

# **Tesis Doctoral**

**Departamento de FISIOLÓGÍA**

**Título**

**ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN DISPOSITIVO  
INTRAORAL DE AVANCE MANDIBULAR EN PACIENTES  
RONCADORES HABITUALES CON SINDROME DE APNEA-  
HIPOPNEA DE CARÁCTER LEVE-MODERADO**

**Autor**

**RAFAEL CROVETTO MARTINEZ**

**2010**

ISBN: 978-84-694-1040-0

# AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joaquín Duran, alma de las inquietudes creadas en España sobre el síndrome de apnea de sueño, espíritu y motor de este trabajo. Un genio donde los haya.

Al equipo de Somnólogos de Txagorritxu, por su esfuerzo.

Al Dr. Rafael Martínez-Conde, maestro y amigo, de cuya mano generosa he progresado en mi carrera como Odontólogo y Tesinando.

Al Dr. Miguel Crovetto, mi padre y Director de esta Tesis, con todo mi afecto y agradecimiento.

A mi madre, la Dra. Adelina Martínez, por su inestimable ayuda en la preparación de esta Tesis y por su amor maternal.

Al Dr. Juan Miguel Zamacona, por su amistad y magisterio desinteresado.

Al Dr. Juan Manuel Crovetto, mi tío, por su afecto y ayuda profesional.

A mis abuelos, Benedicto y Esperanza, y a mi hermano Gonzalo, por estar ahí.

# INDICE

1. INTRODUCCIÓN	
a. Historia	5
b. Alteraciones respiratorias del sueño	12
c. El sueño	21
i. Que es y para que sirve	21
ii. Etapas del sueño	23
iii. Acontecimientos metabólicos, cardiovasculares y respiratorios en el sueño.	26
iv. Los despertares del sueño (arousal)	28
v. Neuroanatomía y neuroquímica del sueño	28
d. El ronquido	30
e. Apneas e Hipopneas obstructivas. El SAHS	40
i. Presentación del problema	40
ii. Epidemiología del SAHS	45
iii. Etiología del SAHS y síndromes afines	47
iv. Fisiopatología del SAHS	49
v. Clínica del SAHS	59
vi. Polisomnografía	69
vii. Poligrafía respiratoria	71
f. La cefalometría	73
i. Introducción	73
ii. Historia	74
iii. Aplicaciones	76

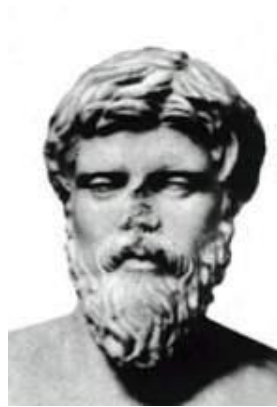
iv. Puntos planos y ángulos	77
v. Cefalometría y SAHS	78
g. Justificación	81
h. Objetivos del estudio	86
i. Objetivo general	86
ii. Objetivos específicos	86
iii. Objetivos secundarios	86
i. Hipótesis del estudio	87
2. MATERIAL Y METODOS	88
a. Ámbito del estudio	88
b. Criterios de inclusión	88
c. Criterios de exclusión	89
d. Cálculo del tamaño de la muestra	90
e. Diseño del estudio	91
f. Prótesis utilizadas en el estudio	93
i. Prótesis de Klearway	93
ii. Prótesis placebo	94
g. Variables analizadas	95
i. Historia clínica y exploración física	95
ii. Datos antropométricos y de tensión arterial	95
iii. Determinaciones clínicas	95
iv. Síntomas relacionados con el SAHS	95
v. Evaluación subjetiva del ronquido	96
vi. Evaluación subjetiva en el sueño y durante el día	96
vii. Polisomnografía convencional (PSG).	97

viii. Poligrafía cardio-respiratoria	98
ix. Cumplimiento horario en el uso de la prótesis.	100
x. Medidas higiénico dietéticas	101
xi. Variables cefalométricas	102
xii. Manejo y almacenamiento de datos	103
h. Definición de éxito y fracaso terapéutico	104
i. Enmascaramiento	105
3. RESULTADOS OBTENIDOS	106
a. Texto de los resultados	106
b. Tablas de los resultados	112
4. DISCUSION	120
5. CONCLUSIONES	144
6. BIBLIOGRAFIA	148

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.a Historia del ronquido y del síndrome de apnea del sueño.

Una de las primeras referencias bibliográficas al ronquido, como una característica del sueño, es literaria y perteneciente al mundo clásico; El escritor griego Plutarco (Figura 1), en sus vidas paralelas, escribe que el emperador romano Marco Silio "Otón" (32-69 d.c.), era un gran roncador.



*Figura 1: Plutarco*

En lengua española se hace referencia al ronquido en la obra de Cervantes (Figura 2) El ingenioso hidalgo don Quijote de la Mancha, haciendo alusión al personaje de Sancho Panza.



*Figura 2: Cervantes*

Así, en el capítulo 20 de la segunda parte de la obra, escribe Cervantes estas palabras que pone en boca de Don Quijote:

*“Apenas la blanca aurora había dado lugar a que el luciente Febo, con el ardor de sus calientes rayos, las líquidas perlas de sus cabellos de oro enjugase, cuando don Quijote, sacudiendo la pereza de sus miembros, se puso en pie y llamó a su escudero Sancho, que aún todavía **roncaba**; lo cual visto por don Quijote, antes que le despertase, le dijo: Oh tú, bienaventurado sobre cuantos viven sobre la haz de la tierra, pues sin tener invidia ni ser envidiado, duermes con sosegado espíritu, ni te persiguen encantadores, ni sobresaltan encantamentos”.*

Esta tendencia a considerar como benigna y saludable la roncopatía alcanza la época romántica



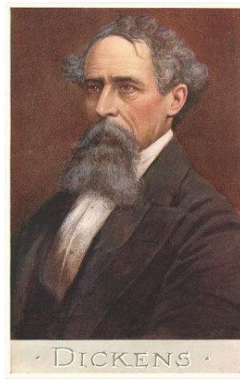
*Figura 3: Becker*

Así Gustavo Adolfo Becker (Figura 3) encuentra, como tantos poetas hicieron, acogedor y amable el ronquido, hasta el punto de ensalzarlo en sus versos como prueba de felicidad y buena vida, como por ejemplo cuando escribe:

*Qué hermoso es cuando hay sueño,  
dormir bien... y **roncar** como un sochantre  
y comer... y engordar... ¡y qué desgracia  
que esto sólo no baste!*

*Rimas y Leyendas (Rima XVIII)*

La existencia del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) se sospechaba desde finales del siglo XIX. Inicialmente el síndrome, incipientemente analizado en sus características y consecuencias, se relacionaba con la obesidad mórbida, hasta el punto de que las primeras referencias a la apnea de sueño se relaciona con el término Pickwick; Esta palabra es en realidad un apellido inglés, y aparece denominando a un personaje en la primera novela de Charles Dickens (Figura 4) cuyo título era “The Posthumous Papers of the Pickwick Club”, más conocida como “The Pickwick Papers”, traducida al español como “Los papeles del club Pickwick”.



*Figura 4: Dickens*

En dicha novela aparece un personaje obeso y roncador, llamado Joe (“fat-boy”) que tiende a quedarse dormido durante el día con una facilidad pasmosa, lo cual es característico del SAHS, y resulta meritorio que Dickens reconociera esa relación clínica.

*“Sleep” said the old gentleman, “he’s always asleep. Goes on errands fast asleep and snores as he waits at table”*

El relación con el término “pickwick” para describir a sujetos obesos, somnolientos y afectos de apneas durante el sueño fue realizada en 1889 por Christopher Heath cuando con otros ponentes discutieron sobre pacientes que



tenían estas, y otras, características en la Royal Medical and Chirurgical Society (1). Un año más tarde, en 1890, fue Silas Weir Mitchell (Figura 5) quien añadió un paso más en el estudio del síndrome, describiendo la parada de tórax y el diafragma durante el sueño, determinando periodos de apnea durante el mismo (2,3).



*Figura 5: Weir Mitchell*

William Osler (Figura 6), a principios del siglo XX describió un síndrome cardio-respiratorio asociado a la obesidad y alteraciones del sueño (4,5). En realidad el propio Osler realizó su descripción basándose en las comunicaciones previas, ya referidas.



*Figura 6: William Osler*

El Dr. Osler era un prestigioso médico de origen Canadiense nacido en Ontario en el año 1849; Fue Jefe de Medicina Clínica y Profesor en la Universidad de Pennsylvania. Posteriormente fue el primer profesor de Medicina de la Universidad Johns Hopkins (1889) y por último fue Profesor en Oxford (1905). Osler, ha dejado su nombre asociado a múltiples signos, enfermedades y síndromes médicos (signo de Osler, nódulos de Osler, Enfermedad de Rendu-Osler, Síndrome de Osler). Osler, conocía sin duda la obra de Dickens. Puede que el interés de los estudios y

análisis que Osler realizó sobre la obesidad, la apnea y la hipersomnía viniera dado por la relación amistad que estableció con el presidente de los Estados Unidos de Norteamérica, William Howard Taft, entre 1909 y 1913. Taft, el obeso presidente norteamericano, padeció un síndrome de apnea de sueño, pero en la época en la que la padeció no existían conocimientos sólidos sobre el síndrome y sus consecuencias. Osler y Taft tuvieron amistad, entre 1902 y 1919, año en que murió Osler. Durante 1904 y 1905 tuvieron ocasión de verse con frecuencia e incluso asistir a cenas sociales juntos, lo que le permitió a Osler conocer la magnitud de los problemas que Taft tenía, derivadas de su hipersomnía diurna.

Más modernamente, Burwell en 1956 <sup>(6)</sup> usa de nuevo el término "Pickwick" para hacer referencia a la patología apneica de sueño y sus consecuencias fisiopatológicas. En 1965, Gastaut y cols <sup>(7)</sup> realizan estudios poligráficos de sueño, monitorizando la respiración, y demuestran la existencia de apneas en pacientes obesos, volviendo a enfatizar la tipología Pickwick. En ese mismo año, se publican varios trabajos que relacionan la apnea de sueño con hipoventilación crónica y patología cardiopulmonar <sup>(8,9)</sup>.

En 1972 Sadoul y cols <sup>(10)</sup> van un paso más allá, al determinar, durante un importante simposium, que algunos pacientes que no tienen tipología obesa, tipo Pickwick, presentaban apneas obstructivas de sueño idénticas a las descritas en los obesos. El grupo de autores liderados por Lugaresi, en la década de los 70, avanzan en el conocimiento de la secuencia roncopatía-hipersomnía diurna al sugerir que el ronquido y la hipersomnía con apneas de sueño son los dos extremos de un evento fisiopatológico caracterizado por el estrechamiento de la vía aérea superior durante el sueño. Estos autores acuñaron el término

“enfermedad del ronquido crónico” (11,12).

En 1973, Guilleminault (Figura 7) y cols sugieren una relación entre la apnea de sueño y la “muerte súbita del lactante” (13). Durante los años siguientes, Guilleminault solo, o con distintos colaboradores, estudia la apnea durante el sueño ampliando las bases del conocimiento de la misma (14) y completando el análisis de sus consecuencias vasculares (15,16,17). Complementariamente, este autor inició el estudio de la apnea de sueño nocturna en el niño, identificándola con precisión (18).



*Figura 7: Guilleminault*

La relación entre somnolencia diurna y roncopatía, y más modernamente con la apnea de sueño, fue también abordada con precisión por Guilleminault y Dement en 1977 (19). En 1978 el grupo de Guilleminault inició estudios electromiográficos y endoscópicos fibro-ópticos en los pacientes con apnea obstructiva de sueño, en un intento de identificar las causas íntimas de la misma (20).

En 1980 se abordó la relación de la actividad muscular diafragmática y las fuerzas dilatadoras de vías aéreas superiores durante el sueño, acercándose al control neural de la patencia de la vía aérea superior en las distintas fases del sueño (21,22).

En 1982, en USA, en un estudio cooperativo de distintos centros americanos, se estandarizaron aspectos relevantes que relacionaban polisomnografía y despertares durante el sueño, que denominaron “arousal”, caracterizados por microdespertares electroencefalográficos (23).

Sullivan y cols, en 1981(24,25) propusieron un tratamiento no cruento para tratar la apnea de sueño y sus consecuencias, aplicando una mascarilla de presión continua positiva sobre las narinas (CPAP), que hoy, casi 30 años después, sigue siendo la base del tratamiento del paciente con apnea obstructiva de sueño.

Ese mismo año, 1981, Fujita y cols (26) propusieron un tratamiento quirúrgico revolucionario, denominada palatofaringoplastia, consistente en extirpar la región palatofaríngea presuntamente implicada en la apnea de sueño obstructiva, a fin de solventar el síndrome obstructivo, siendo esta la primera alternativa terapéutica quirúrgica faríngea propuesta en el sujeto adulto que superaba a la traqueotomía inicialmente propuesta como tratamiento de la enfermedad.

En 1983, se abordó la búsqueda de relaciones entre el SAHS y la anatomía radiológica evaluada por cefalometría, siendo esta la primera referencia a los estudios de imagen en el SAHS (27).

