente es del 87,5%.

Igualmente, cuando se elige el punto de corte de $\geq 2,5$ puntos la prueba sigue manteniendo sus valores de sensibilidad y especificidad ya que son características inherentes de la misma . Al igual que en el caso anterior, la RPC descarta la presencia de SAHS. Teniendo en cuenta que el VPN es del 67,6%, como la RPC ha descartado la presencia de SAHS la probabilidad de que lo presente realmente SAHS es del 32,4%.

Al igual que en el caso anterior, la utilización de un punto de corte u otro no supone un cambio en la actitud terapéutica ya que ambas la RPC descarta la presencia de SAHS. Sin embargo, la diferencia entre los VPN es importante ya que en caso del punto de corte $\geq 1,5$ puntos es del 87,5% y en caso del punto de corte de $\geq 2,5$ puntos es del 67,6%.

Por tanto, en este contexto, la elección de un punto si puede suponer una diferencia en la actitud terapéutica ya que en caso de elegir el punto más restrictivo la probabilidad de no presentar la enfermedad es alta. Por el contrario el punto de corte mas laxo tiene menor capacidad para descartar la presencia de la enfermedad por lo que podría implicar que el clínico, ante la duda, decida derivar el paciente de manera innecesaria.

Caso 3

Mujer con HTA en buen control, IMC 27 y 57 años. Presenta somnolencia escasa (Epworth=8) y ronquidos y pausas respiratoria referidos por su pareja. 5 años antes tuvo un accidente de tráfico porque se quedó dormida al volante.

Con estas características, la puntuación alcanzada según esta regla es de 2,25 puntos. En este caso, utilizando el punto de corte 1,5 puntos, esta paciente podría ser candidata de presentar SAHS. Concretamente, teniendo en cuenta el VPP de la prueba, esta paciente tiene 56,9% de probabilidad de presentar SAHS. Tal y como se ha descrito en los casos previos, este valor es relativamente bajo por lo que podría suponer la realización de consultas y pruebas diagnósticas necesarias para descartar o confirmar el diagnóstico.

Por el contrario, el caso del punto de corte de $\geq 2,5$ puntos, implicaría descartar la presencia de SAHS ya que no alcanzaría el valor establecido. Considerando este aspecto y el VPN de la prueba, la paciente tendría un 67,6% de no presentar la enfermedad, lo cual es un valor considerablemente alto y podría permitir, siempre respetando el juicio clínico, no derivar a la paciente.

Como se puede constatar, a diferencia de los casos anteriores, en este último caso se observa una diferencia importante en los resultados. La elección de un punto de corte más laxo implica la sospecha de presencia de SAHS mientras que un punto de corte más estricto descartaría la presencia del trastorno. Además de esto, el grado de seguridad o la probabilidad con la que se puede descartar o afirmar la presencia de SAHS depende a su vez de punto de corte.

De los distintos puntos de cortes propuestos únicamente se han evaluado dos de ellos. Si se observa el VPN a partir de 1,5 puntos las diferencias son pequeñas (máximo un 3%) por lo que elegir un punto de corte más estricto no cambia de manera importante los resultados del VPN. Esta situación también se repite en el caso del VPP ya que la diferencia entre el punto de corte de 2,25 y el punto de corte de 2,75 es de un 1%. Como es lógico, algo similar se produce con la

sensibilidad y la especificidad, la sensibilidad disminuye según va aumentando el punto de corte mientras que la especificidad aumenta.

El punto de corte que logra los mejores resultados de sensibilidad y especificidad en la muestra de derivación es el de $\geq 2,5$ puntos, obteniendo una sensibilidad del 85,9% y una especificidad 54,2%. Es decir, respecto a puntos de corte más conservadores se produce una disminución de la sensibilidad para lograr un importante aumento de la especificidad. Sin embargo cuando seleccionamos este mismo punto de corte en la muestra de validación, los resultados difieren de manera importante ya que tanto la sensibilidad como la especificidad disminuyen (81,1% y 43,2% respectivamente).

Este punto de corte es, entre los propuestos, el que mejor equilibrio muestra entre la sensibilidad y la especificidad. Debemos de recordar, que esta RPC va destinada a Atención Primaria y su objetivo principal no es el diagnóstico de SAHS, si no el de discriminar aquellos pacientes que probablemente no presentan SAHS de los que si. Así, esta regla nace con la voluntad de ser una herramienta para el clínico en su decisión de derivar o no al paciente a la atención especializada donde se realizará el diagnóstico final. Por esta razón, es relevante que la RPC presente una alta sensibilidad, de preferencia en las pruebas de cribado, con una especificidad aceptable.

Variables incluidas en la RPC propuesta.

El modelo final incluye cuatro factores predictivos independientes del tratamiento (hipertensión arterial, edad superior a 46 años, IMC mayor o igual a 30 y el sexo masculino) cuya combinación genera una regla cuyos valores oscilan entre 0 y 5,5. Estos factores seleccionados han sido asociados por numerosos estudios^{59,63,64,609,610} con la presencia de SAHS.

Por el contrario, otros elementos clásicamente relacionados con SAHS y sustentados por numerosos estudios no han sido finalmente incluidos en este modelo. Entre ellos, se encuentran el Epworth, el perímetro de cuello y las pausas respiratorias, el ronquido y

patologías asociadas con la enfermedad como la DM y la IC^{611,612,613}. Esto es debido a que algunas de estas variables están relacionadas claramente con la obesidad como puede ser la DM, la IC y el perímetro de cuello^{614,615,616,617}. Sin embargo, resulta significativo que no se incluyan variables como el ronquido o la pausa respiratoria, las cuales son, en numerosos casos, el motivo por el cual el paciente consulta al médico.

Comparación de la RPC propuesta con otras existentes.

Características de la RPC propuestas detecta

Dada la relevancia del SAHS varios autores han planteado distintas RPC con resultados dispares e incluyendo distintas variables. Algunas variables incluidas en esta RPC han sido también seleccionadas en otras RPCs propuestas previamente. Concretamente, el IMC se incluye en las propuestas por Rodsutti⁶⁰⁵, Hoffstein²⁶², Viner⁶⁰¹ y Kushida²⁶⁴ aunque en el caso de Rodsutti⁶⁰⁵ el mencionado IMC se presentaba categorizado, al igual que en esta propuesta.

Otras variables, como la edad y el sexo ha sido incluido en algunas casos y en otras no. La edad fue incluida en todos los modelos, excepto en el propuesto por Kushida²⁶² pese a que existe evidencia de que la prevalencia del SAHS aumenta con la edad tal y como se ha descrito en muchos artículos^{39,40,41,42,43}. Algo similar ocurre con el sexo, ya que es sabido que la prevalencia de SAHS es tres veces superior en los hombres que en las mujeres^{47,48}. Esta propuesta realizada también incluye estas variables.

Respecto a los síntomas guías del SAHS, los ronquidos no fueron incluidos en esta RPC pero si fueron incluidos en la de Vinner⁶⁰¹ y en la de Rodsutti⁶⁰⁵, ni tampoco las pausas respiratorias como también hizo Rodsutti⁶⁰⁵ o la presencia de apneas por parte de Hoffstein²⁶². De hecho este modelo no incluye dentro del mismo ninguno de los síntomas guía del SAHS a diferencia del resto de las RPC disponibles en la bibliografía^{262,264,602,605}. Aunque no existe un claro motivo, es posible que en la población a estudio los síntomas guías del SAHS estén relacionados con otros como puede ser la obesidad y por ello, no aparecer en el modelo final.

Por otro lado, Kushida²⁶⁴ fue el único que propuso una RPC que incluía medidas cefalométricas pese a que es conocido que hay malformaciones asociadas a la presencia de SAHS^{33,34,35}. La determinación de medidas cefalométricas ha demostrado una potente asociación con SAHS⁶¹⁸, sin embargo, la necesidad de tener que entrenar al personal sanitario para su medición o la derivación a especialistas para ello, hace poco accesible su uso. Esto podría explicar porque otras RPC no han considerado siquiera la inclusión de estas variables.

A diferencia de las propuestas realizadas por otros autores excepto Rodsutti, esta RPC plantea la inclusión de una variable, la HTA, que es una enfermedad con la cual el SAHS está asociado tal y como han constatado numerosos estudios previos^{156,157,158,159,160,161,162}. Curiosamente, ninguna de las RPC propuestas previamente incluían o valoraban la presencia de enfermedades que habitualmente se presentan en pacientes con SAHS como son la ya comentada HTA^{156,157,158,159,160,161,162}, la DM^{94,95,96,97,98} o alguna enfermedad cardiovascular^{206,207,208}.

Pese a la relación conocida entre SAHS y HTA, es necesario tener en cuenta como se recogió esta información. En este estudio concretamente no se realizaron medidas adicionales de la tensión por lo que la información era obtenida a través de la historia clínica o referida por el paciente. Esto podría suponer un sesgo de información ya que es posible que el paciente olvide comentárselo al médico o desconozca de la existencia de la HTA. Pese a esto, en el caso de los centros participantes del País Vasco (Txagorritxu y Galdakao) la historia clínica se encuentra informatizada ya hace algunos años y recoge información obtenida en todos los niveles asistenciales por lo que esto podría limitar, en cierto grado, la falta de información que pudieron tener los médicos de primaria que participaron en este estudio.

Resultados de las RPCs.

Como se ha comentado previamente, esta regla supone la quinta propuesta para este fin disponible en la bibliografía^{261,262,264,605} con resultados que se pueden considerar en general como buenos.

La primera RPC que se encuentra recogida en la literatura publicada fue la propuesta por Viner al inicio de los años 90. Esta primera regla logró una sensibilidad alta (94%) y una especificidad baja (28%) con una área bajo la curva inferior a 0,8 (0,77). El estudio se desarrolló en atención especializada incluyendo a pacientes que presentaban sospecha de SAHS. Por tanto todos los pacientes incluidos en este estudio habían sido previamente evaluados por otro clínico el cual consideró que presentaban posiblemente este trastorno.

Entre las variables incluidas se encuentra el examen de la faringe. Aunque los criterios por los cuales se considera que la faringe es anormal quedan recogidos en el artículo, es difícil que todos los clínicos realicen el análisis de la misma manera ya que las definiciones de “estrecho” o “pequeño” son tan relativas que pueden variar de un médico a otro, por lo la variabilidad interindividual debería ser un factor a tener en cuenta a la hora de evaluar los resultados.

El punto de corte seleccionado para definir el SAHS fue de IAH igual o superior a 10, un valor no muy lejano a la propuesta realizada en este trabajo. Esto se traduce en que se detectó una prevalencia de SAHS inferior a la descrita en otros estudios (54,0%) pero más cercano a lo descrito en la población general. Los autores establecieron dos puntos de corte, 70% de probabilidad (descrito anteriormente) y 20% de probabilidad de presentar SAHS. Este segundo punto de corte sólo excluía al 33% de los pacientes con SAHS mientras que sólo incluía al 30% de los que sí presentaban el trastorno. Estos resultados hicieron pensar al equipo investigador que tal vez fuera necesario un nuevo abordaje debido a que estos resultados no eran lo suficientemente buenos como para plantear su uso dentro de la práctica clínica habitual.

El modelo propuesto por Hoffstein fue la segunda RPC propuesta realizada por el mismo grupo. Esta RPC fue realizada en atención especializada contando con un único evaluador, lo cual permitió que la evaluación de la vía respiratoria en busca de anomalías faríngeas se realizase de una manera estandarizada. El punto de corte seleccionado fue de IAH igual o

superior a 10, un valor cercano a la propuesta realizada en este trabajo y a la práctica asistencial en nuestro sistema de salud. Esto se traduce en que se detectó, al igual que en el anterior, una prevalencia de SAHS inferior a la descrita en otros estudios (48,7%) pero superior a la detectada en la muestra de este estudio.

El principal aporte realizado por esta RPC es la utilización de el IAH sin categorizar, a diferencia de lo que han realizado otros estudios incluido este. De hecho, los autores reconocen que la razón principal por lo que propusieron esta segunda RPC fue porque consideraban que la categorización del IAH realizado en el anterior modelo le restaba calidad. Sin embargo y pese a lo descrito, el modelo no fue validado ni interna ni externamente por lo que los resultados deberían de ser confirmados antes de cualquier toma en consideración.