A finales de la década de los 80 y principios de los 90 del siglo pasado comenzaron a publicarse tratamientos intraorales específicos para tratar el SAHS, como los retenedores de lengua (28) y los protrusores de mandíbula (29), que posteriormente se han mejorado y sofisticado hasta hacerse una razonable alternativa terapéutica en el tratamiento del ronquido y del SAHS leve y moderado (30,31) e incluso en sujetos con SAHS severo que no toleran la CPAP (32).

Desde la identificación de las enfermedades del sueño han sido muchas las especialidades implicadas, con mayor o menor protagonismo, en el diagnóstico y tratamiento de las mismas; Así, se han aportado esfuerzos desde la Neurofisiología, la Neurología, la Odontología, la Cirugía Máxilofacial, la Otorrinolaringología, la Medicina Interna Respiratoria, y otras. La Medicina del sueño esta adquiriendo una creciente importancia hasta el punto de que hoy en día, en Europa, se esta proponiendo una formación concreta que faculte a los médicos Europeos para trabajar en este campo concreto; Complementariamente se están gestando una suerte de especialidades nuevas, en la que tendrían cabida tres niveles de competencia e implicación en el abordaje de esta patología (33).

### **1.b Alteraciones respiratorias del sueño**

Se conocen ochenta alteraciones distintas del sueño. De todas ellas un subgrupo importante lo constituyen las alteraciones respiratorias del sueño (ARS), en inglés Sleep-Disorders Breathing (SDB) (34). Las ARS representan una de las patologías más multidisciplinarias que existen hoy en día en la Medicina, ya que son muchos los especialistas interesados en su estudio, diagnóstico y tratamiento: Neurofisiólogos, Pediatras, Respiratorios, Internistas, Fisiólogos, Odontólogos, Cirujanos Maxilo-Faciales, etc.

Dentro de las ARS se incluyen las formas no obstructivas y las obstructivas, siendo generalmente las ARS no obstructivas de origen neurológico. Las ARS obstructivas constituyen un grupo de alteraciones que comprenden un amplio espectro de patologías que incluyen, de menor a mayor gravedad, el ronquido simple, el síndrome de resistencia aumentada de vías aérea superiores (SRAVAS) y el

síndrome de apnea-hipopnea obstructiva de sueño (SAHS); Estos cuadros obstructivos tienen una base fisiopatológica común y varían en su gravedad (35).

El ronquido simple, por definición, es aquel que no tiene consecuencias sobre el estado de vigilia, no asociándose a fatiga ni hipersomnia diurna, y por tanto no hay alteración de la salud del paciente que lo padece, aunque constituye un problema social a veces notable, aunque esta definición podría ser algo simplista como más adelante se expondrá.

En el extremo contrario esta la SAHS en el que el equilibrio establecido entre las fuerzas que tienden a ocluir la faringe durante el sueño y las fuerzas murales que se oponen a su colapso se rompe a favor de los factores oclusivos, llevando al paciente a periodos de reducción severa de la ventilación (hipopneas) y/o al cese completo de la ventilación (apneas); esa alteración ventilatoria determina una desaturación de oxígeno sanguíneo y dispara mecanismos de emergencia vitales que dan al traste con el sueño fisiológico del sujeto, provocando en muchas ocasiones despertares electroencefalográficos (en inglés: "arousals) y causando alteraciones hemodinámicas. La alteración de estas funciones determina consecuencias en diversas esferas funcionales, que se manifiestan con varios de los siguientes síntomas: ronquido (94%), hipersomnia diurna (78%), disminución de la capacidad intelectual (58%), cambios en el carácter (48%), impotencia en el varón (48%), cefaleas matutinas (36%) y en los niños enuresis nocturna (30%) (36). El SAHS está asociado a efectos adversos notables como la hipertensión (37), el infarto de miocardio (38), los accidentes cerebrovasculares (39) e incluso los accidentes de tráfico causados por la somnolencia diurna (40). La severidad de un SAHS viene dada por el índice de apnea-hipopnea (IAH), que es el número de

apneas más el de hipopneas por hora de sueño; no obstante, la valoración diagnóstica de IAH no es uniforme a lo largo de la vida ya que un IAH > 3 es diagnóstico de SAHS en un niño pero en los adultos. Efectivamente, en estos no hay un consenso uniforme sobre el número de eventos/hora de apnea-hipopnea (IAH) necesarios para hacer un diagnóstico de SAHS. Algunas cifras, no obstante, son claves en la evolución del IAH porque hay datos que apuntan a que los sujetos adultos con IAH > 20 tienen incrementado su riesgo de morir <sup>(41)</sup>; en base a ello, y a otros criterios, Hörmann y Verse <sup>(42)</sup> realizan una la siguiente clasificación:

- SAHS leve                    10 < IAH < 20
- SAHS moderado            20 < IAH < 40
- SAHS severo                40 > IAH

Estos valores son válidos para sujetos adultos a partir de 30 años pero no para sujetos de 70 años por ejemplo, porque un hombre mayor de esa edad que presenta un IAH de 15 no necesariamente tiene síntomas diurnos y no necesariamente debe ser tratado en todos los casos. Sin embargo, otros autores, como más tarde se expondrá, determinan cifras límites distintas en el IAH para distinguir entre SAHS leve, moderado y severo, en el adulto.

En el caso de la SRAVAS el balance de fuerzas oclusivas versus dilatadoras en la vía aérea superior se establece de tal forma que se mantiene una ventilación pero a costa de un esfuerzo respiratorio extra, con el correspondiente coste metabólico; si este esfuerzo se mantiene durante un determinado periodo llega un punto en que el sujeto sufre alteración del sueño fisiológico y presenta despertares por similares mecanismos a los acontecidos en el SAHS; el resultado es que el sueño del sujeto

está desestructurado sin que se evidencien apneas pero el paciente sufre las consecuencias en forma de hipersomnia diurna (43). Cuando además de aumento de resistencia respiratoria y disminución del flujo hay desaturación de oxígeno en sangre y aumento del anhídrido carbónico, la SRAVAS se convierte en un síndrome de hipoventilación obstructiva. Una limitación diagnóstica de estos procesos es que no hay apneas o hipopneas notables así que el IAH no es útil para clasificarlas y cuantificarlas. Puede suceder también que un sujeto tenga un IAH bajo, con lo que no cumple criterios de SAHS, pero presenta SRAVAS y sus perniciosas consecuencias.

La severidad de las alteraciones respiratorias del sueño es determinante a la hora de establecer una estrategia terapéutica adecuada. Con pequeñas variaciones, el diagnóstico y los tratamientos propuestos para abordarlas son los mismos desde hace 25 años (44).

En el caso del ronquido simple el tratamiento debe ir encaminado a reducir el ronquido hasta límites socialmente aceptables, pero sea cual fuere la decisión terapéutica tomada debe considerar tres aspectos:

1. Tratar solamente al paciente que lo demande
2. No causar daño
3. Seleccionar un tratamiento que permita en el futuro aplicar una “mascarilla de presión continua positiva” (CEPAP), ya que algunos pacientes que empiezan siendo roncadores simples terminan padeciendo una SAHS (45).



Estas consideraciones tienen importancia ya que no deben tomarse riesgos innecesarios para tratar la roncopatía simple porque no se trata de una enfermedad y no es aceptable recurrir a medidas peligrosas para abordar ese problema social. Así, la práctica de la palatofaringoplastia puede provocar cambios faríngeos que hagan inaplicable la CEPAP, en caso de que el paciente evolucione de roncador a SHAOS (46).

En los casos de SAHS, SRAVAS e hipoventilación obstructiva, el tratamiento persigue eliminar apneas-hipopneas (si las hubiera), hipoventilación, desaturación de oxígeno, despertares, ronquido, y otros síntomas, signos y riesgos asociados a la existencia de estos procesos. Además, el tratamiento seleccionado debe tender a aliviar estos problemas en cualquier posición postural de sueño y en todos los estadios del mismo. En estos casos, considerando los riesgos inherentes a la existencia de estas graves alteraciones respiratorias obstructivas del sueño, es lícito recurrir a estrategias terapéuticas que tomen riesgos quirúrgicos, si procede. De hecho, los diagnósticos concomitantes, como cardiopatía isquémica, hipertensión y accidentes cerebrovasculares, son un serio motivo para tratar a los pacientes de forma invasiva.

Hay múltiples tratamientos para abordar las alteraciones respiratorias obstructivas del sueño que se pueden dividir en tres grandes grupos: Tratamientos conservadores, tratamientos con aparatos y tratamientos quirúrgicos.

Los métodos conservadores incluyen control del peso, optimización de higiene de sueño, control postural durante el sueño y tratamientos médicos. El tratamiento de la obesidad, que es el más importante factor de riesgo del SAHS, mejora significativamente muchos parámetros patológicos a corto plazo, aunque a largo

plazo los resultados en el mantenimiento del peso no son igualmente buenos (47). En cuanto a la higiene del sueño es preciso recomendar al paciente que no consuma alcohol ni tabaco y que evite los sedantes para ir a la cama, además de observar un ritmo regular en tiempos para ir a dormir. Algunos pacientes tienen manifestaciones clínicas solamente cuando duermen en decúbito supino, pero los síntomas y signos se alivian o desaparecen si lo evitan, como sucede por ejemplo en más de la mitad de los pacientes con SAHS leve o moderado. Por ello se han creado sistemas externos que previenen el decúbito supino al hacerlo físicamente imposible (48). Sirva como ejemplo el más sencillo de todos ellos, que consiste en coser una pelota de tenis en la espalda del pijama del paciente, que evitará así el decubito supino para obviarse la incomodidad.

En cuanto al tratamiento médico del SAHS y síndromes afines, es útil a veces aliviar el reflujo gastroesofágico y gastrofaríngeo asociado a veces a estas, ya que se puede producir un alivio de síntomas propios de las mismas cuando se emplean inhibidores de la bomba de protones como medicación (49). Se han probado muchos fármacos, más de 40, para tratar de prevenir o aliviar las alteraciones respiratorias obstructivas del sueño, pero los resultados de su uso son desalentadores; así se han utilizado alcaloides, analépticos, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, progesterona, e incluso se ha usado oxígeno, pero sin certeza ni prueba de su eficacia (50).

Dentro del tratamiento con aparatos se encuentra el principal y más eficaz de los tratamientos para la SAHS, que es un equipo que suministra una presión continua positiva en la vía aérea superior (CPAP), que causa sobre la misma el efecto de una “férula aérea” que impide el colapso y con ello evita la hipoventilación, la apnea y

el ronquido; el aparato fue introducido en 1981, por Sullivan y cols, que fueron perfeccionando en los 80 (24,51) y posteriormente han mejorado otros autores para permitir mayor compliancia de los pacientes, permitiendo variaciones de presión en el ciclo respiratorio e incluso autoadaptaciones a la respiración espontánea del sujeto en las distintas fases del sueño (Bi-PAP, Auto-CEPAP) (52,53,54). La CEPAP es, junto con la traqueotomía, el tratamiento más eficaz para tratar la SAHS y la síndromes afines, alcanzándose resultados de eficacia del 98%, por lo que se considera el tratamiento de elección en estas alteraciones (32,42); lamentablemente el uso a largo plazo de la CEPAP, en cualquiera de sus versiones, se reduce notablemente, especialmente entre la población más joven (54,55,56). Dentro de la aparatología propuesta para tratar la SAHS están los electroestimuladores transcutáneos y transmucosos, que funcionan a base de estímulos eléctricos sobre el músculo geniogloso, nervio hipogloso u otros, elevando su nivel de actividad neuromuscular locoregional durante el sueño, manteniendo un tono que persigue evitar la roncopatía y el SAHS, al incrementar la eficacia de las fuerzas murales que se oponen al colapso (57); no obstante es preciso señalar que estos tratamientos no han sido empleados a largo plazo y que podrían ser más eficaces en el tratamiento del ronquido simple que en el del SAHS (58,59).

El tercer “aparato” para tratar el SAHS es el aparato intraoral, del que hay, básicamente tres tipos: El avanzador mandibular (avanzador), el retenedor de lengua (retenedores) y elevadores de paladar blando (elevadores) que generalmente está combinado con extensores linguales. Los últimos años han conocido un avance importante en el diseño y uso de los avanzadores, ya que con ellos se alcanzan cifras de eficacia que oscilan entre el 50% y el 70 % en el tratamiento del ronquido simple y del SAHS leve a moderado (31,60,61,62); hay una

cierta controversia sobre la eficacia de los avanzadores vs los retenedores, pero los datos acumulados apuntan a una mayor eficacia y tolerancia con los avanzadores (63). Algunos autores, muy recientemente, han propuesto combinar el uso de avanzadores con la electroestimulación de la musculatura genioglosa, y aunque los resultados parecen esperanzadores, dada la sinergia de los mismos, se carece de experiencia a largo plazo sobre las ventajas del procedimiento combinado (64).

Respecto al tratamiento quirúrgico hay dos máximas que deben ser observadas: En las formas de ronquido simple debieran contemplarse solo formas mínimamente invasivas de cirugía, y en las formas severas de SAHS con IAH superior a 30 deben ser evitadas y recurrirse a tratamiento con CPAP, aunque en este terreno debe considerarse que un paciente que no tolera la CPAP o los aparatos intraorales podría ser “repescado” para la cirugía (65).