Si valoramos únicamente los resultados correspondientes a las características inherente de la RPC, la sensibilidad y especificidad, la que mejores resultados obtiene es la propuesta por Kushida²⁶⁴ ya que alcanza sensibilidad y especificidad muy alta (97,6% y 92% respectivamente) por lo que podría considerarse la RPC de mayor calidad desarrollada hasta el momento y superior a esta propuesta.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que dentro de las variables seleccionadas en la RPC se encuentran las medidas cefalométricas. Estas determinaciones generalmente son realizadas por un limitado número de especialistas que normalmente tienen experiencia o han sido formados para ello (ORL o cirujanos maxilofaciales) lo que supone una limitación a la hora de la generalización de la utilización de esta regla a otros entornos o especialidades, ya que requeriría limitar su uso a estas áreas o formar a los facultativos para que sean capaces de realizar estas determinaciones con cierto grado de calidad. Por lo tanto, su implantación en Atención Primaria sería complicada y posiblemente mal aceptada a diferencia de esta propuesta.

Conscientes de esta posible limitación de cara a la implantación de la RPC los autores valoraron distintas opciones a fin de elegir unas medidas que fueran fáciles, rápidas de realizar y reproducibles. Finalmente lograron obtener unas medidas de gran utilidad para la RPC que no se veían afectadas por la experiencia del evaluador y presentaban una alta reproducibilidad.

De esta manera, los autores consiguieron establecer que la utilización de estas medidas, a priori consideradas complejas por cualquier clínico, no fueran un escollo a la hora de utilizar la RPC en la práctica clínica habitual.

Los investigadores fueron conscientes de que su RPC ha sido desarrollada y validada en un entorno muy concreto: las Unidades de Sueño. Por tanto, estos pacientes previamente han tenido que ser evaluados por otro especialista o médico de primaria. Esto explicaría, como en otros caso, por qué la prevalencia de SAHS es tan alta en los pacientes incluidos en este estudio (46%) muy por encima de lo detectado en la población general (2-4%)^{1,2}. Sin duda esto supone un sesgo debido a que posiblemente sólo los pacientes que presentan una clara sintomatología asociada a SAHS o sospecha del mismo son derivados a la Unidad de Sueño, de forma que hay un cierto sesgo de selección en los pacientes incluidos en este estudio. Además, el hecho de que la prevalencia de la enfermedad en la muestra seleccionada sea mayor afecta los VPP y VPN de la regla, por lo que sería necesario considerar este aspecto también a la hora de valorar la fiabilidad de la misma.

Otro aspecto a tener en cuenta sobre esta regla es el punto de corte seleccionado para determinar la presencia o ausencia de SAHS. En este caso, los autores establecieron como punto de corte que presentaba SAHS la presencia de un RDI igual o superior a 5. Aunque es un punto de corte aceptado por distintas sociedades²⁶, dentro de nuestro sistema sanitario los especialistas de las Unidades de Sueño, por norma general, no establecen la necesidad de instaurar tratamiento, más allá de las medidas higienico-dietéticas, en caso de que el paciente presente un IAH inferior a 15, un punto de corte mucho más estricto.

Concretamente los clínicos de las áreas de influencia de la RPC propuesta en este trabajo recomiendan la indicación del CPAP o DAM, en caso de que el paciente presente un IAH igual o superior a 30 o IAH igual o superior a 15 con comorbilidad asociada (DM, HTA,...) o somnolencia significativa. Por tanto, la utilización de esta RPC, aunque de gran sensibilidad y especificidad, derivaría a atención especializada a un porcentaje significativo de pacientes que presentan SAHS, pero que no requieren tratamiento específico según las guías vigentes en nuestro entorno²⁶. Es decir, implicaría realizar muchas pruebas pero no supondría ningún

cambio en la actitud del facultativo hacia el tratamiento de un porcentaje de pacientes que son derivados a las Unidades de Sueño.

Por todo esto, sería necesario establecer que porcentaje de pacientes son derivados y que presenten SAHS pero que no cumplen criterios para requerir tratamiento específico. Esto es relevante ya que supondría hacer pruebas y consultas médicas que no impliquen un cambio en la actitud terapéutica pero sí un importante gasto económico. Por ello, la validación de este modelo en un área como la que sea ha realizado este estudio sería de interés para la validación externa de la RPC.

Además, no es posible establecer si los resultados obtenidos en esta muestra serían igual de altos en una muestra compuesta por pacientes atendidos en otros servicios o en atención primaria ya que pueden presentar un perfil clínico totalmente distinto al incluido en este estudio. Por tanto, pese a su alta calidad, esta RPC está condicionada por el sistema de salud en que se realizó y por los criterios diagnósticos utilizados, lo que a su vez cuestiona, hasta que se realice una validación externa en otra área, su nivel de utilidad.

La regla propuesta por Rodsutti⁶⁰⁵ nació con el afán de facilitar al clínico la gestión de las lista de espera para la realización de PSG, esto es, para ser capaz de discernir qué pacientes presentan posiblemente SAHS de aquellos que posiblemente no lo tengan. El ámbito de estudio nuevamente se ubica en la atención especializada por lo que incluye pacientes derivados por otros médicos. Debido a esto y como ocurrió en el caso de los estudios de Kushida²⁶⁴, Vinner⁶⁰¹ y Hoffstein⁶⁰², la prevalencia de SAHS entre los pacientes incluidos es muy superior a lo detectado en otros estudios poblacionales²⁻³, concretamente 68% de los pacientes incluidos presentaban algún grado de SAHS (IAH igual o superior a 5).

Otro aspecto a considerar es el punto de corte elegido. Este estudio pretende detectar pacientes que presentan SAHS sin diferenciar el grado del mismo, aunque sí realiza una clasificación de los pacientes dependiendo de la probabilidad (baja, media o alta). Como ya se ha comentado en el caso del modelo promovido por Kushida²⁶⁴, esto puede suponer realizar pruebas a muchos pacientes que finalmente no recibirán un tratamiento específico para SAHS.

Los autores aducen que el punto de corte elegido es el ideal para lograr una mayor sensibilidad aunque suponga una mayor prevalencia y que es el adecuado para detectar a este tipo de pacientes³⁰. Este punto de corte puede que sea de interés en otros sistemas sanitarios, pero en el entorno del Sistema Nacional de Salud en el que se realizó este estudio plantea dudas sobre su utilidad real.

Pese a esto el modelo presenta algunas ventajas que hay que destacar. El modelo se presenta como unas tablas categorizadas por colores que permite su uso rápido y sencillo, cosa que hace que su aplicabilidad en el día a día sea más fácil. Además, a diferencia del modelo propuesto por otros autores, este modelo fue validado internamente lo cual le confiere una calidad que otros modelos aún no han demostrado. De hecho, las muestras de derivación y validación mostraron valores de área bajo la curva similares, lo cual avala su fiabilidad.

Las RPC descritas, como ya se ha comentado, presentan inconvenientes y ventajas por lo que está más que justificado la búsqueda de un nuevo modelo. La RPC propuesta en este trabajo tiene varias importantes ventajas. La primera, esta pensada para ser utilizada en Atención Primaria y por médicos de Atención Primaria. Por tanto su sencillez y agilidad de uso son su carta de presentación.

Debemos de recordar, que la Atención Primaria es la primera puerta de entrada y contacto con el sistema sanitario y concretamente con sus especialidades. Por ello, la realización de este estudio en este nivel asistencial permite acceder a pacientes que tal vez nunca serían derivados por su médico. Esto implicaría poder diagnosticar y detectar pacientes que tal vez no hubieran sido detectados y tratados.

El reclutamiento de este estudio se realizó entre pacientes que acudían al centro por cualquier motivo, estuviera o no relacionado con el SAHS, a diferencia de lo realizado por otros autores. El hecho de que los pacientes incluidos en esta muestra no hubieran sido pre-evaluados por otros clínicos, permite un abordaje más realista y evita un sesgo de selección de los pacientes.

Es más, ha permitido detectar a pacientes que presentaban SAHS que ni siquiera habían solicitado consulta a su médico de cabecera por este motivo.

Respecto a los resultados obtenidos es importante tener en cuenta que la sensibilidad de este modelo es inferior a lo descrito por otros autores aunque la especificidad es superior a la mayoría de las propuestas hechas. Este equilibrio permite tener una RPC que presenta unas características óptimas y que permite realizar una derivación a la atención especializada de una manera razonable, sin que suponga como en otros casos derivar pacientes que realmente no presentan la enfermedad. De hecho, un valor negativo puede descartar la presencia de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.

Otro aspecto relevante es que esta regla ha sido validada externamente. Aunque está descrito la necesidad e importancia de la validación de las RPC^{509,510}, no todas las RPC disponibles han realizado la correspondiente validación externa. De hecho, sólo Kushida²⁶⁴ y Rodsutti⁶⁰⁵ lo han realizado hasta la fecha. Esto puede suponer un importante problema ya que los estudios demuestran que por regla general, cuando se realiza la validación de la RPC ya sea interna o externa se logran valores de área bajo la curva inferiores. Concretamente, en el caso de Rodsutti⁶⁰⁵ la área bajo la curva pasó de 0,81 a 0,79 mientras que Kushida²⁶⁴ no hizo referencia de estos resultados. En ambos casos la validación fue interna dentro del mismo servicio especializado.

En el caso de la RPC propuesta, se realizó una validación geográfica mediante datos obtenidos de manera prospectiva. Los datos procedían de centros de Atención Primaria y hospitalaria que se encontraban geográficamente cerca, pertenecientes a organizaciones sanitarias distintas. Esto confiere a esta RPC un valor añadido ya que cada entorno presenta sus diferencias a la hora de tratar y derivar a los pacientes, por lo que el hecho que el área bajo curva únicamente disminuya un 2% puede considerarse un buen resultado.

Tal y como se ha comentado anteriormente, otro punto relevante es el criterio utilizado como variable resultado. A diferencia de las propuestas de otros autores^{264,601,602,605} el criterio para este estudio fue la decisión clínica de tratar el paciente, es decir, si el paciente se le indica

tratamiento específico (CPAP, DAM u otros dispositivos) o simplemente se le prescribía medidas higienico-dietéticas.

La elección de este criterio se basó en la necesidad de buscar una RPC que permitiera detectar pacientes que requiera tratamiento y no solo si presentaban SAHS o no. Las otras RPC^{264,601,602,605} planteaban valores de IAH que, al menos en este entorno y siguiendo las recomendaciones de las sociedades especializadas en la área²⁶, no requiere un cambio en la actitud terapéutica por lo que aunque el paciente recibe un diagnóstico, su situación clínica no requiere de ningún tratamiento especial. Por tanto, este modelo permite derivar solo los paciente que podrían requerir tratamiento medico no solo los que presentan el transtorno.

El hecho de que haya RPC con mejores resultados podría ser a priori motivo suficiente para descartarla, pero es necesario tener en cuenta que esta es, de todas las propuestas, la más sencilla de utilizar y la única pensada para ser utilizada en Atención Primaria. Los estudios demuestran que si el medico percibe la RPC como sencilla y fiable puede hacer que se utilicen más^{588,589,590,591,592,593}. Es necesario recordar, que en caso de percibir la RPC como poco útil, los facultativos tienen tendencia a utilizar su propio juicio.

De hecho, un reciente estudio realizado en Reino Unido⁶¹⁹ encuestó a médicos de Atención Primaria sobre el uso de RPC en la práctica clínica. Los resultados demuestran que un importante porcentaje de médicos desconocen y/o no utilizan reglas de predicción ampliamente validadas en Atención Primaria ya que consideran que no son útiles o prefieren su propio criterio médico.

Posiblemente, esto puede deberse a la complejidad de las mismas, por lo que una regla de fácil uso como esta podría implantarse fácilmente en las consultas ya de por si saturadas de Atención Primaria. Sin embargo, sería necesario determinar el impacto de esta regla en la derivación a las Unidades de Sueño y en el diagnóstico final.

Aún teniendo en cuenta que los resultados obtenidos no muestran una sensibilidad y especificidad tan alta como otras reglas de predicción previamente desarrolladas, se puede

considerar que es potencialmente más aplicable por médicos de Atención Primaria y con ello se posibilita realizar una derivación más racional a las unidades especializadas. Las variables que componen esta regla se encuentran recogidas en la historia clínica del paciente y el IMC es una medida sencilla que ya está disponible en la historia clínica electrónica en muchos servicios sanitarios. Todo esto hace esta regla de utilidad pese a las limitaciones comentadas.

Diferencias entre las muestras de pacientes incluidos: derivación y validación.

Dentro de la metodología valorada, se han propuesto distintos métodos eligiendo finalmente la validación geográfica para alcanzar esta RPC pese a que las muestras de los pacientes incluidos difirieran significativamente entre ambos grupos.

Las discrepancias entre los resultados obtenidos entre la muestra de derivación y validación también son notorios en el caso de los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). La muestra de validación presenta VPP superiores, en torno a un 15-20% mayor, a costa de la disminución de la VPP.

Esta situación puede ser debida principalmente a que las poblaciones que componen ambas muestras difieren en sus características basales y en la prevalencia de la enfermedad. La muestra de derivación está formada por mayor cantidad de hombres, más delgados y, en general, menor número de síntomas guía de la enfermedad y por tanto con una probabilidad pre-prueba alto. Este efecto también se observa en las áreas bajo la curva es ya que se produce una disminución de más del 9%.

Tipos de pruebas diagnósticas.

La elección de la prueba diagnóstica es desigual entre ambos grupos. A los pacientes de la muestra de derivación se les indicó principalmente la realización PR mientras que la prueba mayoritaria en la muestra de validación fue la PSG. En la actualidad, la PR y PSG son las pruebas diagnósticas más utilizadas, aunque la PSG sigue siendo el gold standard. Pese a esto, la PSG no deja de ser una prueba que exige ingreso hospitalario durante una noche y personal experimentado para la realización y lectura. Esto la convierte en una prueba con un alto coste económico.

Es por este motivo por el cual la búsqueda por obtener una nueva prueba diagnóstica ha sido incesante. Así, la PR se ha erigido como la gran alternativa ya que se puede realizar en el propio domicilio del paciente evitando desplazamientos y permitiendo alcanzar poblaciones lejanas a los centros de referencia sin perder capacidad diagnóstica. Teniendo en cuenta que la muestra de validación está compuesta por zonas con una distribución de densidad geográfica similar a la de la muestra de derivación, la elección de una prueba u otra puede deberse a la experiencia del centro así como la accesibilidad al gold standard. La distribución del resto de pruebas es minoritaria y similar entre ambos grupos.

Dado que podemos considerar ambas pruebas diagnósticas equivalentes de cara al diagnóstico de SAHS, la presencia de un mayor número de pacientes con SAHS en la muestra de derivación se puede deber nuevamente a las características de los pacientes y/o a los criterios diagnósticos. En la actualidad, la vigencia del consenso para el diagnóstico y tratamiento del SAHS²⁶ hace poco probable esta última posibilidad por lo que lo más factible es que sea debido a las características propias de la muestra, así como la accesibilidad que tenían los pacientes al diagnóstico antes del estudio.

Pese a haber delimitado la muestra y los criterios de inclusión y exclusión establecidos, una de las grandes limitaciones del presente estudio es la diferencia que existe entre los grupos de derivación y validación. La diferencia entre los 2 grupos de pacientes hace que en la validación de la RPC se obtengan valores sensiblemente inferiores a los obtenidos en la derivación de la misma. Sin embargo, se puede considerar que esta situación no es más que el fiel reflejo de nuestro entorno donde el acceso a ciertos servicios sanitarios es desigual y depende de las distintas organizaciones sanitarias.

Esto también aplica a la utilización de las pruebas diagnósticas. Las diferencias detectadas entre ambas muestras en la indicación de las pruebas puede que se deba más al acceso a las mismas más que del criterio clínico, por lo que estos resultados deberían de tomarse con cautela.

Además, por motivos organizativos, en algunos casos había cierta demora entre la consulta en primaria y la consulta de sueño, por lo que las variables tomadas en ambas consultas pueden diferir ligeramente entre sí e incluso perder pacientes. Así, podría existir un sesgo de selección en pacientes que estén adelgazando, por ejemplo aunque los resultados muestran una alta concordancia entre el IMC calculado en primaria y especializada por lo que el impacto final de este retraso puede ser limitada.

Por último, y como ya se ha comentado previamente, esta regla no presenta tanta sensibilidad como otras propuestas pero es cierto que un resultado negativo descarta la presencia de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Esto permite a facultativo, y siempre respetando su criterio clínico, no derivar al paciente de manera innecesaria con una alta seguridad.

CONCLUSIONES

1. Este estudio ha desarrollado y validado una RPC de fácil aplicación pensada para ser utilizada en Atención Primaria sin que requiera formación o conocimientos específicos
2. Esta RPC, como las anteriormente diseñadas, conduce a derivaciones al especialista a personas sanas, aunque un resultado negativo descartaría la enfermedad en la mayoría de los casos. Sin embargo, es la única RPC propuesta para Atención Primaria que ha sido derivada y validada en este entorno.
3. Sería necesario evaluar el impacto de esta RPC en otros entornos así como las barreras para su uso para poder constatar su verdadera utilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1^ºYoung 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.
- 2^ºDurán 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.
- 3^ºDurán 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. *European Respiratory J.* 2000;16(supl 31):167S.
- 4^ºKelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1431-7.
- 5^ºFoster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009;169:1619-26.
- 6^ºNieto 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;283:1829-36.
- 7^ºPeppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleepdisordered breathing and hypertension. *New Eng J Med.* 2000;342:1378-84.
- 8^ºNewman AB, Nieto J, Guirdry U, Lind BK, Redline S, Sharar E, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:50-9.
- 9^ºParra 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;161:375-80.
- 10^ºBaldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2001;24:96-105.
- 11^ºTerán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med.* 1999;340:847-51.
- 12^ºBarbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:18-22.
- 13^ºMarshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31:1079-85.
- 14^ºYoung T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31:1071-8.
- 15^º Lavie P, Hever P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnoea patients; multivariate analysis of risk factors. *Sleep.* 1995;18:149-57.
- 16^ºHe J, Kriger MH, Zorick FJ, Conway W. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest.* 1988;94:9-14.

- 17^ºPhillipson EA. Sleep apnea. A mayor public health problem. *New Eng J Med*. 1993;328:1271-3.
- 18^ºPeker Y, Hedner J, Johanson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep*. 1997;20:645-53.
- 19^ºRonald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 1999; 2:225-9.
- 20^ºReuveni H, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Tarasiuk A. Elevated healthcare utilisation in young adult males with obstructie sleep apnea. *Eur Respir J*. 2008;31:273-9.
- 21^ºHillman D, Murphy A, Pezullo L. The economic cost of sleep disorders. *Sleep*. 2006;29:299–305.
- 22^ºDurán-Cantolla J, Mar J, De La Torre G, Rubio R, Guerra L. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del estado español. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:259-67.
- 23^ºPack AI. Sleep-disordered breathing: access is the issue. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:666-7.
- 24^ºFlemons W, Douglas N, Kuna S, Rodenstein D, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:668.
- 25^ºSands-Lincoln M, Grandner M, Whinnery J, Keenan BT, Jackson N, Gurubhagavatula I. The association between obstructive sleep apnea and hypertension by race/ethnicity in a nationally representative sample. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:593-9.
- 26^ºGrupo Español de Sueño. Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas e Hipoapneas del Sueño. Septiembre de 2005.
- 27^ºGuilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465-85.
- 28^ºKurtz D, Krieger J. Les arrêts respiratoires au cours du sommeil. Faits et hypothèses. *Rev Neuro*. 1978;134:11-22.
- 29^ºBlock AJ, Boysen PG, Wyne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. *N Eng J Med*. 1979;300:513-7.
- 30^ºAmerican Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults:recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-89.
- 31^ºMcNicholas WT . Implications of pathophysiology for management of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1998;53:524-9.
- 32^ºEsteller E. Anatomía de las vías aéreas superiores. Mecanismos de producción del SAHS. *Vigilia Sueño*. 1995;7:32-4.
- 33^ºshiguro K, Kobayashi T, Kitamura N, Saito C. Relationship between severity of sleep-disordered breathing and craniofacial morphology in Japanese male patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107:343-9.

- 34[▣]Saigusa H, Suzuki M, Higurashi N, Kodera K. Three-dimensional morphological analyses of positional dependence in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Anesthesiology*. 2009;110:885-90.
- 35[▣]Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000;110:1689-13.
- 36[▣]Schwab R, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:522-30.
- 37[▣]Begle RL, Badr S, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of lung inflation on pulmonary resistance during NREM sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:854-60.
- 38[▣]Owens RL, Malhotra A, Eckert DJ, White DP, Jordan AS. The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. *J Appl Physiol*. 2010;108:445–51.
- 39[▣]Edwards BA, O’Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A. Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:618-33.
- 40[▣]Zelveian PA, Oschepkova EV, Buniatian MS, Rogoza AN. Peculiarity of hypotensive efficacy in hypertensive patients with desaturation signs of obstructive sleep apnea syndrome. *Ter Arkh*. 2004;76:81–84.
- 41[▣]Champagne KA, Kimoff RJ, Barriga PC, Schwartzman K. Sleep disordered breathing in women of childbearing age and during pregnancy. *Indian J Med Res*. 2010;131:285–301.
- 42[▣]Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adult: a mini-review. *Gerontology*. 2010; 56:181-9.
- 43[▣]Mehra R, Stone KL, Blackwell T, Ancoli Israel S, Dam TT, Stefanick ML, et al. Prevalence and correlates of sleep-disordered breathing in older men: osteoporotic fractures in men sleep study. *J Am Geriatric Soc*. 2007;55:1356-64.
- 44[▣]Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006;119:e9–14.
- 45[▣]Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007;131:1702-9.
- 46[▣] Marcus CL. Obstructive sleep apnea syndrome: differences between children and adults. *Sleep*. 2000;23:S140-1.
- 47[▣]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;328:1230-5.
- 48[▣]Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685-9.
- 49[▣]Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:115-22.

- 50[▣]Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.
- 51[▣]Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6:e1000132.
- 52[▣]Patil S, Schneider H, Gladmon E. Obesity and upper airway mechanical control during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:A435.
- 53[▣]Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, et al. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*. 2011;38:348-58.
- 54[▣]Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, et al. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*. 1999;54:323-8.
- 55[▣]Malhotra A, Huang Y, Fogel R, e Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: the importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1388-95.
- 56[▣]Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383:736-47.
- 57[▣]Young T, Peppard P, Gottlieb D. The epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-39.
- 58[▣]Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence os sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
- 59[▣]Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5:185-92.
- 60[▣]Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2003;289:2230-7.
- 61[▣]Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2003;13:676–83.
- 62[▣]Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360:237-45.
- 63[▣]Rao A, Tey BH, Ramalingam G, Poh AG. Obstructive sleep apnoea (OSA) patterns in bariatric surgical practice and response of OSA to weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:587–7.
- 64[▣]Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2408–13.
- 65[▣]Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015-21.

- 66[®] Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99:1592-9.
- 67[®] Pannain S, Mokhlesi B. Bariatric surgery and its impact on sleep architecture, sleep-disordered breathing, and metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:745-61.
- 68[®] Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos CN, Stefanadis C, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2013; 17:19-28.
- 69[®] Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-37.
- 70[®] Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, Birch DW, Shi X, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Obes Surg*. 2013;23:414-23.
- 71[®] Higa K, Ho T, Tercero F, Yunus T, Boone KB. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 10-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:516-25.
- 72[®] Obeid A, Long J, Kakade M, Clements RH, Stahl R, Grams J. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: long term clinical outcomes. *Surg Endosc*. 2012;26:3515-20.
- 73[®] Iguchi A, Yamakage H, Tochiya M, Muranaka K, Sasaki Y, Kono S, et al. Effects of weight reduction therapy on obstructive sleep apnea syndrome and arterial stiffness in patients with obesity and metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:807-20.
- 74[®] Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med*. 1989;72:719-35.
- 75[®] Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:462-6.
- 76[®] Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31:S303-S309.
- 77[®] Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17:32-42.
- 78[®] Polotsky M, Elsayed-Ahmed AS, Pichard L, Harris CC, Smith PL, Schneider H, et al. Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *J Appl Physiol*. 2012;112:1637-43.
- 79[®] Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med*. 1997;241:11-8.
- 80[®] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1151-8.
- 81[®] Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Baguet JP, Faure P, Levy P, et al. The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea. *PLoS One*.

2013;8:e71000.

82[®]Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 2009;100: 706-12.

83[®]Sharman MJ, Gómez AL, Kraemer WJ, Volek JS. Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men. *J Nutr.* 2004;134:880-5.

84[®] Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax.*2012;67:1081-9.

85[®]Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, Yee BJ, Liu PY, Wong KK, et al. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012;40:913-8.

86[®]Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomized trials. *Thorax.* 2015;70:258-64.

87[®]Tachikawa R, Koyasu S, Matsumoto T, Hamada S, Azuma M, Murase K, et al. Obstructive sleep apnea and abdominal aortic calcification: Is there an association independent of comorbid risk factors?. *Atherosclerosis.* 2015;241:6-11.

88[®]Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:669-75.

89[®]Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2010;5:e12065.

90[®]Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1017-9.

91[®]Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2000;8:262-9.

92[®]Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:521-30.

93[®]Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1590-5.

94[®]Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122:1122-7.

95[®]Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a population-based survey. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:847-51.