La cirugía propuesta para tratar el SAHS y síndromes afines incluye procedimientos sobre amígdalas y vegetaciones, que es el tratamiento de elección en SAHS de niños. En los adultos se han propuesto cirugías sobre el paladar blando (radiofrecuencia palatina, resección palatina, resección faringopalatina), sobre la base de la lengua (radiofrecuencia, resección), sobre el maxilar inferior, distracción osteogénica, traqueotomía, cirugía nasal y cirugía bariátrica, como fundamentales. Uno de los problemas fundamentales a la hora de indicar una acción quirúrgica para tratar a los pacientes con SAHS es que no está resuelto el problema de la localización concreta de la obstrucción en todos los casos. Algunos autores han propuesto un riguroso topodiagnóstico para indicar una cirugía concreta adaptada regionalmente al sitio donde se produce el colapso respiratorio, pero lo cierto es que ningún procedimiento diagnóstico ha resultado

infallible para identificar el sitio de obstrucción, lo cual supone un condicionante para indicar la cirugía específicamente adaptada al problema, limitando la garantía de éxito (42). Fujita (66) clasificó en tres grupos a los pacientes que presentaban apnea de sueño obstructiva, de acuerdo a las localizaciones anatómicas donde se produciría la obstrucción respiratoria durante el sueño; así denomino pacientes del Grupo I a aquellos que presentaban la obstrucción respiratoria en el paladar blando, grupo II a los que presentaban obstrucción solitaria en la base de la lengua, y grupo III a los que presentaban obstrucción en ambas localizaciones, pero esta clasificación ha sido cuestionada ya que solo la mitad de los pacientes del grupo I operados de palatofaringoplastia se curan de su apnea de sueño. Esta estrategia de actuación ha sido bastante cuestionada (42).

Hay escasa evidencia de que la cirugía nasal elimine la roncopatía o solucione el SAHS por lo que su aplicación debiera restringirse a facilitar la ventilación nasal cuando el paciente esta sometido a tratamiento con CPAP y una obstrucción nasal dificulta o agrava los problemas propios de su aplicación sobre la nariz (67).

En la Figura 8 se fundamenta la elección de la cirugía, aunque se requiere una adaptación de la elección terapéutica a cada paciente concreto.

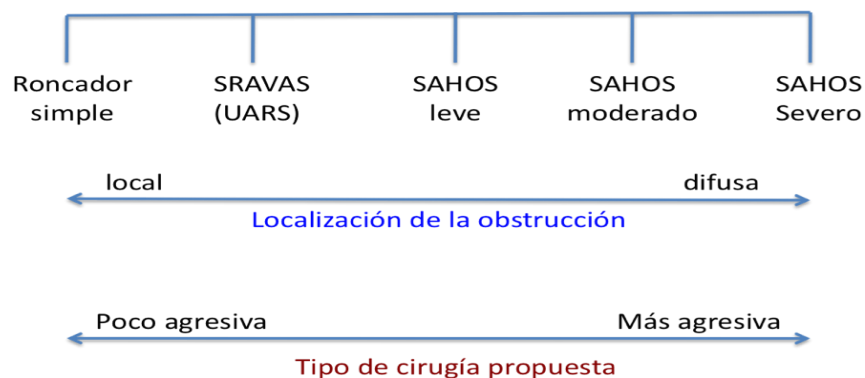


Figura 8. Relación entre grado de compromiso y cirugía propuesta

## **1.c El sueño**

### **1.c.i ¿Qué es? ¿para qué sirve?**

El sueño es un estado de inconsciencia del individuo del que puede salir ante estímulos sensoriales o de otro tipo, lo que en opinión de Guyton le diferencia del coma en el cual el estado de inconsciencia no puede ser revertido por esos estímulos (68). El sueño es una función fisiológica vital, rítmica, responsable de armonizar múltiples funciones biológicas, endocrinas y metabólicas. Son características del sueño la disminución de la motricidad de la musculatura esquelética y una variada actividad electroencefalográfica cíclica.

El sueño es un estado voluntario ya que aunque el sujeto tenga ganas de dormir puede inhibir ese deseo. El sueño se presenta de forma periódica, alternándose con la vigilia en un ritmo circadiano. El sueño, no obstante, no es un estado homogéneo ya que tiene distintos periodos, diferentes en profundidad y con características electroencefalográficas propias y actividades biológicas particulares, lo que lo define como un estado dinámico. Durante su desarrollo se activan e inhiben distintas zonas cerebrales.

La alternancia biológica vigilia-sueño, en un ciclo circadiano, acompaña al sujeto toda su vida, aunque varíe a lo largo de la misma en proporción y características. Así, el sueño de un bebé y el de un anciano tienen grandes diferencias. El ritmo circadiano de los mamíferos en general, y del hombre en particular, depende en buena medida de una base genética (69,70), aunque existen otros factores influyentes en dicho ritmo.

El sueño forma parte fundamental de la vida del hombre, de tal forma que la salud física y mental del sujeto depende de la calidad y cantidad del mismo. Podría decirse, sin error, que la calidad de la vigilia depende del sueño pero sería decir poco ya que el sueño está implicado en la salud física y psíquica del individuo, en esferas múltiples. Las consecuencias de las alteraciones del sueño, cuales fueran, afectan a toda la vida del individuo, dormido o despierto.

Las funciones del sueño son múltiples y no siempre conocidas en todos sus extremos. Así, el sueño se relaciona con el desarrollo del sistema nervioso central y con la homeostasis del mismo y en especial con las funciones corticales tales como la memoria o el aprendizaje, facilitando las interacciones neurológicas precisas a tales fines (71,72,73,74,75); El equilibrio psíquico del hombre también depende, en alguna medida, de la calidad del sueño, de forma que las alteraciones del mismo facilitan los desequilibrios en esa esfera (75,76,77) llegando a especularse incluso sobre el papel de las alteraciones del sueño en el origen de enfermedades neurodegenerativas (78).

El sueño tiene una influencia notable sobre la esfera neuroendocrina ya que algunas hormonas parecen liberarse especialmente en determinadas fases del mismo, y en todo caso con un determinado ritmo circadiano (79,80,81,82,83,84). El sueño tiene también influencia en la salud inmunitaria del sujeto, lo que podría afectar incluso a la función de la vigilancia tumoral, de forma que se ha demostrado una asociación entre la incidencia aumentada de determinados tipos de cáncer y alteración del ritmo circadiano sueño-vigilia (85,86,87).

También se ha relacionado al sueño con la regulación de la homeostasis

cardiovascular y metabólica ya que las alteraciones del mismo se asocian con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (88,89,90).

Finalmente, y desde el punto de vista epidemiológico, se ha determinado que la mortalidad aumenta en los sujetos con alteraciones del sueño en comparación con las personas que tienen un sueño normal (91,92), lo que da una idea muy concreta de la importancia del sueño saludable.

En resumen, gran parte de la homeostasis orgánica, sino toda, esta influida por el ritmo circadiano en general y el sueño en particular, existiendo evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales, al respecto.

### **1.c.ii Etapas del sueño**

De acuerdo a los indicadores del sueño obtenidos mediante polisomnografía, que incluyen, entre otros parámetros, la recogida de la actividad bioeléctrica cerebral y muscular, el sueño es dinámico y cambiante, cíclico, y en él se reconocen en un primer análisis dos tipos de sueño: el sueño no REM (NoREM) en el que las ondas electroencefalográficas son lentas y no hay movimientos rápidos de los ojos, y el sueño REM (rapid eye movement) caracterizado por que hay movimientos rápidos de los ojos, y un trazado electroencefalográfico similar al que aparece durante la vigilia. En el sueño NoREM se distinguen a su vez varias etapas:

- Etapa I. El sujeto entra en esta etapa desde la vigilia y se caracteriza por un adormecimiento que conlleva la desaparición del ritmo electroencefalográfico del estado de vigilia (ritmo alfa). Durante esta etapa el sujeto conserva el tono muscular y no hay movimientos oculares rápidos,



sino lentos. Su duración es breve y ocupa el 2-5% del tiempo de sueño pero esta etapa sufre cambios a lo largo de la vida de forma que se triplica en tiempo entre los tres y los 80 años, aunque no sobrepasa el 10% del tiempo de sueño <sup>(93)</sup>.

- Etapas II y III, llamadas de sueño ligero. En el EEG hay una disminución más marcada del ritmo electroencefalográfico, con aparición de complejos K y de usos de sueño. Se mantiene el tono muscular pero desaparecen los movimientos musculares. La etapa II supone, aproximadamente, la mitad del tiempo del sueño.
- Etapa IV, denominada también etapa de sueño profundo. Se considera que es la fase del sueño más reparadora. Algunos autores tienden a unir funcionalmente las etapas III-IV, agrupándolas bajo la denominación de fase delta, diferenciando las etapas III y IV de acuerdo al aumento proporcional de estas ondas electroencefalográficas delta (dos ciclos por segundo o menos) <sup>(93)</sup>. El tono muscular puede estar disminuido o se mantiene. El sujeto cambia de posturas y se mueve en la cama. Esta fase dura el 25% del tiempo de sueño.

En su conjunto el sueño noREM supone el 75-80% del tiempo dedicado al sueño. Por su parte el sueño REM se caracteriza porque el trazado electroencefalográfico se asemeja al que se recoge en estado de vigilia, por lo que también se le conoce con el nombre de sueño paradójico. Ocupa el 25% del tiempo dedicado al sueño el adulto, pero en el neonato su proporción alcanza el 50%. Sus características generales se conocen desde mediados del siglo pasado <sup>(94)</sup>. Durante el sueño REM hay periodos en los que el sujeto dormido mueve rápidamente sus ojos y, de otro

lado, también conserva la movilidad diafragmática, lo que le permite respirar. Sin embargo, el resto de la musculatura corporal está prácticamente atónica.

El sueño se inicia por la etapa I, seguida de la II y el resto de las etapas NoREM, y una vez consumido un tiempo en la etapa IV el sujeto vuelve a la etapa II para reiniciar el mismo ciclo o bien para pasar de la etapa II al sueño REM, aunque esta secuencia no sea siempre exacta. Lo que si hay, en todo caso, es una alternancia sucesiva entre el sueño REM y el NoREM, en un total de 4 o 5 veces por noche. El despertar del sujeto es más fácil desde el sueño REM que del NoREM. Las ensoñaciones son más frecuentes durante el sueño REM que durante el NREM, pero en todo caso son más fáciles de recordar las habidas durante el sueño REM.

Durante las fases profundas del sueño hay periodos en los que la sensibilidad sensorial esta disminuida lo que hace al sujeto dormido renuente a despertarse, y sin embargo hay fenómenos no bien explicados como el hecho de que una madre no se despierte frente determinados sonidos pero si a los del llanto de su hijo, o que un sujeto pueda despertarse a determinada hora de la noche si marca su deseo de hacerlo antes de dormirse, lo que precisa para ser explicado la existencia de algunos sistemas de inhibiciones que aun desconocemos <sup>(95)</sup>.

Algunos medicamentos alteran la arquitectura del sueño, de manera que las benzodiazepinas suprimen o acortan las etapas III y IV y los medicamentos antidepresivos reducen el tiempo de sueño REM.

### **1.c.iii Acontecimientos metabólicos, cardiovasculares y respiratorios en el sueño.**

Al margen de las diferencias sobre las características electrocardiográficas y de la singular actividad muscular de las distintas partes del sueño, existen algunas particularidades fisiológicas que acompañan al hombre mientras duerme. Así, el metabolismo y la temperatura cerebral se reducen durante el sueño NoREM y sin embargo pueden aumentar durante el sueño REM, incluso por encima de las propias de la vigilia, relacionándose estos hechos con una activación cortical incrementada (68).

Desde el punto de vista respiratorio hay una variación en la frecuencia, regularidad y esfuerzo respiratorio que varía con las fases del sueño (68,96). Durante la fase NoREM la respiración es pausada y profunda, mientras en la fase REM se hace más irregular, superficial y más rápida. Si se compara el sueño con la vigilia se observa una declinación de la ventilación pulmonar y aunque es cierto que el gasto metabólico es menor durante el sueño, lo cierto es que el acúmulo de CO<sub>2</sub> y la caída de la presión y saturación de oxígeno en sangre no se corresponden con las diferencias metabólicas entre ambos estados, sueño-vigilia (97).

Los mecanismos que producen una declinación de la ventilación durante el sueño, particularmente en el sueño REM, podrían ser secundarios a la disminución de la actividad motora durante esa fase del sueño. La alteración de la gasometría causa, a partir de ciertos límites, una desestructuración del sueño, induciendo una salida del sueño (despertar o arousal), lo que conlleva un incremento de su actividad muscular, un aumento de las excursiones respiratorias y una recuperación de su normal gasometría (98). En sujetos normales con buena ventilación basal, la caída

de la presión de oxígeno ( $PaO_2$ ) que tiene lugar durante el sueño no tiene notables repercusiones sobre la saturación de oxígeno ( $SaO_2$ ) ya que las variaciones de esta última tienen lugar en la parte plana de la curva de disociación de oxihemoglobina. Por el contrario, en sujetos con alteración basal en dicha curva (por enfermedad o por altitud excesiva), las repercusiones serán importantes, al afectar a la parte de la curva en rápido ascenso (Figura 9).