- 96[®] Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-6.
- 97[®] Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:657-61.
- 98[®] Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005;165:447-52.
- 99[®] Gasia M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Vilarrasa N, Dorca J, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J*. 2011;38:1089–97.
- 100[®] West SD, Nicoll DJ, Stradling Jr. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*. 2006; 61: 945-950.
- 101[®] Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007; 13: 355-362.
- 102[®] Kirk V, Bohn S, Flemons W, Remmers J. Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children. *Chest*. 2003;124:1702-8.
- 103[®] Zou D, Grote L, Peker Y, Lindblad U, Hedner J. Validation a portable monitoring device for sleep apnea diagnosis in a population based cohort using synchronized home polysomnography. *Sleep*. 2006;29:367-74.
- 104[®] Mulgrew A, Fox N, Ayas N, Ryan C. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med*. 2007;146:157-66.
- 105[®] Whitelaw W, Brant R, Flemons W. Clinical usefulness of home oximetry compared with polysomnography for assessment of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:188-93.
- 106[®] Berry R, Hill G, Thompson L, McLaurin V. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep*. 2008;31:1423–3.
- 107[®] Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:235-40.
- 108[®] Drager LF, Li J, Reinke C, Bevans-Fonti S, Jun JC, Polotsky VY. Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:2167-74.
- 109[®] Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*. 2003;552:253-64.
- 110[®] Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, et al. Obstructive Sleep Apnea in Young Lean Men: Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care*. 2012;35:2384-9.
- 111[®] Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep*. 2012;35:617-25B.
- 112[®] Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011;365:2277-86.

- 113[®]Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- 114[®] Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology*. 2012;17:223-36.
- 115[®] Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011;140:534-42.
- 116[®] Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res*. 2005;97:698-706.
- 117[®] Li J, Grigoryev DN, Ye SQ, Thorne L, Schwartz AR, Smith PL, et al. Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice. *J Appl Physiol*. 2005;99:1643-8.
- 118[®] Savransky V, Jun J, Li J, Nanayakkara A, Fonti S, Moser AB, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearoyl coenzyme A desaturase. *Circ Res*. 2008;103:1173-80.
- 119[®] Drager LF, Li J, Shin MK, Reinke C, Aggarwal NR, Jun JC, et al. Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2012;33:783-90.
- 120[®] Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, Shin MK, Bevans-Fonti S, Gay J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:240-8.
- 121[®] Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:355–61.
- 122[®] Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008; 118: 1080-111.
- 123[®] Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134:686-92.
- 124[®] Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiraan T, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365: 2277–2286.
- 125[®] Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European

population. *Hepatology*.2009;49:1537-44.

126[®]Sookoian S, Pirola C. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. *Obes Surg*. 2013;23:1815-25.

127[®]Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007;191:235-40.

128[®] Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2008;49:600-7.

129[®]Mirrakhimov AE, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and nonalcoholic Fatty liver disease: is the liver another target?. *Front Neurol*. 2012;3:149.

130[®] Musso G, Olivetti C, Cassader M, Gambino R. Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms. *Semin Liver Dis*. 2012;32:49-64.

131[®]Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol*. 2012;56:225-33.

132[®]Acarturk G, Unlu M, Yuksel S, Albayrak R, Köken T, Peker Y. Obstructive sleep apnoea, glucose tolerance and liver steatosis in obese women. *J Int Med Res*. 2007;35:458–66.

133[®]Mishra P, Nugent C, Afendy A, Bai C, Bhatia P, Afendy M, et al. Apnoeic–hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2008;28:1080-6.

134[®]Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:228-34.

135[®]Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology*. 2005;41:1290-6.

136[®]Tatsumi K, Saibara T. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2005;33:100-4.

137[®]Daltro C, Cotrim HP, Alves E, de Freitas LA, Araújo L, Boente L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obstructive sleep apnea: just a coincidence?. *Obes Surg*. 2010;20:1536-43.

138[®]Jouet P, Sabate JM, Maillard D, Msika S, Mechler C, Ledoux S, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in morbidly obese patients: a prospective study. *Obes Surg*. 2007;17:478-85.

139[®]Byrne TJ, Parish JM, Somers V, Aqel BA, Rakela J. Evidence for liver injury in the setting of obstructive sleep apnea. *Ann Hepatol*. 2012;11:228-31.

140[®]Kallwitz ER, Herdegen J, Madura J, Jakate S, Cotler SJ. Liver enzymes and histology in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:918-21.

141[®]Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Gozal D. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2008;133:92-9.

- 142[®]Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:772-6.
- 143[®]Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Mineo C, Lonati L, Facchetti R, et al. Reinforcement of the adrenergic overdrive in the metabolic syndrome complicated by obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2010;28:1313–20.
- 144[®] Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Mineo C, Lonati L, Facchetti R, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome-implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010;33:1193-9.
- 145[®]Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves MJ, Rondon MU, Cepeda FX, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep*. 2013;36:41-9.
- 146[®]Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*. 2001;119:1085–91.
- 147[®]Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102:2607-10.
- 148[®]Namtvedt SK, Hisdal J, Randby A, Agewall S, Strandén E, Somers VK, et al. Impaired endothelial function in persons with obstructive sleep apnoea: impact of obesity. *Heart*. 2013;99:30–4.
- 149[®]Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:569-76.
- 150[®] Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, Kunselman AR, Sinoway LI, Leuenberger UA. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:950-3.
- 151[®]Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:348–53.
- 152[®]Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation*. 2010;121:1014–21.
- 153[®]Oyama J, Yamamoto H, Maeda T, Ito A, Node K, Makino N. Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol*. 2012;35:231-6.
- 154[®]Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99:106-9.
- 155[®]Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283:1829-36.

- 156[®] Marin JM, Agusti 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.
- 157[®] Lavie P, Here P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension. *BMJ*. 2000;320:479-82.
- 158[®] Montesi S, Edwards BA, Malhotra A, Bakker J. 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.
- 159[®] Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2006;29:1009-14.
- 160[®] 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.
- 161[®] Sharabi Y, Dagan Y, Grossman E. Sleep apnea as a risk factor for hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13:359-64.
- 162[®] Young T. Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing. *Sleep Med Clin*. 2009;4: 37-46.
- 163[®] Wright J.T., Redline S., Taylor A.L., Aylor J., Clark K., O'Malia B., et al: Relationship between 24-h blood pressure and sleep disordered breathing in a normotensive community sample. *Am J Hypertens*. 2001;14:743-8.
- 164[®] Lavie L, Lavie P. Obstructive sleep apnea and hypertension: how strong is the association? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1229-30.
- 165[®] Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Miranda-Serrano E, Rubio R, Martínez-Null C, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184: 1299-1304.
- 166[®] Lavie P, Silverberg D, Oksenberg A, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea and hypertension: from correlative to causative. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3:296-301.
- 167[®] Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev* 2009;13:323-31.
- 168[®] O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159-64.
- 169[®] Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, and Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985;103:190-5.
- 170[®] Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 1984; 108:373-6.
- 171[®] Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:111-5.

- 172[®]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.
- 173[®]Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fel, R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-95.
- 174[®]Redline S, Tishler PV, Avlor J, Clark K, Burant C, Winters J. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med.*1997;155:A843.
- 175[®]Phha RL, Dickel MJ, Mosko SS. Preliminary longitudinal assessment of sleep in the elderly.*Sleep* 1990; 13:425-9.
- 176[®]Phillips BA, Berry DTR, Schmitt FA, Harbison L, Lipke-Molby T. Sleep-disordered breathing in the healthy elderly. Clinically significant?. *Chest*;1992;101:345-9.
- 177[®]Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health.* 1988;78:544-7.
- 178[®]Mant A, King M, Saunders NA, , Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow of mortality and sleep-related respiratory dsiturbance in non-demented seniors. *Sleep.* 1995;18:433-8.
- 179[®]Bliwise D, Carskadon M, Carey E, Dement W. Longitudinal development of sleep related respiratory disturbance in adult humans. *J Gerontol.*1984;39:290-3.
- 180[®]Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Parker L, Stepnowsky C, Kullen A, et al. Natural history of sleep disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep.*1993;16:S25-9.
- 181[®]Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1996;19:277-82.
- 182[®]Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Ches.* 2003;124:1400-5.
- 183[®]Hass DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation.*2005;111:614-22.
- 184[®]Chami HA, Resnick HE, Quan SF, and Gottlieb DJ. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation.* 2011;123:1280-6.
- 185[®]Guillot M, Sforza E, Achour-Crawford E, Maudoux D, Saint-Martin M, Barthélémy JC, et al. Association between severe obstructive sleep apnea and incident arterial hypertension in the older people population. *Sleep Med.* 2013;14:838-42.
- 186[®]Sforza E, Gauthier M, Crawford-Achour E, Pichot V, Maudoux D, Barthélémy JC, et al: A 3-year longitudinal study of sleep disordered breathing in the older adults. *Eur Respir J* 2012;40:665-72.

- 187[®]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.
- 188[®]Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97:e40-7.
- 189[®]Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. *Hypertension*. 2008;51:605-8.
- 190[®] Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:954-60.
- 191[®] Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28:2161-8.
- 192[®]Pedrosa RP, Drager LF, de Paula L, Amaro A, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of obstructive sleep apnea treatment on blood pressure in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest*. 2013;144:1487-94.
- 193[®]Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011;57:549-55.
- 194[®]Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Int Med*. 2007;167:757-64.
- 195[®] Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344-8.
- 196[®]Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote LO, Penzel T, Sullivan CE, Peter H. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107:68-73.
- 197[®]Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fierbach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 2 Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trial in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
- 198[®]Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:215-22
- 199[®] Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Joint National Committee on the Prevention, Detection, Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection,

Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension*. 2003;41:1178-9.

200[®] Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2161-8.

201[®] Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307:2169-76.

202[®] Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, Shin MK, Polotsky VY. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *J Appl Physiol*. 2011;111:881-90.

203[®] Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:54-66.

204[®] 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.

205[®] Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131:1379-86.

206[®] Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;144:257-9.

207[®] Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:282-9.

208[®] Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2007;99:1298-302.

209[®] Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:565-71.

210[®] Anonymous. Preventing heart disease and stroke: addressing the nation's leading killers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health And Human Services; 2003.

211[®] 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.

212[®] Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:610-6

213[®] Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-904.

- 214[®] Zipes DP, Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2006;3:108–113.
- 215[®] Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998;98:2269-75.
- 216[®] Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003;348:1233-41.
- 217[®] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:910-16.
- 218[®] Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1–18.
- 219[®] Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30:3–119.
- 220[®] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127–133.
- 221[®] Prinz C, Bitter T, Oldenburg O, Horstkotte D, Faber L. Incidence of sleep-disordered breathing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Congest Heart Fail*. 2011;17:19-24.
- 222[®] Konecny T, Sert Kuniyoshi F, Oban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;9:742-6.
- 223[®] Schitza S, Simantirakis E, Bouloukaki, Mermigkis C, Kallergis EM, Chrysostomakis S, et al. Sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:21-6.
- 224[®] Esquinas C, Sánchez-de-la Torre M, Aldomá A, Florés M, Martínez M, Barceló A, et al. Rationale and methodology of the impact of continuous positive airway pressure on patients with ACS and nonsleepy OSA: the ISAACC Trial. *Clin Cardiol*. 2013;36:495-501.
- 225[®] Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med*. 2006;7:521–8.
- 226[®] Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1:61-72.
- 227[®] Platt AB, Kuna ST, Field SH, Chen Z, Gupta R, Roche DF, et al. Adherence to sleep apnea therapy and use of lipid-lowering drugs: a study of the healthy-user effect. *Chest*. 2010;137:102-8.
- 228[®] Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94.
- 229[®] Ge X, Han F, Huang Y, Zhang Y, Yang T, Bai C, Guo X. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One*. 2013;8:e69432.
- 230[®] Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:190-4.

- 231[®] Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J.* 2002;20:1511-8.
- 232[®] Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J.* 2005;25:514-20.
- 233[®] Rich J, Raviv A, Raviv N, Brietzke SE. All-cause mortality and obstructive sleep apnea severity revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:583-7.
- 234[®] Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlstrom U, Broström A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med.* 2011;12:748-53.
- 235[®] Machado M, Vollmer VM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitao FS. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:102-8.
- 236[®] Marin J, Soriano J, Carrizo S, Boldova A, Celli B. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:325-31.
- 237[®] Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007;30:711-9.
- 238[®] Antic N, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing day-time sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep.* 2011;34:111-9.
- 239[®] Nakayama M, Kabaya K. Obstructive sleep apnea syndrome as a novel cause for Ménière disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 21:503-8.
- 240[®] Pauwels R, Buist SA, Calverley PMA, Jenkins C, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76.
- 241[®] Pleis WB, Jr, Lucas JW. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey, 2009. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10. 2010;10:1-207.
- 242[®] Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:767-72.
- 243[®] Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: A randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2076-81.
- 244[®] Rose KM, Beck C, Tsai PF, Liem PH, Davila DG, Kleban M, et al. Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia. *Sleep* 2001;34:779-86.
- 245[®] Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011;306:613-9.

- 246[®]Cooke JR, Ayalon L, Palmer BW, Loreda JS, Corey-Bloom J, Natarajan L, et al. Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea: A preliminary study. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5:305-9.
- 247[®]de la Torre J. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;367516.
- 248[®]Silvestrini M, Viticchi G, Altamura C, Luzzi S, Balucani C, Vernieri F, et al. Cerebrovascular assessment for the risk prediction of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;32:689-98.
- 249[®]Joo EY, Tae WS, Lee MJ, Kang JW, Park HS, Lee JY, et al. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2010;33:235-41.
- 250[®]Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage* 2011;54:787-93.
- 251[®]Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103:30-6.
- 252[®]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;20:676-77.
- 253[®]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.
- 254[®]Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test: A Standard Measure of Sleepiness. *Sleep*. 1986; 9(4):519-24.
- 255[®]Doghramji K, Mitler M, Sangal R, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J, et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;103: 554-62.
- 256[®]Sangal R, Thomas L, Mitler M. Maintenance of Wakefulness Test and Multiple Sleep Latency Test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest*. 1992;101:898-902.
- 257[®]Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep a population based study in adults. *Sleep*. 2001; 24: 392-400.
- 258[®]Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. Excessive daytime sleepiness associated with insufficient sleep. *Sleep*. 1983; 6:319-25.
- 259[®]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:A365.
- 260[®]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.
- 261[®]Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16:118-22.
- 262[®]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;37:24.

- 263[®]Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.*1997;127:581-7.
- 264[®]Dreher A, de la Chaux R, Klemens C, Werner R, Baker F, Barthlen G, et al. Correlation between otorhinolaryngologic evaluation and severity of obstructive sleep apnea syndrome in snorers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131: 95-8.
- 265[®]Marchioni D, Ghidini A, Dallari S, Menabue S, Trani M, Presutti L. The normal-weight snorer: polysomnographic study and correlation with upper airway morphological alterations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:144-6.
- 266[®]Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, Liu PL. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985;32:429-34.
- 267[®]Smurra MV, Rodenstein DO. Upper airway Imaging in sleep apnoea syndrome: clinical applications. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1998;53:520-3.
- 268[®]Higami S, Inoue Y, Higami Y, Takeuchi H, Ikoma H. Endoscopic classification of pharyngeal stenosis pattern in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;56:317-8.
- 269[®]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.
- 270[®]American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota; 1990.
- 271[®]Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Snoring: Pathogenic, Clinical and Therapeutic Aspects. En Kryger MH, Roth T, Dement W-C, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia:Saunders WB, 1989, 494-500.
- 272[®]Lugaresi E, Mondini S, Zucconi M, Montagna P, Cirignotta F. Staging of heavy snorers disease. A proposal. *Bull Europ Physiopath Resp.* 1983; 19:590-4.
- 273[®]Dreher A, de la Chaux R, Klemens C, Werner R, Baker F, Barthlen G, et al. Correlation between otorhinolaryngologic evaluation and severity of obstructive sleep apnea syndrome in snorers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:95-8.
- 274[®]Leineweber C, Kecklund G, Janszky I, Akerstedt T, Orth-Gomer K. Snoring and progression of coronary artery disease: The Stockholm Female Coronary Angiography Study. *Sleep.* 2004;27:1344-9
- 275[®]Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension?. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3:209-15.
- 276[®]Lofaso F, Coste A, Gilain L, Harf A, Guilleminault C, Goldenberg F. Sleep fragmentation as a risk factor for hypertension in middle-aged nonapneic snorers. *Chest.* 1996;109:896-900.
- 277[®]Shin C, Kim J, Kim J, Lee S, Shim J, In K, et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:287-91.
- 278[®]Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2002;155:387-93.

- 279[®]Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003;60:1366-8.
- 280[®]Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest*. 2000;117:137-41.
- 281[®]Lloberes P, Levy G, Descals C, Sampol G, Roca A, Sagales T, et al. Self-reported sleepiness while driving as a risk factor for traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and in non-apnoeic snorers. *Respir Med*. 2000;10:971-6.
- 282[®]Barbé F, Amilibia J, Capote F, Durán J, Gonzalez-Mangado N, Jimenez A, et al. Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe de Consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:9:460-2.
- 283[®]Fernandez F, Carpizo R, Durán J, Espinar J, Gonzalez-Mangado N, Masa JF, et al. Guía de actuación clínica ante los trastornos del sueño. *Vigilia y Sueño*. 1998;10:9-19.
- 284[®]American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:559-68.
- 285[®] An American Sleep Disorders Association Review. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*. 1997;20:406-22.
- 286[®]An American Sleep Disorders Association Review. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*. 1997;20:423-87.
- 287[®]Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;38:499-521.
- 288[®]Chesson AL, Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2003;26:907-13.
- 289[®]US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Systematic Review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. AHCPR Pub Nº 99-E001. October 1999.
- 290[®]Strohl KP. When, Where and how to test for sleep apnea. *Sleep* 2000;23:S99-S101.
- 291[®]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. *Chest* 2003;124:1543-79.
- 292[®]Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347-50.
- 293[®]Rosen CL, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Kapur V, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep*. 2012;35:757-67.
- 294[®]Kuna ST, Gurubhagavatula I, Maislin G, Hin S, Hartwig KC, McCloskey S, et al. Noninferiority of functional outcome in ambulatory management of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1238-44.

- 295[®] 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;184:964-71.
- 296[®] Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, Ryan CF. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med*. 2007;146:157-66.
- 297[®] Findley LJ, Unverzag M, Suratt PM. Automobile accidents in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:337-40.
- 298[®] Garbarino S, Guglielmi O, Campus C, Mascialino B, Pizzorni D, Nobili L, et al. Screening, diagnosis, and management of obstructive sleep apnea in dangerous-goods truck drivers: to be aware or not?. *Sleep Med*. 2016 Sep;25:98-104.
- 299[®] Liu Y, Tu CL, Yao WF, Yu YF, Wang Z, Hu JR. Prevalence of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in professional drivers and the relationship with traffic accidents. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016;96:3902-5.
- 300[®] Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med*. 1999;340:847-51.
- 301[®] Connor J, Whitlock G, Norton R, Jackson R. The role of driver sleepiness in car crashes: a systematic review of epidemiological studies. *Accid Anal Prev*. 2001;33:31-41.
- 302[®] Masa Jimenez JF, Rubio Gonzalez M, Findley LJ, Riesco Miranda JA, Sojo Gonzalez A, Disdier Vicente C. Sleepy drivers have a high frequency of traffic accidents related to respiratory effort-related arousals. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:153-8.
- 303[®] Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*. 1997;20:608-13.
- 304[®] Orth M, Leidag M, Kotterba S, Widdig W, de Zeeuw J, Walther JW, et al. Estimation of accident risk in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by driving simulation. *Pneumologie*. 2002;56:8-13.
- 305[®] Findley LJ, Fabrizio M, Knight H, Norcross BB, Laforte AJ, Suratt PM. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:529-30.
- 306[®] George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001; 56:508-12.
- 307[®] Findley L, Smith C, Hooper J, Dineen M, Suratt PM. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:857-9.
- 308[®] Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1259-66.
- 309[®] Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20:705-6.
- 310[®] Heffner JE, Rozenfeld Y, Kai M, Stephens EA, Brown LK. Prevalence of diagnosed sleep apnea among patients with type 2 diabetes in primary care. *Chest*. 2012;141:1414-21.

- 311[®]Cherrez Ojeda I, Jeffe DB, Guerrero T, Mantilla R, Santoro I, Gabino G, et al. Attitudes and knowledge about obstructive sleep apnea among Latin American primary care physicians. *Sleep Med.* 2013;14:973-7.
- 312[®]Harman EM, Wynne JM, Block AJ. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest.* 1982;82:291-4.
- 313[®]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.
- 314[®]Shneerson J, Wright J. Lifestyle modification for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002875.
- 315[®]Scrina L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA. Increased severity of obstructive sleep apnea alter bedtime alcohol ingestión: diagnosis potencial and proponed mechanism of action. *Sleep.* 1982;5:318-28.
- 316[®]Sawin CT. Hypothyroidism. *Med clin North Am.* 1985;69:989-1004.
- 317[®]Escribano-Serrano J, Paya-Giner C, Méndez Esteban MI, Márquez-Ferrando M, Zarallo-Pérez A, Michán-Doña A. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo según diferentes métodos: dosis diaria definida, dosis diaria prescrita y registro de pacientes en tratamiento. *Rev Esp Salud Publica.* 2014;88:629-38.
- 318[®]Rajogopal KR, Abbrecht PH, Derderías SS, Pickett C, Hofeldt F, Tellis CJ, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Inter Med.* 1984;101:471-74.
- 319[®]Prachartam N, Hans MG, Strhol KP, Redline S. Upright and supine cephalometric evaluation of obstructive sleep apnea syndrome and snoring subjects. *Angle Orthod.* 1994;64:63-73.
- 320[®]Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D, Alder G. A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep.* 1991;14:546-552.
- 321[®]Veasey SC. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med.* 2003;2:21-9
- 322[®]Veasey SC, Panckeri KA, Hoffman EA, Pack AI, Hendricks JC. The effects of Serotonin Antagonists in an Animal Model of Sleep-Disordered Breathing *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:776-86.
- 323[®]Veasey SC, Chachkes J, Fenik P, Hendricks JC. The effects of Ondansetron on Sleep-Disordered Breathing in the English Bulldog. *Sleep.* 2001;24:155-60.
- 324[®]Smith PL, Haponik EF, Bleecker ER. The effects of oxigen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:958-63.
- 325[®]Gold AR, Schwartz AR, Bleecker ER, Smith PL. The effects of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Resp Dis.* 1986;134:925-9.
- 326[®]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.
- 327[®]Mirza N, Lanza DC. The nasal airway and obstructed breathing during sleep. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999;32:243-62.
- 328[®]Houser SM, Mamikoglu B, Aquino BF, Moinuddin R, Corey JP. Acoustic rhinometry findings in patients with mild sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126:475-80.

- 329[®]Teculescu D, Hannhart B, Cornette A, Montaut-Verient B, Virion JM, Michaely JP. Prevalence of habitual snoring in a sample of French males. Role of "minor" nose-throat abnormalities. *Respiration*. 2001;68:365-370.
- 330[®]Young T, Finn L, Palta M. Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2001;161:1514-9.
- 331[®]Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax*. 2004;59:50-5.
- 332[®]McLean HA, Urton AM, Driver HS, Tan AK, Day AG, Munt PW, et al. Effect of treating severe nasal obstruction on the severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2005;25:521-7.
- 333[®]Miki H, Hida W, Chonan T, Kikuchi Y, Takashima T. Effects of submental electrical stimulation during sleep on upper airway patency in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1285-9.
- 334[®]Guilleminault C, Powell NB, Bowman B, Stoohs R. The effect of electric stimulation on obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1995;107: 67-73.
- 335[®]Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? . *Chest*. 2002;121:1730-3.
- 336[®]Ing, AJ, Ngu, MC, Breslin, AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2000;108:120-5.
- 337[®]Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*.1991;101:1-78.
- 338[®]Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003;163:41-5.
- 339[®]Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Bjornsson E, Gislason D, Boman G. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest*. 2002;121:158-63.
- 340[®]Demeter P, Vardi VK, Magyar P. Study on connection between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *Orv Hetil*. 2004;145:1897-901.
- 341[®]Graf, KI, Karaus, M, Heinemann, S, Korber S, Dorow P, Hampel KE. Gastroesophageal reflux inpatients with sleep apnea syndrome. *J Gastroenterol*. 1995;33:689-93.
- 342[®]Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic Gastroesophageal Reflux in Subjects With a Breathing Sleep Disorder. *Chest*. 2002;121:1748-53.
- 343[®]Morse CA, Quan SF, Mays MZ, Green C, Stephen G, Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease?. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:761-8.
- 344[®]Senior, BA, Khan, M, Schwimmer, C, Rosenthal L, Benninger M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2001; 111:2144-6.