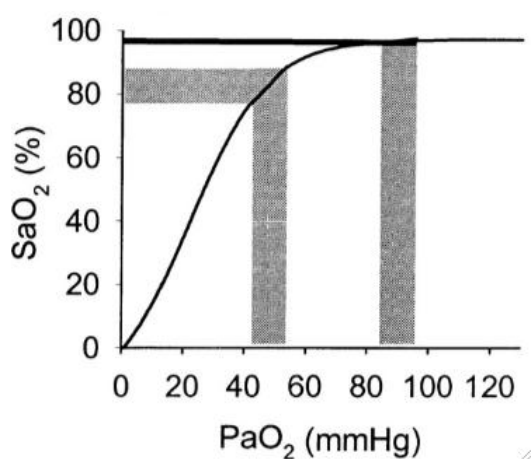


Figura 9: (Tomada de Tompson y cols) (98)

En cuanto a la frecuencia cardíaca es característico del sueño NoREM que se ralentice, al tiempo que disminuye levemente la tensión arterial (10% al 30%) (68). Esta bradicardia e hipotensión se hace más pronunciada a medida que progresa el sueño, entre las etapas I y IV del sueño NoREM; Durante el sueño REM hay amplias variaciones en la tensión arterial, revirtiéndose la hipotensión propia del sueño de ondas lentas, alcanzándose la presión arterial de la vigilia (99). La actividad simpática propia de la vigilia se reduce en más de la mitad durante la etapa IV NoREM, y recupera la actividad normal durante el sueño REM, lo que sugiere una relación directa entre los cambios cardiovasculares del sueño y la actividad simpática. De otro lado, la asociación de la respuesta respiratoria y cardíaca se

basan en un muy probable acoplamiento funcional de las mismas, regulada neurológicamente (100).

#### **1.c.iv Los microdespertares del sueño (arousal)**

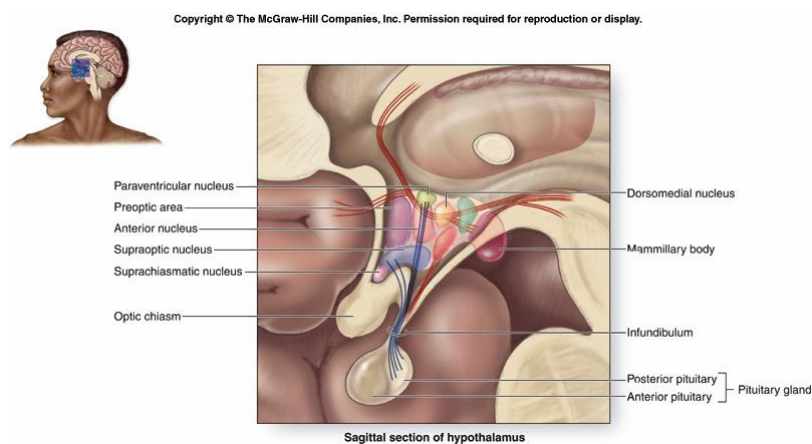
Se trata de despertares electroencefalográficos, de los que el sujeto no es consciente, que interrumpen el sueño durante un tiempo limitado, y que se conocen universalmente con el nombre de arousal. Los arousal pueden asociarse a apneas e hiponeas. No obstante, la literatura anglosajona añade que existen unos episodios, denominados “respiratory effort-related arousals” (REARAs) caracterizados por esfuerzo respiratorio aumentado de duración igual o superior a 10 segundos, que no cumplen criterios de apnea ni de hipopnea, capaces de inducir arousal (101).

Las características electroencefalográficas de los arousals son variables según la fase del sueño en la que se produzcan; Así, los arousal producidos en las fases I y II del sueño NoREM consisten en la aparición de un ritmo alfa precedidos o no de complejos K. Los arousal de las fases III y IV se caracterizan porque se suceden ondas delta seguidas de agujas del sueño y complejos K. Los arousal del sueño REM se caracterizan por que en el trazado aparece una actividad lenta, tipo alfa, o una desincronización del trazado (102).

#### **1.c.v Neuroanatomía y neuroquímica del sueño**

El sueño es un estado dinámico durante el cual hay activación de unas regiones neuronales e inhibición de otras, acciones que están neuroquímicamente mediadas. La vigilia normal esta asociada con la activación de varios sistemas activos de despertar. Se trata de neuronas aminérgicas (noradrenalina, dopamina, serotonina) situadas en el tronco del encéfalo e hipotálamo posterior, neuronas

colinérgicas del tronco y de la región prefrontal, y neuronas con actividad hipocretina del hipotálamo lateral. Colectivamente estos sistemas actúan sobre diencéfalo y neocortex, lo que determina la aparición de patrones electroencefalográficos propios de la vigilia. La descarga de estos sistemas de despertar declina rápidamente al inicio del sueño, lo que significa que la transición de vigilia a sueño entraña una inhibición de los mismos. Una fuente neurológica importante de esta inhibición se localiza en la región preóptica del hipotálamo, presentando fuerte activación durante el sueño, y una actividad inversa durante los despertares. La mayoría de las neuronas de esa región preóptica sintetizan GABA. Las evidencias anatómicas y funcionales soportan la hipótesis de que las neuronas gabaminérgicas de los núcleo preóptico medial y ventrolateral ejercen un control inhibitorio sobre los sistemas monoaminérgicos e hipocretínicos durante el sueño. Es más, los conocimientos actuales indican que los núcleos hipotálamicos preóptico medial y ventrolateral son objetivos de factores endógenos del sueño, como la adenosina y la hormona liberadora de la hormona de crecimiento. Estudios recientes sugieren que las neuronas del área preóptica tienen un papel hemostático en la regulación del sueño REM y NoREM (103).



En: [http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/bio201\\_mckinley/f15-17\\_hypothalamus\\_c.jpg](http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/bio201_mckinley/f15-17_hypothalamus_c.jpg)

*Figura 10. Algunas de las regiones hipotalámicas implicadas en el sueño*

Además de las citadas, hay otras estructuras cerebrales relacionadas con la función del sueño (104,105). Podría decirse que existen unos relojes biológicos situados en el sistema nervioso central que controlan el ciclo sueño-vigilia, destacando el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; Las eferencias del núcleo supraquiasmático son bilaterales y profusas (106,107,108). Otros factores reguladores son los impulsos retinianos, el PH de la sangre o la glicemia.

### **1.d El ronquido**

El diccionario de la Real Academia de la lengua española define el ronquido como un ruido bronco realizado cuando se duerme. En realidad, el ronquido es un ruido respiratorio rudo que aparece en la inspiración e incluso puede manifestarse en la fase espiratoria del ciclo respiratorio del sujeto dormido (109).

Durante el sueño, la respiración calmada y “silenciosa” que se genera con la inhalación, medida a 10 cm de distancia de la boca, es de unos 25 decibelios (dBA), y durante la exhalación alcanza una media de 17 dBA, lo cual es apenas audible a una distancia de 1 metro. El ruido respiratorio debe alcanzar o superar un umbral de intensidad sonora de 40 dBA a un metro de distancia de la boca, para ser denominado ronquido (110).

El ronquido se origina cuando la atonía relativa o completa de la musculatura dilatadora de las vías aéreas superiores que acompaña al sueño conlleva un estrechamiento de la faringe, aumentando la resistencia al paso del aire, aumentando la velocidad del flujo aéreo y disminuyendo la presión gaseosa en la región; se establece entonces una tensión entre dos fuerzas contrapuestas, la

resistencia de las paredes faríngeas al colapso y la presión aérea negativa que tiende al mismo; fruto de esta tensión entre fuerzas contrapuestas es la vibración ruidosa de las paredes faríngeas, especialmente del paladar blando, que vibra en el seno de un flujo turbulento, como una bandera al viento, ruidosamente. El origen del ronquido, no obstante es variable, y aunque predomina la vibración ruidosa del velo del paladar, pueden intervenir en su origen las paredes faríngeas, la lengua e incluso la epiglotis (111,112). Estos conceptos son importantes porque significan que el ronquido es una manifestación de un aumento de la resistencia en las vías aéreas superiores.

El ronquido no es un fenómeno acústico homogéneo ya que está sujeto a numerosas influencias, como puede ser la postura del sujeto mientras duerme o la fase de sueño considerada; Además, puede haber diferencias apreciables en el ronquido de un mismo sujeto entre unos días y otros (113). Las características del ronquido pueden variar entre el sueño normal o el inducido por sustancias psicotropas (114); la alcoholemia, como ejemplo bien conocido, agrava el ronquido. Otro factor que varía las características del ronquido es el tipo de respiración realizada por el sujeto mientras duerme, ya que el tipo de respiración nasal, oral o mixta varía las características sonoras del mismo (115). El ronquido también está influido en sus características sonoras por su lugar de origen (paladar blando, paredes de la faringe, base de lengua, región de laringe supraglótica o combinación de ellas (116). El análisis gráfico de las características sonoras del ronquido, obtenidas tras análisis matemático, distingue dos patrones básicos de ronquido: el ronquido de onda simple, representado por una onda cuya forma es casi sinusoidal y el ronquido de onda compleja caracterizada por una repetición de trenes sonoros espaciados con un espectro en forma de peine (117). El estudio



faringoendoscópico de los roncadores ha encontrado que el ronquido de onda compleja se asocia al ronquido generado por vibración del paladar blando, mientras que el ronquido simple se asocia a vibración ruidosa de la región de la base lingual (118), aunque otros estudios no han sido capaces de encontrar resultados consistentes en cuanto al origen anatómico del ronquido ya que la variabilidad del mismo a lo largo de una misma noche ofrece poca consistencia a los estudios (119,120).

De otro lado, el ronquido está también sujeto a variabilidad en relación con su asociación a apneas e hipopneas; Así, los pacientes que presentan apneas interrumpen los sonidos respiratorios, incluidos los ronquidos, durante la pausa respiratoria, y cuando reinician su respiración presentan con frecuencia una notable variación en sus ronquidos interapnéicos (121). Por su parte los ronquidos que acompañan a las hipopneas, caracterizadas por una disminución del flujo aéreo respiratorio, tienen una sonoridad que va "*in crescendo*" en el curso de una hipopnea, de forma que el ronquido más intenso suele coincidir con el fin de la misma. La asociación casi constante del ronquido con las apneas e hipopneas ha hecho de la roncopatía un marcador clínico de gran valor diagnóstico en el síndrome de apnea-hipopnea de sueño (122).

El ronquido que no se asocia a apneas ni hipopneas ha sido, clásicamente, denominado ronquido "simple", pero este calificativo ha sido puesto en entredicho por diversos estudios ya que se ha demostrado que algunos roncadores "simples" presentan síntomas diurnos como fatiga o hipersomnolencia lo que significa que el ronquido no es un ruido respiratorio sin más ya que hay un estrechamiento de la vía aérea superior que implica un esfuerzo respiratorio mantenido y ello conlleva

un gasto metabólico extra que explicaría alteraciones de la vigilia (123,124,125); Por ello, es aventurado calificar de irrelevante al ronquido que no cursa con apneas ni hipopneas y solo cuando el ronquido se presenta sin apneas, ni hipopneas, ni excesiva somnolencia diurna o fatiga en la vigilia es aceptable la denominación de ronquido simple (126,127). En base a estas consideraciones, el ronquido podría clasificarse simplídicamente en tres grupos:

- Ronquido simple. Es un ronquido que no molesta a los acompañantes y no hay evidencia objetiva de aumento de la resistencia de la vía aérea superior.
- Ronquido social. Es un ronquido que molesta a los acompañantes pero no hay evidencia objetiva de aumento de la resistencia de la vía aérea superior
- Ronquido acompañado de alteraciones en la vigilia o asociado al SAHS

No obstante, existen otras formas de clasificar el ronquido, como el propuesto por Lugaresi y cols (128,129) que distinguen entre ronquido cíclico y ronquido continuo, siendo el primero el más frecuentemente asociado a situaciones de riesgo ventilatorio y socialmente más inaceptable; el ruido cíclico, para estos autores, puede alcanzar los 85 decibelios y su aparición en vaivén se mezcla con periodos de apnea-hipopnea: Finalmente, estos autores consideran 4 estados evolutivos:

- Estadio 0, en el que hay ronquido severo aislado con repercusión social entre los acompañantes
- Estadio 1, en el que el ronquido ocupa largos periodos del sueño y se asocia a somnolencia diurna
- Estadio 2, en el que el ronquido ocupa todo el tiempo de sueño y hay somnolencia diurna

- Estadio 4, en el que el ronquido se asocia a SAHS

El ronquido también está asociado a otras consecuencias loco-regionales, ya que la vibración provocada por el mismo sobre las paredes faríngeas puede causar un trauma vibratorio sobre los tejidos afectados, causando inflamación de la mucosa e incluso de los vasos adyacentes (130,131). El ronquido también podría tener alguna responsabilidad en la facilitación del reflujo gastroesofágico (132,133).