- 345[®] Xiao G, Wang Z, Ke M, Huang X. The relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux and the effect of antireflux therapy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1999;38:33-6.
- 346[®]Steward DL. Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing. *Laryngoscope*. 2004;114:1525-8.
- 347[®]Englemen HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of Continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lancet* 1994;343:572-5.
- 348[®]Krieger J, Meslier N, Lebrun T, Levy P, Phillip-Joet F, Saily JC, Racineux JL. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure: a prospective study. The Working Group ANTADIR, Paris and CRESGE, Lille, France. *Association Nationale de Traitement à Domicile des Insuffisants Respiratoires*. *Chest* 1997;112:1561-6.
- 349[®] Englemen HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *AM J Respir Crit Care Med*. 1999;159:461-7.
- 350[®] 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;150:1738-45.
- 351[®]Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, De Pablo J, Fornas C, et al. Evidence of the effectiveness of Continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;159:495-501.
- 352[®]Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001106.
- 353[®] Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet*. 1999;353:2100–05.
- 354[®]Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-4.
- 355[®]Sanders MH, Strollo PJ, Stiller RA. Positive Airway Pressure in the Treatment of Sleep-Related Breathing Disorders. En: *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. Segunda Edición. Editado por Chokroverty Sudhansu. 1999, pp 355-426.
- 356[®]Durán J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G, Zorrilla V Tellechea B. Evolución de las escalas de Epworth y Stanford en pacientes diagnosticados de síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño tratados con CPAP. *Arch Bronconeumol* 2001;37:7.
- 357[®]Stradling J, Jenkinson C, Davies RJO, Mullins B. Randomised, sham placebo, parallel study of nasal continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive apnoea. *Thorax* 1998;53:A3.
- 358[®]Douglas NJ, Engleman HM. Effects of CPAP on vigilance and related function in patients with the Sleep Apnea/Hipopnea Syndrome. *Sleep* .2000;23:S147-S149.

- 359[®] Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airways pressure (CPAP) therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax*. 1998;53:341-5.
- 360[®] Barbé F, Mayoralas LR, Pericas J, Muñoz L, Findley L, Antó JN, Agustí AGN. Impact of CPAP on automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome (SAS). *Eur Resp J*. 2001;S33:16.
- 361[®] Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, von Wichert P, et al. Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J*. 1996;9:2606-11.
- 362[®] Ayas NT, FitzGerald JM, Fleetham JA, White DP, Schulzer M, Ryan CF, et al. Cost-effectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:977-84.
- 363[®] Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2161-8.
- 364[®] Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:887-95.
- 365[®] McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1108-14.
- 366[®] Weaver TE, Mancini C, Maislin G, Cater J, Staley B, Landis JR, et al. Continuous positive airway pressure treatment of sleepy patients with milder obstructive sleep apnea: results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:677-83.
- 367[®] Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep*. 2004;27:249–53.
- 368[®] Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev*. 2012;1:20.
- 369[®] Estirado C, Tomás L, Rubio R, Toña I, De La Torre G, Calleja JM, et al. Cumplimiento a largo plazo del tratamiento con CPAP en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* .1998;34:48.
- 370[®] Kohler M, Smith D, Tippet V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax*. 2010;65:829-32.
- 371[®] Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest*. 1996;109:1470-6.
- 372[®] Montserrat JM, Ballester E, Olivi H, Reolid A, Lloberes P, Morello A, et al. Time-course of stepwise CPAP titration. Behavior of respiratory and neurological variables. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1854-9.

- 373[®]Sanders MH, Black J, Costantino JP, Kern N, Studnicki K, Coates J. Diagnosis of sleepdisordered breathing by half-night Polysomnography. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1256-61.
- 374[®]Strollo PJ Jr, Sanders MH, Costantino JP, Walsh SK, Stiller RA, Atwood CW Jr. Split-night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep.* 1996;19:S255-9.
- 375[®]McArdle N, Grove A, Devereux G, Mackay-Brown L, Mackay T, Douglas NJ. Split-night versus fullnight studies for sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2000;15:670-5.
- 376[®]Rodway GW, Sanders MH. The efficacy of split-night sleep studies. *Sleep Med Rev.* 2003;7:391-401.
- 377[®]Elshaug AG, Moss JR, Southcott AM. Implementation of a split-night protocol to improve efficiency in assessment and treatment of obstructive sleep apnoea. *Intern Med J.* 2005;35:251-4.
- 378[®]Lloberes P, Ballester E, Montserrat JM, Botifoll E, Ramirez A, Reolid A. Comparison of manual and automatic CPAP titration in patients with sleep apnea/hipopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:755-8.
- 379[®]Series F. Is treatment of obstructive sleep apnea syndrome with auto-CPAP useful?. *Sleep.* 2000;23:S161-5.
- 380[®]Molina M, Hernandez L, Durán J, Farré R, Rubio R, Navajas D, Montserrat JM. Protocolo para evaluar una CPAP automática. Valoración de la utilidad del autosest-T para determinar la presión de CPAP óptima en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). *Arch Bronconeul.* 2003;39:118-125.
- 381[®]Masa JF, Jimenez 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.
- 382[®]Berry RB, Sriram P. Auto-adjusting positive airway pressure treatment for sleep apnea diagnosed by home sleep testing. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:1269-75.
- 383[®]Australian Health Technology Advisory Committee. The effectiveness and cost-effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in treatment of obstructive sleep apnoea in adults. Canberra: Gobernament Public Service, 1996.
- 384[®]Mar J, Rueda JR, Durán-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. The cost-effectiveness of nasal continuous positive airways pressure treatment in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2003;21:515-22.
- 385[®]Tousignant P, Cosio MG, Levy RD, Groome PA. Quality adjusted life years added by treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1994; 17: 52-60.
- 386[®]Jenkinson C, Stradling J, Petersen S. How should we evaluate health status? A comparison of three methods in patients presenting with obstructive sleep apnoea. *Qual Life Res.* 1998; 7: 95-100.
- 387[®]Krieger MH, Ross L, Delaive K, Walld R, Horrocks J. Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1996;19:S111.
- 388[®]Westbrook PR & Millman RP. Controversias in the treatment of snoring and obstructive sleep apnea In: Saunders NA & Sullivan CE (edds). *Sleep and breathing* (2nd ed). Marcel Dekler, Inc. New York1994:538-41.

389[®]Davies R, Stradling J. The Efficacy of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Is Proven. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1775-8.

390[®]Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:204-6.

391[®]Barbé F, Montserrat JM, Monasterio C, Mayos M, Diaz de Atauri MJ, Coloma R. Tratamiento del SAHS. Cuando y cómo tratar. *Arch Bronconeumol* 2002;38:28-33.

392[®]Lowbe DI, Gay PC, Strohl P, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest*. 1999;115:863-6.

393[®]Silverberg DS, Oksenberg A. Essential Hypertension and Abnormal Upper Airway Resistance During Sleep. *Sleep*. 1997;20:794-806.

394[®]Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, Kosaka N, Saito O, Horie T. Nasal Continuous Positive Airway Pressure Changes Blood Pressure "Non-dippers" to "Dippers" in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 1999;22:849-53.

395[®]Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest*. 2002;122:1125-32.

396[®]Logan AG, Tkacova R, Perikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003;21:241-7.

397[®]Naughton MT, Bernadrd DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal pCO₂ in heart failure. *Am J Respir Dis Crit Care Med*. 1994;150:1598-604.

398[®]Sahahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross sectional results of the sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.

399[®]Hung J, Whiteford EG, Parson RW, Hillman, D.R Assotiation of sleep apnea with myocardial infartion in men. *Lancet*. 1990;336:261-4.

400

[®] Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27-32.

401[®]Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14:179-84.

402[®]Moe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep disordered-breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.

403[®]Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease. Effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999;15:1744-9.

- 404[®]Peker Y, Hedner J, Norum K, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea. A 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:166-159-65.
- 405[®]Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report in 128 patients. *Sleep.* 1999;22:217-23.
- 406[®]Thorpy MJ, Ledereich PS, Glovinsky PB, Barnett M, Burack B, Rozycki DL, et al. Nocturnal death in patients with obstructive sleep apnea: the Montefiore long-term follow-up study. *Sleep Res.* 1989;18:316.
- 407[®]Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep?. *Chest.* 1988;94:531-8.
- 408[®]Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramón A, Reybet-Degas O, Humeau-Chapuis MP, Alluin-Aigouy F, et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J*2000;15:326-31.
- 409[®]Chaouat A. Mortality in treated sleep apnea syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159: S95-7.
- 410[®]Sforza E, Addati G, Cirignotta F, Lugaresi E. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: a five year longitudinal study. *Eur Respir J.* 1994;7:1765-70
- 411[®]Lindberg E, Janson C, Svardsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax.*1998; 3:631-7.
- 412[®]Svanborg E, Larsson H. Natural evolution of obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep.* 1993;16:S124-5.
- 413[®]Rosenthal L, Rohers T, Roth T. Natural evolution of sleep apnea: a two year follow-up. In: Kuna S, Suratt P, Remmers J, eds. *Sleep and respiration in aging adults.* New York, Elsevier, 1991;pp. 348-353.
- 414[®]Pendelbury ST, Pepin JL, Veale D, Levy P. Natural evolution of sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax.* 1997;52:872-8.
- 415[®]Robin P. Glosoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child.* 1934;48:541-7.
- 416[®]Cartwright RD, Samelson CF. The effects of a nonsurgical treatment for obstructive sleep apnea: the tongue retaining device. *J Am Med Assoc.* 1982;248:705-9.
- 417[®]Cartwright RD. Predicting response to the tongue retaining device for sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol.* 1985;111:385-8.
- 418[®]Soll BA, George PT. Treatment of obstructive sleep apnea with a nocturnal airway patency appliance. *New Engl J Med.* 1985;313:386-7.
- 419[®]Kato J, Isono SA, Tanaka A, Watanabe T, Araki D, Tanzawa H, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement of pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest.*2000;117: 1065-72.
- 420[®]Walker-Engstrom ML, Ringqvist I, Vestling O, Wilhelmsson B, Tegelberg A. A prospective randomized Study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of

severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2003;7:119-30.

421[®]Gao X, Otsuka R, Ono T, Honda E, Sasaki T, Kuroda T. Effect of tirated mandibular advancement and jaw opening on the upper airway in nonapneic men: a magnetic resonance imaging and cephalometric study. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2004;125:191-9.

422[®]Marklund M, Franklin C, Sahlin C, Lundgren R. The effect of mandibular advancement device on apneas and sleep in patients with OSAS. *Chest.* 1998;113:707-13.

423[®]Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal continuous positive airway pressure in the treatment of mild moderate obstructive sleep apnea. *Chest.* 1996;109:1269-75.

424[®]Yoshida K. Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *J Prosthet Dent.* 1998;79:537-44.

425[®]Battagel JM, Johal A, L'Estrange PR, Croft CB, Kotecha B. Changes in airway and hyoid position in response to mandibular protrusion in subjects with obstructive sleep apnoea (OSA). *Eur J Orthod.* 1999;21:363-76.

426[®]Lowe A, Gionhaku N. Three dimensional CT reconstruction of the tongue and airway in adults subjects with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1986;90:364-74.

427[®]Cobo J, Canut JA, Carlos F. Changes in the upper airway of patients who wear a modified functional appliance to treat obstructive sleep apnea. *Int J Adult Orthod Orthognath Surg.* 1995;10:53-7.

428[®]Isono SA, Tanaka A, Sho Y, Konno A, Nishino T. Advancement of mandible improves velopharyngeal airway patency. *J Appl Physiol* 1995;79:2132-8.

429[®]Battagel JM, L'Estrange PR, Nolan P, Harkness B. The role of lateral cephalometric radiography and fluoroscopy in assessing mandibular advancement in sleep-related disorders. *Eur J Orthod.* 1998;20:121-32.

430[®]Gale DJ, Sawyer RH, Woodcock Stone P, Thompson R, O'Brien K. Do oral appliances enlarge the airway in patients with obstructive sleep apnoea? A prospective computerized tomographic study. *Eur J Orthod.* 2000;22:159-68.

431[®]Partinen M, Guilleminault C, Quera Salva MA, Jamieson A. Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms. The role of anatomic upper airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep. *Chest* 1988;93:1199-205.

432[®]LybergT, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome: skeletal morphology. *J Laryngol Otol.* 1989;103:287-92.

433[®]Tsuchiya M, Lowe AA, Pae EK. Obstructive sleep apnea subtypes by cluster analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1992;101:542-53.

434[®]Chabolle F, Lachiver X, Fleury B. L' intérêt physiopathologique d'une étude cephalometrique par téléradiographie et IRM dans le syndrome d'apnée du sommeil, deductions thérapeutiques. *Ann Otolaryng (Paris)* 1990;107:156-9.

- 435[®]Lowe AA, Ono T, Fergusson KA, Pae EK, Ryan CF, Fleetham JA. Cephalometric comparisons of craniofacial and upper airway structure by skeletal subtype and gender in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1996;110:653-64.
- 436[®]Mayer P, Pepin JL, Bettega G, Veale D, Ferretti G, Deschaux C, et al. Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnea patients. *Eur J Respir.* 1996;9:1801-19.
- 437[®]Battagel JM, L'Estrange PR. The cephalometric morphology of patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Eur J Orthod.* 1996;18:557-69.
- 438[®]Solow B, Skov S, Ovesen J, Norup PW, Wildschjødzt G. Airway dimensions and head posture in obstructive sleep apnea. *Eur J Orthod.* 1996;18:571-9.
- 439[®]Tangugsorn V, Skatvedt O, Krogstad O, Lyberg T. Obstructive sleep apnea: a cephalometric study. Part I. Cervico-craniofacial skeletal morphology. *Eur J Orthod.* 1995;17:45-56.
- 440[®]Ozbek M, Miyamoto K, Fleetham JA. Natural head posture, upper airway morphology and obstructive sleep apnea severity in adults. *Eur J Orthod.* 1998;20:133-43.
- 441[®]Hoekema A, Stegena B, de Bont LG. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Clin Rev Oral Biol Med.* 2004;15:137-55.
- 442[®]Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Al-Majed S, Love LI, Fleetham JA. A Short Term Controlled Trial of an Adjustable Oral Appliance for the Treatment of Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea. *Thorax.* 1997; 52:362-8.
- 443[®]Schmidt-Nowara W, Lowe AA, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep.* 1995;18:501-10.
- 444[®]Bloch KE, Iseli A, Zhang JN, Xie X, Kaplan V, Stoekli PW, et al. A randomized controlled crossover trial of two oral appliances for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:246-51.
- 445[®]Menn SJ, Loube DI, Morgan TD, Mitler MM, Berger JS, Erman MK. The mandibular repositioning device: role in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1996;19:794-800.
- 446[®]Lowe A, Sjoeholm T, Ryan C, Fleetham JA, Ferguson KA, Remmers JE. The effects of clearway oral appliance on airway size and obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2000;23:S172-8.
- 447[®]Schmidt-Nowara W, Meade T, Hays M. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with a dental orthosis. *Chest.* 1991;99:1378-85.
- 448[®]O'Sullivan RA, Hillman DR, Mateljan R, Pantin C, Finucane KE. Mandibular advancement splint: an appliance to treat snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:194-8.
- 449[®]Cistulli PA, Grunstein RR. Medical devices for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Expert Rev Med Devices.* 2005;2:749-63.
- 450[®]Almeida FR, Henrich N, Marra C, Lynd LD, Lowe AA, Tsuda H, et al. Patient preferences and experiences of CPAP and oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea: a qualitative analysis. *Sleep Breath.* 2013;17:659-66.

- 451[®] O'Sullivan RA, Hillman DR, Mateljan R, Pantin C, Finucane KE. Mandibular advancement splint: an appliance to treat snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:194-8
- 452[®] Clark GT, Blumenfeld S, Yoffe N. A cross over study comparing the efficacy of CPAP with MAD on patients with OSA. *Chest*. 1996;109:1447-83.
- 453[®] Walker-Engstrom ML, Ringqvist I, Vestling O, Wilhelmsson B, Tegelberg A. A prospective randomized study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2003;7:119-30.
- 454[®] Gosoptoulos H, Chen C, Quian J, Wilhelmsson B, Tegelberg A. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:743-8.
- 455[®] Metha A, Quian J, Petocz P. A randomized controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1457-61.
- 456[®] De Carlos F, Cobo J, Fernández Mondragón MP, Diaz-Esnal B. Relación entre la maloclusión e incremento de la vía aérea utilizando un aparato intraoral en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. *RCOE* 2002;7:359-64.
- 457[®] Skinner MA, Robertson CJ, Kingshot RN, Jones DR, Taylor DR. The efficacy of a mandibular advancement splint in relation to cephalometric variables. *Sleep Breath* 2002;6:115-24.
- 458[®] Pitsis A, Darendelier M, Gosoptoulos H. Effect of vertical dimension on efficacy of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:860-4.
- 459[®] Eveloff SEW, Rosenberg CL, Carlisle CC, Milman RP. Efficacy of a Herbst mandibular advancement device in obstructive sleep apnea. *Am J Crit Care Med*. 1994;149:905-9.
- 460[®] Liu Y, Lowe AA, Fleetham JA, Park YC. Cephalometric and physiologic predictors of the efficacy of an adjustable oral appliance for treating obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2001;120:639-47.
- 461[®] Gao XM, Zeng XL, Fu MK, Huang XZ. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after oral appliance therapy. *Chin J Dent Res*. 1999;2:27-35.
- 462[®] Mayer G, Meier-Ewert K. Cephalometric predictors for orthopaedic mandibular advancement in obstructive sleep apnea. *Eur J Orthod* 1995;17:35-43.
- 463[®] Henke KG, Franzt DE, Kuna ST. An oral elastic advancement device for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:420-425.
- 464[®] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-41
- 465[®] Hoekema A, Stegenga B, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Meinesz AF, de Bont LG. Obstructive sleep apnea therapy. *J Dent Res*. 2008;87:882-7.
- 466[®] Ryan CF, Love LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax*. 1999;54:972-7.

- 467[®]Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:656-64.
- 468[®]Rose EC, Barthlen GM, Staats R, Jonas IE. Therapeutic efficacy of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea: a 2-year follow-up. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2002;121:273-9.
- 469[®]Marklund M, Sahlin C, Stenlund H, Persson M, Franklin KA. Mandibular advancement device in patients with obstructive sleep apnea: long-term effects on apnea and sleep. *Chest*. 2001;120:162-9.
- 470[®]Fransson AM, Tegelberg A, Leissner L, Wenneberg B, Isacsson G. Effects of a mandibular protruding device on the sleep of patients with obstructive sleep apnea and snoring problems: a 2-year follow-up. *Sleep Breath*. 2003;7:131-41.
- 471[®]Walker-Engstrom ML, Tegelberg A, Wilhelmsson B, Ringqvist I. 4-year follow-up of treatment with dental appliance or uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea: a randomized study. *Chest*. 2002;121:739-46.
- 472[®]Doff MH, Hoekema A, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Huddleston Slater JJ, de Bont LG, et al. Oral appliance versus continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea syndrome: a 2-year follow-up. *Sleep*. 2013;36:1289-96.
- 473[®] Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132:693-9.
- 474[®] Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'Guyen XL, et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2009;34:914-20.
- 475[®]Wilhemson B, Tegelberg A, Walker-Enstrom ML. A prospective randomized study of dental appliance compared with UPPP in the treatment of OSA. *Acta Otolaryngol Scand*. 1999;119:503-9.
- 476[®] Larrosa F, Hernandez L, Morello A, Ballester E, Quinto L, Montserrat JM. Laser assisted uvulopalatoplasty for snoring: does it meet the expectations? *Eur Respir J*. 2004;24:66-70.
- 477[®]Frinkelstein Y, Stein G, Ophir D. Laser - Assisted UPPP for the management of OSA. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:429-38.
- 478[®]Millman RP, Rosemberg LC, Carlisle CC. The efficacy of Oral appliances in the treatment of persistent sleep apnea after UPPP. *Chest*. 1998;113:992-6.
- 479[®]Petit FX, Pépin JL, Bettega G, Sadek H, Raphaël B, Lévy P. Mandibular advancement devices. Rate of contraindications in 100 consecutive obstructive sleep apnea patients. *Am J respir Crit Care Med*. 2002;166:274-8.
- 480[®]Cartwright R, Stefoski D, Caldarelli D, Kravitz H, Knight S, Lloyd S, et al. Toward a treatment logic for sleep apnea: the place of tongue retaining device. *Behav Res Ther* 1988;26:121-6.
- 481[®]Ono T, Lowe AA, Ferguson KA, Pae EK, Fleetham JA. The effect of tongue retaining device on awake genioglossus muscle activity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1996;110:28-35.

- 482[®]Perelló E, Galletti F, Encarnación LF. Antecedentes históricos. En: Quesada P, Perelló E., Lorente J. eds. Roncopatía Crónica. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. Ponencia Oficial al XVII Congreso Nacional de la SEORL. Madrid. Grupo Masson Editorial Garsi. 1998: 15-24.
- 483[®]Esteller E. La cirugía en los roncadors y en las apneas nocturnas por obstrucción de la vía respiratoria alta. *Jano*. Volumen LVII. Número 1304. 4-10 junio 1999. Pags. 71-5.
- 484[®]Verse T, Maurer JT, Pirsig W. Effect of nasal surgery on sleep-related breathing disorders. *Laryngoscope*. 2002;112:64-8.
- 485[®] Chen W, Kushida CA. Nasal obstruction in sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003;36:437-60.
- 486[®]Fujita S, Woodson BT, Clark JL, Wittig R. Laser midline glossectomy as a treatment for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1991;101:805-9
- 487[®]Yonekura A, Kawakatsu K, Suzuki K, Nishimura T. Laser midline glossectomy and lingual tonsillectomy as treatments for sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2003;550:56-8.
- 488[®] Stuck BA, Maurer JT, Hormann K. Tongue Base Reduction with Radiofrequency Tissue Ablation: Preliminary Results after Two Treatment Sessions. *Sleep Breath*. 2000;4:155-62.
- 489[®]Woodson BT, Nelson L, Mickelson S, Huntley T, Sher A. A multi-institutional study of radiofrequency volumetric tissue reduction for OSAS. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:303-11.
- 490[®]Bettega G, Pepin JL, Veale D, Deschaux C, Raphael B, Levy P. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Fifty-one Consecutive Patients Treated by Maxillofacial Surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:641-9.
- 491[®]Vilaseca I, Morello A, Montserrat JM, Santamaria J, Iranzo A. Usefulness of orolopalatopharyngoplasty with genioglossus and hyoid advancement in the treatment of obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:435-40.
- 492[®]Riley R, Powell N., Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: A surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *J. Oral Maxillofac Surg*. 1993;51:742-7.
- 493[®]Netzer N, Stoohls R, Netzer C, Clark K, Strohl K. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
- 494[®]Radloff L. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in general population. *Appl Psychol Meas* 1997;1:385-401.
- 495[®]Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, et al. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 2012;109:897-906.
- 496[®]Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anesth*. 2009;56:819-28.
- 497[®]Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, Zilberman P, Chung F. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2011;112:113-21.

- 498[®] Chung F, Yang Y, Liao P. Predictive Performance of the STOP-Bang Score for Identifying Obstructive Sleep Apnea in Obese Patients. *Oes surg* 2013;23:2050-7.
- 499[®] Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016 Nov 5. pii: S1087-0792(16)30127-7.
- 500[®] Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA.* 1997;277:488-94.
- 501[®] Steyerberg EW. *Clinical prediction models; a practical approach to development, validation, and updating.* New York (NY): Springer; 2009.
- 502[®] Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, Moons KG. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol* 2008;61:1085-94.
- 503[®] Vaccaro AR, Moons KG, Grobbee DE. Clinical epidemiology: an introduction. In: Vaccaro AR, ed. *Orthopedic Knowledge Update: 8.* Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2005:109-18.
- 504[®] Grobbee DE, Hoes AW. *Clinical Epidemiology—Principles, Methods and Applications for Clinical Research.* London: Jones and Bartlett Publishers, 2009.
- 505[®] Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med.* 1985;313:793-9.
- 506[®] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep venous thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:795-8.
- 507[®] Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to the emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med.* 1996;334:1498-504.
- 508[®] Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ* 2009;338:1487-90.
- 509[®] Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338:1317-20.
- 510[®] Martin GP, Mamas MA, Peek N, Buchan I, Sperrin M. Clinical prediction in defined populations: a simulation study investigating when and how to aggregate existing models. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17:1.
- 511[®] Kappen TH, Vergouwe Y, van Klei WA, van Wolfswinkel L, Kalkman CJ, Moons KGM. Adaptation of Clinical Prediction Models for Application in Local Settings. *Med Decis Mak.* 2012;32:E1–E10
- 512[®] Janssen KJ, Donders AR, Harrell FE Jr, Vergouwe Y, Chen Q, Grobbee DE, et al. Missing covariate data in medical research: To impute is better than to ignore. *J Clin Epidemiol* 2010;63:721-7.
- 513[®] Westerhuis ME, Schuit E, Kwee A, Zuithoff NP, Groenwold RH, Van Den Akker ES, et al. Prediction of neonatal metabolic acidosis in women with a singleton term pregnancy in cephalic presentation. *Am J Perinatol* 2012;29:167-74.