Pero ¿cómo es de frecuente el ronquido?, ¿afecta por igual a hombres y mujeres?, ¿es independiente de la edad?: A estas preguntas contestan los estudios epidemiológicos aunque es preciso señalar que existe una notable disparidad entre los mismos, dependiendo de la población estudiada (sexo, edad, morfotipo), del cuestionario usado para recoger los datos, de la existencia o no de un testigo del sueño del sujeto evaluado, y del procedimiento usado en el diagnóstico del mismo, todo lo cual supone una dispersión en la metodología de recogida de datos que explica la disparidad de resultados epidemiológicos publicados: Así el ronquido tiene una prevalencia que oscila, en los distintos estudios, entre el 5% y el 86% de los hombres y entre el 2% y el 59% de las mujeres, aunque una cuidadosa selección de los estudios y de sus métodos de recogida, sugiere que la prevalencia real del ronquido es del 40% en hombres adultos y 20% en mujeres adultas (134); estos últimos datos hacen referencia a la población general ya que es conocido el hecho que el ronquido es dependiente de la obesidad y de la edad y de factores patológicos individuales como la hipertrofia adenoamigdalares, la obstrucción nasal, la retrognatia, la hipertrofia de base lingual, y otras (135).

¿Qué importancia social tiene la intensidad sonora del ronquido? Se ha comprobado que existe una pobre correlación entre la medida objetiva del sonido emitido por el roncador y la apreciación que hacen distintos observadores del mismo, lo que ha llevado a afirmar que, socialmente hablando, el nivel de ruido y de molestia del ronquido está en el oído del oyente (136). La media de intensidad del ronquido oscila sobre los 46.2 (7.21) dBA, superando los 55 dBA más del 12% de los roncadores, según un estudio realizado sobre 1139 roncadores (110); si consideramos que el sonido aceptable para dormir debe ser menor de 30 dBA, con picos máximos de 45 dBA de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, resulta evidente que el ruido causado por el roncador supera esos estándares de confort (137); De otro lado, hay informes contrastados que señalan una mala calidad de sueño en las parejas de los roncadores (138,139). Una de las limitaciones de las consecuencias sociales del ronquido, como ya hemos comentado, es que la simple intensidad del sonido generado no es adecuado para determinar su grado de molestia. La psicoacústica estudia las relaciones entre el estímulo físico y la sensación auditiva obtenida por el sujeto oyente, y define la sonoridad como un atributo de la sensación auditiva, de forma que el correlato psicoacústico de la intensidad sonora es la sonoridad que es ordenada en una escala que se expresa en una unidad llamada "son". La unidad de medida del son se calcula por la diferencia de sonoridad respecto a un tono de referencia sobre el que se inicia la escala, mientras que el fon, otra unidad de medida psicoacústica, es una unidad de medida que considera la comparación entre la sonoridad y la frecuencia del sonido. Estos conceptos tienen la siguiente traducción práctica: 0 fon corresponden con una sonoridad de 0 dB a una frecuencia de 1 KHz, pero también corresponden a sonidos de 60 dB de 70 Hz de frecuencia. En base a distintos

experimentos realizados en la década de los 30 del siglo pasado, se han construido gráficos de sonoridad equivalente en los que se representan curvas de sonoridad que relacionan intensidad y frecuencia del sonido, y que representan sensaciones igual de fuertes en todos los puntos de cada una de las curvas, es decir, curvas que representan idénticas sonoridades (Figura 11) (140). En estas curvas de Fletcher y Munson pueden encontrarse relaciones entre intensidad de un sonido, frecuencia del mismo y curva de sonoridad medida en fones.

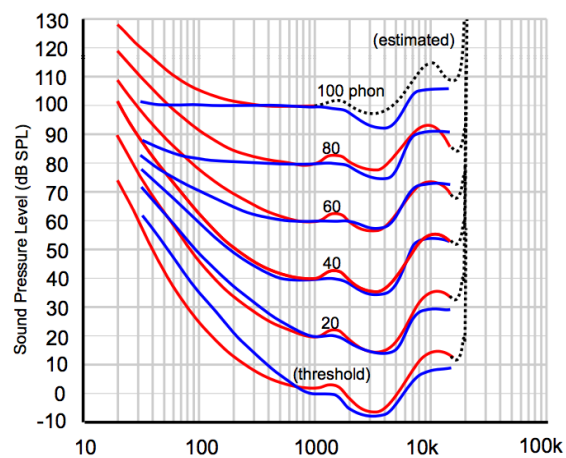


Figura 11. Tomada de Fletcher y Munson

Finalmente, además de las medidas físicas y psicoacústicas del sonido queda un tercer nivel de valoración acústica que es la “molestia” que un sonido provoca en el oyente; este parámetro tiene no solo que ver con la intensidad sonora, su frecuencia y los fones percibidos sino también, y sobre todo, con el estado psicológico del sujeto que lo escucha; en ello interviene la clase de relación existente entre el roncador y el oyente, aunque influyen aspectos físicos del sonido, relacionados por ejemplo con la estructura temporal del ronquido (125,141).

Una pregunta clínica importante respecto al ronquido es si sus características sonoras permiten distinguir entre ronquido simple y ronquido asociado a

síndrome de apnea-hipopnea de sueño; El interés de la respuesta viene dada porque el estudio polisomnográfico de los sujetos roncadores es caro y sería de gran ayuda y ahorro saber si un estudio de las características sonoras de la roncopatía, mucho más barato, podrían identificar a los sujetos tributarios de polisomnografía y a aquellos en los que hay ronquido simple sin apneas, libres de síntomas diurnos, y en los que la polisomnografía es prescindible. El estudio de un sonido como el ronquido se realiza mediante su registro con equipos físicos adecuados, formados por micrófono, preamplificadores, conversores y procesadores, entre otros elementos instrumentales; posteriormente se determina la forma de análisis de la señal obtenida, que también es variable. Así, se han realizado distintos análisis de las características sonoras del ronquido usando métodos como la codificación lineal predictiva (LPC) <sup>(142)</sup>, análisis del espectro por transformación de Fourier <sup>(143)</sup>, análisis frecuencial <sup>(144)</sup>, métodos estadísticos de análisis (higher order statistics) <sup>(145)</sup> y en estos y otros trabajos se han encontrado parámetros sugestivos de diferenciar entre el ronquido simple y el asociado a apnea hipopnea de sueño, aunque con márgenes de error y limitaciones en especificidad y sensibilidad, lo que limita la eficacia de estos y otros procedimientos de análisis diferencial de las características acústicas del ronquido <sup>(121,146)</sup>. A pesar de estas limitaciones y aún aceptando que el análisis acústico del ronquido podría ser discriminatorio entre ronquido simple y ronquido asociado a síndrome de apnea obstructiva de sueño, sería deseable ir más allá y determinar diferencias entre ronquido simple y ronquido sin apnea-hipopnea pero asociado a disturbios durante la vigilia <sup>(125)</sup>.

El tratamiento del ronquido se basa actualmente en dos pilares: la cirugía de resección de una parte del paladar blando (o de otras regiones faríngeas como la

base de la lengua), y la prótesis de adelantamiento mandibular (PAM). No obstante hay antecedentes abundantes de otros tratamientos aplicados en la roncopatía, en su mayor parte hoy abandonados; Así, la primera información sobre el tratamiento del ronquido data de 1772, cuando Morand efectuó una uvulectomía para solucionar un ronquido (147). Entre los años 1900 y 1947 se idearon diversos artilugios contra el ronquido, consistentes en brazaletes que rodeaban hombros y cabeza, asociados a veces a mentoneras y otros elementos mecánicos externos. En la década de los 50, aunque comunicado en 1964, Ikematsu publicó un procedimiento llamado palatoplastia para tratar la roncopatía crónica (148), que es la base del tratamiento actualmente más practicado, la palatofaringoplastia, que fue divulgada por Fujita en 1981 para tratar la roncopatía asociada a apnea de sueño (149); no obstante, para ser justos, es preciso señalar que algunos autores españoles comunicaron procedimientos quirúrgicos similares en congresos y publicaciones nacionales y comunicaciones internacionales, años antes de que lo hiciera Fujita (150,151).

En 1981 Sullivan y cols (24), introdujeron un novedoso tratamiento para tratar el síndrome de apnea de sueño que denominaron “*continuous positive airway pressure*” (CPAP), al que ya hemos hecho referencia, y cuya base funcional es mantener una presión positiva en la vía aérea superior para impedir su colapso o vibración durante el sueño. Su aplicación en el ronquido solo tiene razón si se asocia a una SAHS, pero no está indicada en la roncopatía simple.

El tratamiento de la roncopatía con aparatos dentro de la boca, se inició en 1951, cuando Leppitch ideó un dispositivo antironquido intraoral muy primitivo (152). En 1982, Cartwright (153), realizó otro intento de aliviar la roncopatía con un

dispositivo intraoral que trataban de retener la lengua con un dispositivo intraoral. Hoffstein (2007) <sup>(154)</sup> realizó una revisión de 89 artículos que reunían a más de mas de 3000 pacientes; los estudios agrupados han evaluado la capacidad de estos dispositivos intraorales para reducir el índice de apnea/hipopnea, su capacidad de eliminar el ronquido, su eficacia comparada con la CEPAP y con los tratamientos quirúrgicos, los efectos efectos secundarios y la compliancia. Los resultados de esos estudios concluyen afirmando la eficacia relativa de los dispositivos intraorales no alcanza la eficacia de la CEPAP pero supera los del tratamiento quirúrgico, aunque no estén exentos de complicaciones, menores en general: de otro lado, tienen mayor aceptabilidad a largo plazo que la CEPAP.

Muchos pacientes no admiten tratamientos para el ronquido, cuales sean, y aunque el ronquido es muchas veces un problema social escaso, porque el sujeto duerme solo o porque el cónyuge tiene alguna solución para evitar las molestias derivadas del mismo, también es verdad que el ronquido puede ser motivo de grave enfrentamiento de pareja, o aun de rechazo social. La roncopatía altera el sueño de la pareja del roncador, hasta determinar un conflicto físico o incluso emocional; A propósito de problema social que plantea el ronquido en todas las esferas sociales, algunos arquitectos afamados proponen que las casas confortables debiera de tener dos dormitorios principales a fin de mantener la estabilidad conyugal cuando hay roncadores en la pareja <sup>(155)</sup>. Algunos arquitectos norteamericanos han ido más lejos y han planteado la existencia de un cuarto especial para el roncador, que se insonoriza convenientemente <sup>(155)</sup>. La intensidad que hace insoportable el ronquido es aquella cuya sonoridad en decibelios supera los 45 a 50 <sup>(156-158)</sup>. El Guinness Word Record <sup>(161)</sup> cita un caso de ronquido de 93 dB de intensidad sonora lo cual es un nivel de ruido muy superior al que puede haber



en una calle céntrica y transitada de una gran ciudad en hora punta (unos 70 dB) y poco menos que la producida por un avión de pasajeros; Este ruido es incompatible con una vida social.

## **1.e Apneas e Hipopneas obstructivas. El SAHS**

### **1.e.i Presentación del problema.**

Una apnea obstructiva durante el sueño es una parada respiratoria, o una reducción del flujo respiratorio superior al 90%, durante 10 o más segundos, a pesar de que hay esfuerzo respiratorio para ventilar. La razón por la que se ha tomado este tiempo, diez segundos, para identificar una apnea adulta es que hace falta que discurra ese tiempo de parada del flujo aéreo para que existan consecuencias físicas apreciables, como por ejemplo la desaturación de oxígeno en sangre y desestructuración del sueño debido a despertares electroencefalográficos que se denominan microdespertares o por su término inglés “arousal” (162,163). No obstante, no todas las apneas provocan un arousal. Las paradas respiratorias de menos de 10 segundos de duración durante el sueño se denominan pausas, para distinguirlas de las apneas. Las apneas pueden tener un origen central, en el curso de las cuales hay apnea sin esfuerzo respiratorio por reiniciar la ventilación. Las apneas obstructivas de sueño se caracterizan porque el sujeto sufre un colapso mecánico de la vía aérea que le impide inspirar, a pesar de que puede esforzarse por hacerlo.

En el niño, se define una apnea obstructiva de sueño como la parada del flujo respiratorio por un tiempo igual o superior al preciso para completar dos ciclos respiratorios, lo cual supone un tiempo significativamente menor de 10 segundos;

la razón es que en el niño hay consecuencias físicas apreciables, como la desaturación de oxígeno entre otras, con paradas respiratorias más cortas de 10 segundos <sup>(164)</sup>.

La cifra de apneas obstructivas de sueño en términos absolutos es difícil de valorar y debe calcularse su importancia en el contexto del tiempo que el sujeto ha dormido mientras las presentaba; la relación entre apneas y tiempo dormido determina el llamado índice de apnea de sueño (IA) que corresponde al número de episodios de apnea por hora de sueño. El IA se calcula dividiendo el número de apneas registradas por el tiempo en minutos de sueño y multiplicando por 60 <sup>(102)</sup>.

La hipopnea es un trastorno de la ventilación que consiste en una reducción importante del flujo aéreo respiratorio, por lo que no cumple los criterios definidos para la apnea ya que se mantiene un cierto flujo ventilatorio, pero sin embargo tiene bases fisiopatológicas parecidas a las de la apnea, como son la aparición de despertares transitorios del sueño y la desaturación de oxígeno en sangre. La definición de hipopnea, sin embargo, es más discutible que la de la apnea, y de hecho existen distintas definiciones de la misma, lo cual supone un considerable problema a la hora de comparar estudios que han usado criterios distintos para precizarla. La primera definición de hipopnea la realizó Gould en 1988 <sup>(165)</sup> señalando que una hipopnea era una reducción del flujo ventilatorio asociada a una desaturación de oxígeno. En los años siguientes, en parte debido a la mejoría de los equipos polisomnográficos capaces de detectar las alteraciones respiratorias con más precisión, la definición de hipopnea ha variado. Así, se ha definido hipopnea en diversos términos, que no contentan a todos y que no facilitan la estandarización del diagnóstico en los diversos laboratorios de sueño.

Algunas definiciones de hipopnea hacen referencia al tiempo que debe durar el descenso del flujo respiratorio, otras hacen referencia a la desaturación porcentual de oxígeno que debe ser considerado, otras a los microdespertares electroencefalográficos (arousal) causados por la hipopnea, y otras a distintas combinaciones de estos parámetros. Distintos autores han propuesto estas definiciones de hipopnea (102, 166-171):

- Descenso del flujo ventilatorio durante el sueño capaz de provocar un arousal.
- Reducción del flujo buconasal de al menos el 50% del normal en el sujeto considerado, con duración igual o superior a 10 segundos.
- Reducción del flujo respiratorio buconasal superior al 50% asociado a desaturación de oxígeno en sangre.
- Reducción del flujo respiratorio buconasal superior al 50% asociado a desaturación de la sangre superior al 3% y/o a fenómenos de arousal.
- Reducción del flujo respiratorio del 30% asociado a arousal o a desaturaciones del 3% (4% para otros laboratorios).
- Reducción clara del flujo buconasal, igual o mayor del 50% de una respiración normal validada, de duración igual o superior a 10 segundos que se acompaña de desaturación de oxígeno en sangre de al menos un 3% o que provoca un arousal.
- Reducción discernible ( $\geq 50\%$  y  $< 90\%$ ) del flujo respiratorio acompañada de una caída en la saturación de oxígeno igual o superior al 3% y/o un arousal (172).

El índice de apnea-hipopnea (IAH) es el número de apneas e hipopneas que se presentan por hora de sueño. El valor de éste índice es grande porque es la cifra usada para sustentar una parte fundamental del diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva de sueño (SAHS), y clasificarlo por su severidad. Dada la falta de definición uniforme de hipopnea se entiende que el resultado del IAH sea distinto para diversos laboratorios de sueño que usan diferentes criterios para definir la hipopnea, y por ello la determinación y diagnóstico de SAHS no es universal (162). Para muchos autores el SAHS se define no solo en base a los datos objetivos del sueño del paciente (IHA), sino que se precisa la existencia asociada a diversos trastornos (162,173). De otro lado, la cifra de IAH que determina el diagnóstico de SAHS varía, además, entre niños y adultos. En los niños se diagnostica SAHS con un IAH superior a 3 y en los adultos se acepta, con reservas, un diagnóstico de SAHS con valores mínimos que oscilan entre 5 y 15, según autores (174,175). Los intentos de definir el SAHS son complejos ya que el criterio que determina la existencia del mismo basándose en la existencia de un IAH superior a 5 es controvertido; esta "cifra mágica" fue propuesta a hace más de 30 años y se eligió de forma arbitraria ; sin embargo se ha observado que muchos adultos tienen un IHA superior a 5, especialmente ancianos, y sin embargo pueden considerarse sujetos sanos, por lo que el umbral de anormalidad esta por definir y debe incluir otros aspectos del sueño obstructivo y sus consecuencias además de las apneas e hipopneas. No obstante un IHA superior a 30 siempre está asociado a un problema de salud por lo que este valor absoluto es bastante por si solo para definir un SAHS. A partir de 1993 (176) empezaron a añadirse criterios adicionales para diagnosticar SAHS, además de un IAH >5, como es la somnolencia diurna y otros (173,177), pero dado que la valoración de estos datos es bastante subjetiva el

resultado es que la definición de SAHS es difícil (178).

A fin de acercarse a identificar las consecuencias reales del sujeto que sufre obstrucciones periódicas de la respiración y facilitar su definición, se han descrito, además de las apneas e hipopneas, otros trastornos como el “*esfuerzo respiratorio asociado a microdespertar (ERAM)*” que se define como periodos de 10 o más segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (habitualmente detectado por la medida de la presión esofágica), que acaba en un microdespertar (arousal). Opcionalmente, también puede detectarse el ERAM mediante el empleo de una cánula nasal y/o sumatorio de las bandas toraco-abdominales cuando hay periodo de limitación al flujo igual o superior a 10 segundos e inferior a 2 minutos, sin reducción marcada de la amplitud del flujo y terminada en un microdespertar.

Contemplando lo señalado se ha propuesto el uso de una nueva medida en el diagnóstico de SAHS, que se denomina índice de alteración respiratoria (IAR) (equivalente al respiratory disturbance index: RDI) que consiste en la suma del número de apneas, hipopneas y ERAM por hora de sueño (172). El Documento Nacional de Consenso Español sobre el SAHS ha definido el mismo como “*una entidad caracterizada por episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea durante el sueño que puede manifestarse por un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios. Un IAR > 30, aun en ausencia de síntomas y/o complicaciones, dado que representa un elevado riesgo de salud, también debe considerarse un SAHS*” (172).

El IAH se utiliza, complementariamente, para distinguir entre SAHS de distinta gravedad; por ejemplo Hörmann (42) divide el SAHS leve, moderado y severo, en función de que el IAH sea de 10 a 20, de 20 a 40, o superior a 40, respectivamente.

Otros autores, sin embargo, definen el SAHS leve como aquel que tiene un IAH entre 5 y 20 (179).

### **1.e.ii Epidemiología del SAHS**

Se estima la prevalencia del SAHS en cifras que oscilan entre el 3 y el 9%. La prevalencia es dependiente de algunos factores como son la edad, el sexo, la obesidad, la historia familiar, la menopausia en las mujeres, la presencia de anomalías craneofaciales y la asociación de tabaquismo y consumo de alcohol, pero también se observa un aumento de la prevalencia en los sujetos que presentan determinadas enfermedades como hipertensión arterial, coronariopatías y patología cardiovascular, entre otras (180-183).

En realidad la prevalencia de las alteraciones respiratorias del sueño, en su conjunto, es bastante superior en la población adulta general, ya que supera el 20%, pero ahí se incluyen roncopatías y otras alteraciones que cursan con hipoventilación obstructiva, pero las cifras de prevalencia de SAHS son claramente inferiores (44).

Para nosotros es particularmente interesante el riguroso trabajo epidemiológico realizado por Duran y cols (2001) (178) en la provincia Vitoria (Alava) en una población no seleccionada comprendida entre los 30 y los 70 años; estos autores sobre más de 2000 individuos, encontraron que un 35 % de la población estudiada era roncadora y un 6% presentaba pausas respiratorias y ambos fenómenos eran más frecuentes en varones y tendían a aumentar con la edad, estado significativamente relacionados con el SAHS; el IAH de la población fue superior a 10 en un 3.4% de los varones y un 3% de las mujeres. Estos resultados

son comparables a los obtenidos por Young y cols <sup>(176)</sup> que encuentran una prevalencia del síndrome en el 2% de las mujeres y 4% de los varones en una población de adultos jóvenes, usando como criterio diagnóstico la asociación de un IAH igual o superior a 5 y síntomas de hipersomnolencia diurna. El mismo Young, más recientemente <sup>(184)</sup> encuentra sobre hombres y mujeres adultos con un índice de masa corporal de 25 a 28, que 1 de cada 5 sujetos presentan SAHS leve (IHA>5), y 1 de cada 15 tienen SAHS moderado (IHA>15). Bixler y cols <sup>(185)</sup> sobre una población masculina, y usando como definición de SAHS la presencia de un IAH igual o superior a 10, hipersomnolencia diurna, hipertensión u otra enfermedad cardiovascular, encuentra una prevalencia del 3.3%.

De los factores de riesgo relacionados con el incremento de prevalencia de SAHS destacan la obesidad (IMC>30Kg/m<sup>2</sup>), el sexo masculino y el aumento de edad. Hay múltiples evidencias que confirman que el SAHS es más prevalente en la población obesa, así como en personas que presentan un aumento del diámetro abdominal y cervical <sup>(186,187)</sup>; Además de ello, existen indicios de que no solo la obesidad influye en la prevalencia del síndrome sino incluso que la distribución de la grasa corporal podría relacionarse con ella, e incluso que esa influencia podría ser sexo-dependiente <sup>(188)</sup>. Otros datos clínicos asociados a una mayor prevalencia de SAHS son los siguientes: circunferencia cervical superior a 40 cm, estrechamiento de maxilar superior e inferior, paladar ojival, retrognatia, maloclusiones dentales, obstrucción nasal, úvula gruesa y larga, macroglosia, aumento del tamaño de amígdalas y adenoides y obstrucción nasal <sup>(162)</sup>.

Un aspecto epidemiológico interesante es el hecho de que, a pesar de que la prevalencia del SAHS es equivalente al de la diabetes o el asma, no es

diagnosticado ni tratado en más del 80% de los casos, y eso en los países industrializados (101).

### **1.e.iii Etiología del SAHS y síndromes afines**

La causa de la apnea obstructiva de sueño en los adultos es debida a un aumento desproporcionado de la resistencia aérea en la vía aérea superior, especialmente en su segmento faríngeo, debido a factores anatómicos y/o a alteraciones funcionales. No obstante, mientras que en los niños el origen del SAHS esta razonablemente identificado en la mayor parte de los casos, incriminando directamente a la hipertrofia adenoamigdalares en la génesis del problema, en los adultos la cuestión no es tan clara (163).

En lo que se refiere a toda la patología obstructiva respiratoria de sueño es preciso decir que se tiende a hablar más de factores de riesgo que de etiología propiamente dicha, debido posiblemente a que no hay una sola causa identificable y responsable de esta patología. La obesidad esta definitivamente ligada al SAHS; Así, el aumento del índice de masa corporal por encima de 28 quintuplica la probabilidad de padecer SAHS moderada a severa (189).

Otros factores co-etiológicos del SAHS y síndromes afines son las anomalías craneofaciales y muy en particular la micrognatia, la retrognatia con glosoptosis (163,190-192.), macroglosia (193), paladar blando largo y grueso (193,194), relación bucofaringo lingual con Mallampati grados III y IV (190), hipertrofia de amígdalas palatinas (193,195), hipertrofia de amígdala lingual (196), perímetro cervical superior a 40 (162,197,198). La obstrucción nasal ha sido más cuestionada como co-responsable del SAHS, ya que curación aislada no mejora el síndrome (42).



Ya en el campo de la genética, se considera que la SAHS tiene un componente hereditario aunque no se ha elucidado cual o cuales podrían ser los genes implicados (199). De otro lado, aunque el fenotipo obeso es muy prevalente en el SAHS no parece que genéticamente exista una relación entre ambas (199). Los avances en la identificación de un genotipo en el SAHS se ven dificultados porque no hay un fenotipo claramente identificable, y además porque existen factores ambientales múltiples que influyen en él. Se han explorado fenotipos intermedios de múltiples polimorfismos genéticos asociados a la regulación de la respiración, a la obesidad y a las malformaciones craneofaciales así como a algunas de las secuelas de la SAHS, como la hipertensión o el aumento de resistencia a la insulina, pero no hay resultados concluyentes, aunque se trabaja con dos potenciales regiones genéticas en los que incidir en posteriores estudios (200).

Recientemente se ha establecido una relación entre la diabetes y los trastornos respiratorios del sueño, llegándose a proponer que la diabetes causa una disfunción del sistema nervioso autónomo que sería responsable de alteraciones en el mecanismo de control ventilatorio (201,202). También se han encontrado argumentos para considerar que en el SAHS podría haber un aumento de la resistencia a la insulina (203), aunque en esta relación hay factores como la obesidad, común a veces en ambos procesos, que complican la evaluación precisa de la relación SAHS-insulin-resistencia (204). La asociación relativamente frecuente entre obesidad, diabetes tipo II y SAHS sugiere, no obstante, vías patogénicas comunes y relaciones que son actual objeto de investigación (205). El síndrome metabólico, que se caracteriza por una combinación de obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y dislipemia (con reducción del HDL Colesterol e

hipertrigliceridemia), tiene un riesgo para la salud del sistema cardiovascular (206), y es conocida relación entre obesidad y SAHS y la elevada prevalencia del síndrome metabólico en estos pacientes con SAHS, lo que sugiere distintas interrelaciones entre ellas, aun por elucidar (204-207).

Vgontzas en 1997 (208) fue el primer autor que encontró una elevación de la Interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alpha (TNFalpha) en sujetos que padecían somnolencia diurna relacionada con el SAHS, en relación a la población sana.

#### **1.e.iv Fisiopatología del SAHS**

Desde hace más de 4 décadas es conocida la relación del SAHS con la obstrucción cíclica de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. Las teorías fisiopatológicas propuestas para explicar esta obstrucción han sido variadas a lo largo de la breve historia del SAHS, aunque todas las hasta ahora planteadas están relacionadas entre sí; Así, existe una creciente información contrastada que conduce al reconocimiento de la multifactorialidad de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el SAHS (204).