- 514[®]Schuit E, Groenwold RHH, Harrell, FE Jr., de Kort LAM, Kwee A, Mol BWJ, et al. Unexpected predictor–outcome associations in clinical prediction research: causes and solutions. *CMAJ*. 2013;185:E499-E505.
- 515[®]Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006;25:127-41.
- 516[®]Cole SR, Chu H, Greenland S. Multiple-imputation for measurement-error correction. *Int J Epidemiol* 2006;35:1074-81.
- 517[®]de Groot JA, Dendukuri N, Janssen KJ, Reitsma JB, Bossuyt PM, Moons KG. Adjusting for differential-verification bias in diagnostic-accuracy studies: a Bayesian approach. *Epidemiology* .2011;22:234-41.
- 518[®] Hernán MA, Hernandez-Diaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology*. 2004;15:615-25.
- 519[®]Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med*. 2005;165:138-45.
- 520[®]Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd ed. Boston, Mass: Little Brown & Co Inc; 1991:179-180.
- 521[®] The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, I: clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992;116:1-5.
- 522[®] The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, II: echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med*. 1992;116:6-12.
- 523[®]Grobman WA, Stamilio DM. Methods of clinical prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:888-94.
- 524[®]Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*1986;15:557-64.
- 525[®]Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg*. 2005;189:219-22.
- 526[®]Bland JM, Altman DG. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ*.2000;320:1468.
- 527[®]Montgomery DC, Peck EA, Vining GG. *Introduction to linear regression analysis*. 5th edn. New York: Wiley, 2012.
- 528[®]Doerfler R. On jargon: the lost art of nomography. *UMAP*.2009;30:457-93.
- 529[®]Siggaard-Andersen O. The acid-base status of the blood. *Scand J Clin Lab Invest*1963;15:1-134.
- 530[®]Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Walz J, Kattan MW, Huland H, et al. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look-up tables and risk-group stratification models for prostate cancer. *BJU Int*. 2007;99:794-800.
- 531[®]Adams ST, Leveson SH. Clinical prediction rules. *BMJ*. 2012;344:d8312.
- 532[®]Neuro AI. Intelligent systems and neural networks. 2007. www.learnartificialneuralnetworks.com/.
- 533[®]Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1225-31.

534[®]Ayer T, Chhatwal J, Alagoz O, Kahn CE Jr, Woods RW, Burnside ES. Informatics in radiology: comparison of logistic regression and artificial neural network models in breast cancer risk estimation. *Radiographics*. 2009;30:13-22.

535[®]Westreich D, Lessler J, Funk MJ. Propensity score estimation: neural networks, support vector machines, decision trees (CART), and meta-classifiers as alternatives to logistic regression. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:826-33.

536[®]Hermundstad AM, Brown KS, Bassett DS, Carlson JM. Learning, memory, and the role of neural network architecture. *PLoS Comput Biol*. 2010;7:e1002063.

537[®]Hong WD, Dong LM, Jiang ZC, Zhu QH, Jin SQ. Prediction of large esophageal varices in cirrhotic patients using classification and regression tree analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:119-24.

538[®]Tsai CL, Clark S, Camargo CA Jr. Risk stratification for hospitalization in acute asthma: the CHOP classification tree. *Am J Emerg Med*2010;28:803-8.

539[®]Austin PC, Tu JV, Lee DS. Logistic regression had superior performance compared with regression trees for predicting in-hospital mortality in patients hospitalized with heart failure. *J Clin Epidemiol*2010;63:1145-55.

540[®]Bellazzi R, Zupan B. Predictive data mining in clinical medicine: current issues and guidelines. *Int J Med Inform*. 2008;77:81-97.

541[®]The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263:2753-9.

542[®]Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer: results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med*. 1990;323:621-6.

543[®]Stiell IG, McKnight RD, Greenberg GH, McDowell I, Nair RC, Wells GA, et al. Implementation of the Ottawa Ankle Rules. *JAMA*. 1994;271:827-32.

544[®]Stiell IG, Greenberg GH, McKnight RD, Nair RC, McDowell I, Worthington JR. A study to develop clinical decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. *Ann Emerg Med*. 1992;21:384-90.

545[®]Stiell IG, Greenberg GH, McKnight RD, Nair RC, McDowell I, Reardon M, et al. Decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries: refinement and prospective validation. *JAMA*. 1993;269:1127-32.

546[®]Feinstein AR. *Clinimetrics*. New Haven, Conn: Yale University Press; 1987

547[®]Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 1981

548[®]Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *BMJ* 2009;338:b604.

549[®]Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b605.

550[®] Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:475-83.

551[®] Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med*. 2000;19:453–73.

552[®] Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med*. 1999;130:515-24.

553[®] Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med*. 2006;144:201-9.

554[®] Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, Debray TPA, Collins GS, Tzoulaki I, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*. 2016;353:i2416.

555[®] Kelly AM, Richards D, Kerr L, Grant J, O'Donovan P, Basire K, et al. Failed validation of a clinical decision rule for the use of radiography in acute ankle injury. *N Z Med J*. 1994;107:294-5.

556[®] Stiell IG, Greenberg GH, McKnight RD, Wells GA. Ottawa ankle rules for radiography of acute ankle injuries. *N Z Med J*. 1995;108:111.

557[®] Janssen KJ, Moons KG, Kalkman CJ, O'Donovan P, Basire K, et al. Updating methods improved the performance of a clinical prediction model in new patients. *J Clin Epidemiol* 2008;61:76-86.

558[®] Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, Eijkemans MJ, Habbema JD. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med* 2004;23:2567–86.

559[®] Debray TPA, Koffijberg H, Nieboer D, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Moons KGM. Meta-analysis and aggregation of multiple published prediction models. *Stat Med*. 2014;33:2341-62.

560[®] Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006;6:38.

561[®] Counsell C, Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:159–70.

562[®] Lyman GH, Burstein HJ, Altman D. Prognostic models: a methodological framework and review of models for breast cancer. In: Lyman GH, Burstein HJ, eds. *Breast Cancer Translational Therapeutic Strategies*. New York: Informa Healthcare, 2007:11-25.

563[®] Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, van der Veen F, et al. Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2009;15:537-52.

564[®] Ettema RG, Peelen LM, Schuurmans MJ, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, van der Veen F, et al. Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: systematic review and validation study. *Circulation* 2010;122:682–9, 7 p following p 689.

565[®] Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2012;41:734–745

566[®] Roques F. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24:882.

567[®]O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2—Isolated Valve Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:S23–S42.

568[®] Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 3—Valve Plus Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg.*2009;88:S43–S62.

569[®]Kotting J, Schiller W, Beckmann A, Schafer E, Dobler K, Hamm C, et al. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2013;43:971-7.

570[®]Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med.* 2005;143:100–7.

571[®]Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P, Marre M, et al. The Framingham and UKPDS risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia* 2010;53:821-31.

572[®]Harrison DA, Rowan KM. Outcome prediction in critical care: the ICNARC model. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:506-12.

573[®]Ivanov J, Tu JV, Naylor CD. Ready-made, recalibrated, or remodeled? Issues in the use of risk indexes for assessing mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 1999;99:2098-104.

574[®]Moons KG. Criteria for scientific evaluation of novel markers: a perspective. *Clin Chem* 2010;56:537-41.

575[®]Janssen KJ, Vergouwe Y, Kalkman CJ, et al. A simple method to adjust clinical prediction models to local circumstances. *Can J Anaesth* 2009;56:194-201.

576[®]Debray TPA, Koffijberg H, Vergouwe Y, Moons KGM, Steyerberg EW. Aggregating published prediction models with individual participant data: a comparison of different approaches. *Stat Med.* 2012;31:2697-2712.

577[®] Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Van Houwelingen JC, Lee KL, Habbema JDF. Prognostic models based on literature and individual patient data in logistic regression analysis. *Stat Med.* 2000;19:141-160.

578[®]Riley RD, Simmonds MC, Look MP. Evidence synthesis combining individual patient data and aggregate data: a systematic review identified current practice and possible methods. *J Clin Epidemiol.* 2007;60:431-9.

579[®]Su TL, Jaki T, Hickey GL, Buchan I, Sperrin M. A review of statistical updating methods for clinical prediction models. *Stat Methods Med Res.* 2016 Jul 26. pii: 0962280215626466.

580[®]Held U, Kessels A, Garcia Aymerich J, Basagaña X, ter Riet G, Moons KGM, et al. Methods for Handling Missing Variables in Risk Prediction Models. *Am J Epidemiol.* 2016;184:545-51.

581[®]McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79-84.

582[▣]Laupacis A. Methodological studies of systematic reviews: is there publication bias? *Arch Intern Med*. 1997;157:357-8.

583[▣]Michie S, Johnston M. Changing clinical behaviour by making guidelines specific. *BMJ*. 2004;328:343–5.

584[▣]Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ*. 2005;330:765.

585[▣]James BC. Making it easy to do it right. *N Engl J Med* 2001;345:991–3.

586[▣]Hurwitz B. How does evidence based guidance influence determinations of medical negligence?. *BMJ*. 2004;329:1024-8.

587[▣]Genuis SJ, Genuis SK. Resisting cookbook medicine.*BMJ*.2004;329:179.

588[▣]Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions.*Med Care*.2001;39:II2-45.

589[▣]Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement.*JAMA*1999;282:1458-65.

590[▣]Grol R. Improving the quality of medical care: building bridges among professional pride, payer profit, and patient satisfaction.*JAMA*. 2001;286:2578-85.

591[▣]Casalino LP. The unintended consequences of measuring quality on the quality of medical care.*N Engl J Med*. 1999;341;1147-50.

592[▣]JamesBC. Making it easy to do it right.*N Engl J Med*.2001;345:991-3.

593[▣]LeeTH.Evaluating decision aids: the next painful step.*J Gen Intern Med*. 1990;5:528-9.

594[▣]Hall LM, Jung RT, Leese GP. Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing. *BMJ*. 2003;326:251–2.

595[▣]Mdege ND, Man MS, Taylor Nee Brown CA, et al. Systematic review of stepped wedge cluster randomized trials shows that design is particularly used to evaluate interventions during routine implementation. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:936–48.

596[▣]Hussey MA, Hughes JP. Design and analysis of stepped wedge cluster randomized trials. *Contemp Clin Trials*. 2007;28:182–91.

597[▣]Brown CA, Lilford RJ. The stepped wedge trial design: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:54.

598[▣]Reilly BM, Evans AT, Schaidler JJ, Das K, Calvin JE, Moran LA, et al. Impact of a clinical decision rule on hospital triage of patients with suspected acute cardiac ischemia in the emergency department.*JAMA*.2002;288:342-50.

599[▣]Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:189–202.

600[▣]Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea?. *Ann Intern Med*. 1991;155:356-9.

- 601[®]Rechtaschaffen A, Kales A, eds. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human sleep. Bethesda, MD: National Institute of Neurologic Disease and Blindness, NIH publication No. 204,168.
- 602[®]Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1992;5:377-81.
- 603[®]Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1228-31.
- 604[®]Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to bootstrap. New York: Chapman & Hall; 1993
- 605[®]Rodsutii J, Hensley M, Thakkinstian A, D'Este C, Attia J. A clinical decision rule to prioritize polysomnography in patients with suspected sleep apnea. *Sleep* 2004;27:694-9.
- 606[®]Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epi.* 2005; 58: 859–862.
- 607[®][Kharbanda AB](#), [Taylor GA](#), [Fishman SJ](#), [Bachur RG](#). A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. [Pediatrics](#). 2005;116:709-16.
- 608[®]Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000.
- 609[®]Ryan S, Crinion SJ, McNicholas WT. Obesity and sleep disordered breathing when to 'bad guys' meet. *QJM.*2014;107:949–54
- 610[®]Akinnusi ME, Saliba R, Porhomayon J, EL-Solh AA. Sleep disorders in morbid obesity. *Eur J Intern Med.*2012;23:219–26
- 611[®]Bironneau V, Goupil F, Ducluzeau PH, Le Vaillant M, Abraham P, Henni S. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:39.
- 612[®]Malik JA, Masoodi SR, Shoib S. Obstructive sleep apnea in Type 2 diabetes and impact of continuous positive airway pressure therapy on glycemic control. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21:106-112.
- 613[®]Carlisle T, Ward NR, Atalla A, Cowie MR, Simonds AK, Morrell MJ. Investigation of the link between fluid shift and airway collapsibility as a mechanism for obstructive sleep apnea in congestive heart failure. *Physiol Rep.* 2017;5. pii: e12956.
- 614[®]Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115–28.
- 615[®]Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305-13.
- 616[®]Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol.* 2013;78(6):874-81.
- 617[®]Sjöström CD, Håkangård AC, Lissner L, Sjöström L. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution risk factor patterns in obese subjects. *Obes Res* 1995;3:9-22.

618[®]Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V, Kapoor P, Gupta A, Vasamsetti S. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev.* 2017;31:79-90.

619[®]Pluddemann A, Wallace E, Bankhead C, Keogh C, Van der Windt D, Lasserson D. Clinical prediction rules in practice: review of clinical guidelines and survey of GPs *Br J Gen Pract.* 2014; DOI: 10.3399/bjgp14X677860