Remmers y cols en 1978 (209) publicaron su teoría del “desequilibrio de fuerzas” entre los *músculos dilatadores* de la VAS y los *músculos colapsadores*, particularmente el diafragma; este músculo respiratorio es capaz de crear durante la inspiración una presión negativa intratorácica que se extiende hasta la vía aérea superior y tiende a colapsarla, a lo que se opondría la acción de los *músculos dilatadores* de la VAS. El colapso y la apnea se originan como consecuencia de la descompensación de fuerzas opuestas ya que la acción de la musculatura

dilatadora no sería adecuada, en tiempo e intensidad, para oponerse a la acción muscular del diafragma. De ese desequilibrio de fuerzas nacería la estenosis, el deterioro del flujo inspiratorio y, finalmente, el colapso y la apnea. Sin embargo la teoría del desequilibrio de fuerzas no explica el hecho de que siendo el tono de la musculatura dilatadora de la VAS casi nulo durante en sueño REM muchos sujetos no padecen apneas de sueño, mientras que otros en los que incluso hay un cierto tono muscular faríngeo (dilatadores) hay colapso y apnea; es más, los individuos que presentan SAHS sufren colapso faríngeo, durante el sueño, cuando se establece una presión negativa intrafaríngea entre 0 y - 8 cm de agua, mientras que en un sujeto sano la presión necesaria para colapsar esa faringe durante el sueño debe ascender hasta -30 cm de agua (210). Esto significa que la sola actividad muscular o su ausencia no explica suficientemente la aparición de obstrucciones de la vía aérea superior durante el sueño y apunta a la existencia de más factores implicados que el simple desbalance muscular.

Posteriormente se ha desarrollado la teoría del “desequilibrio de presiones”, que complementa la teoría del desequilibrio de fuerzas. La teoría del desequilibrio de presiones se desarrolló durante las décadas de los 80 y los 90 (210-213), y afirma que para que el aire penetre en el árbol pulmonar y en los alveolos es necesario ejercer una depresión intratorácica, que podemos denominar presión de succión; esta presión de succión es inferior a la presión atmosférica (cuyo valor de referencia puede cifrarse en 0 mm de agua) y depende de la acción de los músculos respiratorios, y muy en particular el diafragma. La VAS debido a la laxitud y movilidad de sus paredes es colapsable, estando situado entre dos espacios rígidos no colapsables, que son las fosas nasales y la traquea. En este sentido, la VAS se comporta durante el sueño como un “*Resistor de Starling*” (RS) que es un

modelo que reproduce las vías aéreas, formado por dos tubos rígidos unidos por un segmento central blando y colapsable. Este modelo nos permite interpretar los mecanismos que rodean al comportamiento de la vía aérea superior durante la respiración. La tendencia que tiene ese tubo a colapsarse se expresa de forma cuantitativa y se denomina Presión Crítica (Pcrit). Pues bien, se llama también Pcrit a la presión a la que se produce el colapso de la VAS durante la inspiración, y debe entenderse como la presión donde se equilibran las presiones intra y extraluminales y comienza el estrechamiento dinámico tendente al colapso. La Pcrit esta determinada por factores relacionados con la actividad de los músculos dilatadores de la faringe pero también con la propia estructura mural anatómica de sus paredes. La presión existente en la parte rígida distal del tubo (equivalente a la traquea) se denomina Presión corriente abajo (Pcab), y es equivalente a la presión intratorácica, siendo negativa durante la inspiración. La presión existente en la parte rígida proximal del tubo (equiparable al de las fosas nasales) se denomina Presión corriente arriba (Pcar). Debe considerarse que la presión atmosférica (Patm) es prácticamente la misma que hay en las fosas nasales, ya que están ampliamente comunicadas, lo que permite equiparar la Patm con la Pcar, siendo su nivel de presión de referencia es de 0 cm de agua. El aumento de la presión de succión intratorácica permite incrementar el flujo aéreo inspiratorio hasta un cierto límite. El volumen máximo capaz de pasar a través del sistema responde a esta ecuación:

$$V_{\max} = (P_s - P_{\text{crit}}) / R_s$$

siendo Vmax el volumen máximo de flujo; Ps es equivalente a la Pcar, es decir la presión en la entrada del segmento respiratorio (desde las narinas hasta la

faringe), Pcrit es la presión a la que inicia el colapso de la región susceptible al mismo, y Rs la resistencia del segmento superior (214).

Los niveles de la Pcrit en la VAS son más elevados durante el sueño que durante la vigilia, tanto en sujetos normales como en sujetos que padecen SAHS. Una Pcrit muy negativa, y muy inferior a la Patm es “un seguro”, para evitar el colapso faríngeo. En los sujetos normales, la Pcrit durante la vigilia es muy negativa (entre -41 y -13 cm de agua) y aunque durante el sueño la Pcrit se hace menos negativa, siempre queda por debajo de 0 cm de agua, con lo que la  $Patm > Pcrit$  y no hay colapso. Sin embargo, en los pacientes con SAHS aunque la Pcrit durante la vigilia esta entre -40 y -17 cm de agua, se reduce sensiblemente durante el sueño y alcanza valores positivos, que pueden alcanzar los +2.5 cm de agua (212,215); En esta situación, la  $Patm > Pcrit$  y se produce el colapso y la apnea. En los roncadores asintomáticos la Pcrit es de -6.5 cm de agua y en los sujetos que presentan hipopneas en el sueño la Pcrit es de + 1.6 cm de agua. Para calibrar la variabilidad de estas cifras, debe considerarse la influencia que tienen en las mismas el peso del sujeto o la postura considerada al medir la Pcrit durante el sueño; Así, la reducción del un 15% del peso corporal reduce la Pcrit en, aproximadamente, - 6 cm de agua, y la adopción de posturas, entre decúbito supino y otra postura, varía la Pcrit en 4 a 5 cm de agua. La adopción de un decúbito supino durante el sueño facilita los efectos de la gravedad sobre la lengua, que se ve desplazada hacia atrás y abajo estenosando la faringe y facilitando su colapso.

La tendencia al colapso de la VAS depende también de la presión transmural, cuyos componentes son la presión tisular y la presión intraluminal. A su vez, la presión tisular depende de factores anatómicos que regulan la tensión de las

paredes faríngeas (fuerzas que mantienen abierta y patente la VAS). Respecto a la presión intraluminal es preciso señalar que está sujeta a variaciones relacionadas con el efecto Bernoulli; Este efecto, referido a la física de los fluidos, dice: “durante el paso de un fluido a través de un conducto, siendo el flujo constante, la presión ejercida sobre sus paredes es inversamente proporcional a su velocidad”; pues bien, en las zonas estrechas de la faringe el flujo aéreo discurre más veloz, lo que determina una disminución de la presión sobre sus paredes facilitando su colapso.

Actualmente, se admite que en la fisiopatología del SAHS hay factores múltiples interrelacionados, y entre ellos destacan los factores anatómicos los funcionales y los neurológicos (204,216). Así, en el paciente con SAHS, es frecuente que se encuentren alteraciones como una lengua hipertrófica, aumento de volumen de las amígdalas, de las paredes faríngeas laterales y de los tejidos blandos regionales. La micrognatia, que desplaza la base de la lengua posteriormente y posterior e inferiormente al hioides interfiere también con la función protrusora del geniogloso, facilitando el colapso de la VAS. También la obesidad conlleva anomalías anatómicas en la VAS ya que el exceso de grasa ocupa espacio, disminuyendo el volumen de la luz faríngea, y de otro lado, el depósito graso entre las fibras musculares reduce la capacidad de contracción eficaz de los músculos dilatadores. En los sujetos con SAHS se ha descrito la existencia de edema en la VAS, especialmente en el paladar blando, lo que le hace más grueso y colgante, facilitando el colapso (217). La vasodilatación en el territorio faríngeo puede contribuir al “engorde” de los tejidos faríngeos (218), especialmente al decúbito, por fenómenos gravitatorios (219). De otro lado, algunos autores han observado que la longitud entre el borde posterior del paladar blando y la base de la epiglotis es mayor en los sujetos con SAHS que en los sujetos normales, ya que se alarga el

espacio presumiblemente colapsable (220). Por su parte, la tensión superficial del líquido que tapiza la mucosa VAS afecta a su colapsabilidad, del mismo modo que hace el surfactante en los alveolos (221), habiéndose sugerido terapias en este sentido, mediante productos que varían la tensión superficial para aliviar el SAHS (222).

En el terreno funcional, el músculo dilatador más importante de la VAS es el geniogloso, que se contrae de forma refleja por estímulo de presiones negativas faríngeas sobre los mecanoreceptores locales. Existen variaciones considerables en su eficacia refleja entre unos sujetos y otros, bien sea por variaciones en los centros nerviosos o en los efectores musculares. El grado de eficacia en la contracción del geniogloso podría estar relacionada con la génesis del SAHS (223). De hecho, la reducción de la respuesta refleja de la lengua y el paladar a las presiones negativas de la VAS, dificultan la respuesta muscular dilatadora efectiva, facilitando el colapso y la apnea (224,225). Así, la faringe es más proclive al colapso si hay inflamación que afecte a la pérdida de sensibilidad de los mecanoreceptores de la misma (226). La hipercapnia, por el contrario, parece facilitar la estimulación de los mecanoreceptores faríngeos, lo que desencadenarían la contracción muscular refleja de dilatadores de la VAS y tendría por virtud detener la hipopnea o la apnea (227).

Los arousal, que acompañan a las apneas e hipopneas, tienen también un papel fundamental en la reapertura del espacio aéreo de la VAS existiendo una relación directa entre la severidad de la parada respiratoria con la importancia del arousal desencadenado (228); el umbral del arousal frente a la hipoxemia y/o hipercapnia puede variar de unos sujetos a otros, lo que podría determinar la severidad y

duración de la apnea (216); no obstante algunos autores cuestionan el valor de los arousal como únicos “despertadores de la reapertura faríngea” y señalan que ésta podría estar causada también por los estímulos quimiorreceptores y mecanorreceptores anteriormente señalados, aunque la responsabilidad de uno u otro mecanismo para reabrir la vía aérea podría ser distinta en los sujetos normales y en los pacientes con SAHS (229).

Otro factor neuromuscular implicado en la fisiopatología del SAHS es la existencia de una descoordinación en la contracción del diafragma y de la musculatura dilatadora de la VAS, ya que si la contracción del diafragma precede a la contracción de los dilatadores faríngeos el colapso es más probable, lo cual apunta a una alteración de la coordinación neurológica central (172).

También se ha sugerido que los músculos que actúan sobre la VAS, de arquitectura preparada para contracciones cortas y rápidas, son particularmente vulnerables a la fatiga y que en los sujetos con SAHS el exceso de demanda provoca fatiga e incompetencia por sobreesfuerzo (230). Dempsey y cols (2010) (204) en una revisión de los mecanismos fisiopatológicos neurales propuestos en el SAHS encuentran que es necesario realizar estudios en humanos sobre la posible acción de la hipoxia intermitente sobre las neuronas catecolaminérgicas del hipocampo (despertadoras) y las motoneuronas de los núcleos del facial y del hipogloso.

Así, vemos que los factores que favorecen el colapso de la VAS son anatómicos, neuromusculares periféricos y neurológicos centrales, aunque quizás no sean los únicos.



De otro lado, hay varios factores relacionados con la fisiopatología del SAHS que tienen interés: Uno de ellos es la respiración bucal, ya que esta postura tiene dos efectos: facilita la colapsabilidad faríngea y resta eficacia a los músculos dilatadores de la faringe (231).

Otro factor a considerar en la fisiopatología del SAHS se refiere a las variaciones del volumen pulmonar, que parecen capaces de modular la patencia de la vía aérea faríngea, de forma que una reducción del volumen pulmonar al final de la espiración determinaría una posición elevada del diafragma y del tórax, lo cual supone una pérdida de la tracción caudal que ejerce sobre la vía aérea superior, facilitando el colapso de la misma (232).

Pero, ¿qué consecuencias tiene la hipoxia asociada al SAHS?. La hipoxia desencadena mecanismos de supervivencia en el sujeto, que incluye una reacción simpática que determinará muchas veces, entre otras consecuencias, un despertar electroencefalográfico (arousal). El peaje que paga el sujeto por estos despertares es una fragmentación del sueño lo que determina desestructuración del mismo, perdiendo sus características fisiológicas. Los ciclos de "*hipoxia-hipercapnia-reoxigenación*" característicos del SAHS determinan una activación del sistema nervioso simpático con un aumento de la actividad noradrenérgica, un incremento de epinefrina en sangre periférica y elevación de la secreción urinaria de la misma (233-235). El incremento de la acción noradrenérgica asociada al SAHS provoca, entre otras consecuencias relevantes, una elevación de la presión arterial, desensibilización de los receptores adrenérgicos Beta 2 y elevación de mediadores de la inflamación del grupo de las citoquinas (236-238). Los estudios cinéticos de la norepinefrina liberada durante los episodios de apnea nocturnos encuentran que

además de un aumento en su producción durante los periodos de activación simpática transitoria asociados al sueño apnéico, causan un mantenimiento sostenido de actividad simpática durante todo el día, asociado a una disminución de aclaramiento de la misma (239).

¿Hay otras sustancias químicas implicadas en el SAHS, además de los citados?. La respuesta es si. Las citoquinas contribuyen en calidad de neurotransmisores al sueño existiendo citoquinas activadoras del mismo, como la interleucina 1 beta (IL-1B) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), y citoquinas inhibidores del sueño, como las interleucinas 4 y 10 (IL-4 e IL-10), que actúan en función de ritmo circadiano (240). Hay algunas evidencias que sugieren que tanto la IL-6 como el TNF-alfa son citoquinas somnógenas que se elevan durante el día en los sujetos que sufren somnolencia y fatiga, quizá relacionado todo ello con una actividad aumentada del eje hipotálamo-hipofisiario y adrenal (241,242); Vgontzas y cols (2002) (242), señalan que aunque el mecanismo preciso de los efectos somnógenos y anti-somnógenos de las citoquinas no está claro, es probable que en su acción este implicada la liberación las hormonas del crecimiento y corticotropa, así como prostaglandinas. En los sujetos con SAHS se ha demostrado una elevación de los niveles de IL-6 y TNF-alfa, e incluso de la proteína C reactiva (PCR) (243-245); La elevación de la PCR está íntimamente implicada en la aterogénesis, y su presencia podría depender de la elevación de la IL-6 y del TNF alfa. La PCR estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias lo que induciría la expresión de moléculas de adhesión como la molecula-l de adhesión intercelular (ICAM-l) (246).

La implicación de estos factores bioquímicos en el SAHS parece claro ya que el tratamiento con CEPAP de los pacientes que padecen SAHS revierte muchos de los

efectos clínicos y fisiopatológicos asociados a la misma, como la hipertensión arterial, restableciendo los niveles de norepinefrina, PCR, e IL-6 y regulando la eliminación de epinefrina, restaurándose los niveles de sensibilización de los receptores Beta-adrenérgicos (243,247). De otro lado en el SAHS se produce una depresión de la actividad parasimpática (248) y hay pruebas de que la estimulación vagal atenúa la liberación de IL-6, TNF-alfa (249).

La depresión que refieren algunos pacientes con SAHS podría quizás estar también relacionada con el aumento de las citoquinas inflamatorias en sangre ya que cada vez hay más datos que relacionan la depresión con estas sustancias (250).

Otra consecuencia fisiopatológica del SAHS es la alteración de la actividad protrombótica en sujetos que la padecen, que es secundaria a una disminución en la capacidad fibrinolítica y de la degradación de la fibrina, asociadas posiblemente a una elevación del activador inhibitor del plaminógeno-1 (“plasminogen activator inhibitor” (PAI-1) y a una disminución del D-dimer (primary fibrin degradation product D-dimer) respectivamente (251).

La secuencia de hipoxia/reoxigenación característica del SAHS y la estimulación simpática, parecen implicadas en la aparición de radicales libres y estrés oxidativo que determina un daño del endotelio vascular, lo que podría justificar algunas de las consecuencias vasculares del SAHS (252,253).

Finalmente, la resistencia a la insulina y la existencia de un síndrome metabólico, ha sido sugeridas como mecanismo patogénico del SAHS, aunque las razones de esta posible relación está sujeta a discusión (254,255).

### **1.e.v Clínica del SAHS**

La clínica del SAHS tiene manifestaciones durante el sueño y durante la vigilia. Durante el sueño el SAHS tiene expresiones clínicas relevantes como el ronquido, la dificultad respiratoria o su parada, evidenciables por un observador. Al margen de estas manifestaciones, la clínica derivada del SAHS depende de la hipoxia intermitente y de la fragmentación del sueño, que pueden determinar problemas cardiovasculares, somnolencia diurna, alteraciones cognitivas y psiquiátricas, y en otras esferas del organismo; muchas de estas expresiones clínicas tienen lugar durante la vigilia.

El ronquido se presenta en el 70-95% de los sujetos que padecen SAHS <sup>(256)</sup> y para algunos autores las características acústicas del mismo son diferentes a las que padecen los pacientes con ronquido simple <sup>(121)</sup>. El ronquido acompasado de los roncadores simples se ve interrumpido en el SAHS por periodos de parada respiratoria en los que se aprecia, sobre todo al final de la apnea, un esfuerzo respiratorio que termina con ella, y cuando reinician su respiración presentan con frecuencia una notable variación en sus ronquidos interapnéicos <sup>(121)</sup>. A su vez, los ronquidos asociados a las hipopneas tienen una creciente sonoridad en el curso de una hipopnea, de forma que el ronquido más intenso suele coincidir con el fin de la misma. El ronquido, como ya hemos comentado, es un marcador clínico de gran valor diagnóstico en el SAHS <sup>(122,146, 257)</sup>.

La apnea es un fenómeno clínico tan evidente que las parejas de los pacientes que velan su sueño la refieren como una asfixia angustiada e inquietante, aunque no siempre hay un testigo útil capaz de informar del evento. Afortunadamente, los estudios de sueño permiten demostrar tanto las apneas como las hipopneas y, lo

que es más, permiten determinar sus consecuencias subclínicas inmediatas, la desaturación de oxígeno y los despertares electroencefalográficos (arousal), determinando su valor y duración. Durante el sueño el paciente con SAHS repite ese mismo ciclo una y otra vez, hasta arruinar la calidad del sueño, lo que propicia las alteraciones de personalidad y cognitivas,

Los pacientes adultos con SAHS presentan, con variable frecuencia, un sueño en el que, además del ronquido y las apneas, hay alguno de los siguientes síntomas: súbitos despertares con sensación de ahogo, sueño inquieto y poco restaurador, insomnio y despertares largos, ensoñaciones realistas muy gráficas, sudoración profusa, hipersalivación, reflujo gastroesofágico (162).

Las consecuencias clínicas del SAHS en la vigilia del paciente adulto son múltiples, destacando la hipersomnolia o somnolencia diurna. Otros síntomas diurnos frecuentes son la fatiga y la cefalea matutina. Dentro de esfera psíquica destacan los cambios en el humor que sufre el paciente. También se ha descrito un deterioro de capacidades intelectuales del sujeto. Lo que podría afectar a su rendimiento intelectual. La vida sexual del sujeto con SAHS se ve afectada en ocasiones ya que en algunos pacientes hay una disminución de su potencia sexual e interés por la libido tanto en hombres como en mujeres (36,162).

La suma de todo ello es que la vida personal del sujeto está deteriorada, e incluso se ha llegado a sugerir incluso que el SAHS está ligado a un deterioro de la productividad laboral (258).

La manifestación clínica diurna más frecuente y más notable en el SAHS es la hipersomnolia diurna, aunque es preciso señalar que no se presenta en la totalidad

de los pacientes con SAHS; algunos autores han puesto en duda el hecho de que la desfragmentación del sueño durante las apneas-hipopneas sean los determinantes fundamentales de la hipersomnolia diurna (259), habiéndose sugerido que el estado metabólico del sujeto, o la depresión u otras posibles causas, pueda relacionarse con la hipersomnolia diurna (260). Se ha descrito en los pacientes afectados de SAHS el antecedente personal de haber tenido accidentes o haber estado en riesgo de tenerlos por culpa de la hipersomnolia diurna (40).

La somnolencia diurna excesiva no es patognomónica del SAHS, ni mucho menos, por lo que debe distinguirse de la somnolencia fisiológica o patológica de otros orígenes. Así, la somnolencia diurna puede estar relacionada con el periodo premenstrual, el embarazo, el ejercicio físico intenso, o el que aparece tras la ingesta, pero estas formas de somnolencia diurna no traducen una alteración fisiológica. La somnolencia diurna anómala puede ser primaria o secundaria: la primaria suele relacionarse con alteraciones como la narcolepsia, el síndrome de piernas inquietas o la hipersomnolia diurna idiopática, entre otras. La somnolencia secundaria es debida a alteraciones del sueño debidas a un SAHS, aunque también puede deberse a enfermedades neurológicas (vasculares, tumorales, etc), psiquiátricas, metabólicas e incluso infecciosas. También hay hipersomnolia diurna en alteraciones del ritmo circadiano debidas a incapacidad de organizar correctamente los horarios de sueño. Todo ello explica la dificultad de incriminar al SAHS como responsable único de la somnolencia diurna, y determina la necesidad de hacer un diagnóstico diferencial preciso.

El SAHS contribuye a la hipertensión arterial (HA) y en este momento es considerada una de sus causas primarias identificables (261). Las bradiarritmias

nocturnas son hallazgos comunes en los SAHS más severos, por lo que su presencia despierta una sospecha clínica de interrelación entre ambos fenómenos (262). En el SAHS también se observan taquiarritmias auriculares e hipertensión pulmonar, que pueden determinar un cor-pulmonale (163,172).

Igualmente, el SAHS tiene una demostrada relación epidemiológica y fisiopatológica con la corononariopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada idiopática, todas ellas secundarias, por mecanismos intermedios, a la característica hipoxia intermitente del SAHS. El SAHS también se ha relacionado clínicamente con el aumento de presión ventricular telediastólica y otras alteraciones que suponen la aparición de una enfermedad cardiovascular. Por todo ello, las manifestaciones clínicas cardiovasculares de los pacientes con SAHS severos deben contemplar la posibilidad de esta comorbilidad y el clínico debe proceder a realizar los estudios que las pudieran detectar. Los sujetos con SAHS en los que no hay aparente enfermedad cardiovascular clínicamente aparente pueden presentar signos subclínicos de afectación vascular y cardíaca, en forma de arteriosclerosis y remodelación del ventrículo izquierdo (263).

En la anamnesis de los pacientes con sospecha de SAHS se recogen informaciones referidas a su sueño y su vigilia, haciendo énfasis en la posible aparición de síntomas propios del síndrome. Dada la asociación clínica del SAHS con alteraciones de la salud cardio vascular se hace preciso incluir en la anamnesis datos referidos a la misma, que incluyan los propios de la tensión arterial, antecedentes de patología cerebrovascular, antecedentes de patología cardíaca, y antecedentes de accidentes circulatorios viales (por su posible asociación a la

hipersomnolia diurna); se recaban, asimismo, datos sobre los hábitos tóxicos, como el tabaquismo y el consumo de alcohol (37- 40).

La recogida de datos sobre la somnolencia diurna puede hacerse de dos formas: métodos subjetivos y métodos objetivos. La medición subjetiva más extendida es el uso de la la escala de Epworth que es un formulario de 8 preguntas que se le hacen al paciente en estudio. La escala de Epworth esta validada en la población española y es útil como una primera aproximación al estudio de la posible somnolencia diurna del paciente (264,265).

Dentro de los estudios objetivos para analizar la somnolencia diurna el método considerado idóneo es el Test de latencia múltiple de sueño (TLMS) (170); Básicamente, este test mide el tiempo que tarda el individuo en quedarse dormido en unas condiciones favorables para hacerlo, lo que significa que mide más la capacidad para dormirse que su control para permanecer despierto. La técnica de realización de la TLMS es compleja y requiere personal entrenado y control polisomnográfico incluida electroencefalografía de su situación de vigilia o sueño. Se trata de una prueba cara que requiere personal especializado, locales idóneos y medios sofisticados, por lo que su uso es restringido a situaciones clínicas concretas (170). La segunda forma objetiva de medir objetivamente la somnolencia diurna es el Test de mantenimiento de la vigilancia (TMV) que evalúa el control del sujeto para mantenerse despierto cuando se le somete a condiciones de baja estimulación exterior (267). El estudio se realiza con control polisomnográfico del sujeto, lo que requiere presencia de personal especializado en el estudio. Considerablemente más barato es el Test Osler (Oxford sleep resistente) que en realidad es una variante del TMV, en el sentido de que evalúa la capacidad del



sujeto para mantenerse en estado de vigilia en condiciones idóneas para dormirse, pero en este test no se monitoriza al paciente con polisomnografía y su realización no precisa de personal experto.

La anamnesis no permite sino sospechar el SAHS, pero no puede confirmarlo salvo en casos dramáticos y tan floridos clínicamente que dejan lugar a pocas dudas. En general, no obstante, hemos de aceptar que no existen datos clínicos patognomónicos de SAHS y que el ronquido o la somnolencia diurna no permiten realizar un diagnóstico basado en la anamnesis, alcanzándose solo el grado de sospecha clínica (268). De otro lado, se han hecho varios estudios que pretenden realizar diagnósticos predictivos en base a la medida de distintos parámetros clínicos y antropométricos, como el índice de masa corporal y/o la medida del diámetro cervical, y otros, pero lo cierto es que esas combinaciones propuestas carecen de precisión diagnóstica y el Grupo Español de Sueño no recomienda su uso sistemático (172). A pesar de todas estas limitaciones lo cierto es que con base a estos datos clínicos pueden hacerse aproximaciones notables a las exploraciones pertinentes y sobre todo a la priorización de exploraciones caras y limitadas como la polisomnografía.

De la anamnesis del paciente pueden asimismo recabarse informaciones que pueden hacer sospechar un SAHS incluso en consultas no específicamente dirigidas a la detección de SAHS, como puede ser el caso de la existencia de antecedentes de hipertensión arterial, patologías cardiovasculares y cerebrovasculares (261,269,270).

La exploración otorrinolaringológica y oral del SAHS es necesaria y útil en el estudio del sujeto con sospecha de SAHS, pero lamentablemente no existe una

relación directa entre los datos de la exploración y la presunta severidad de un SAHS (271). La exploración incluye un estudio de las fosas nasales, faringe, laringe y cavidad oral. La endoscopia con fibroscopio flexible es adecuada en la evaluación del paciente con sospecha de SAHS, empezando por cada una de las fosas nasales y alcanzando rinofaringe, orofaringe y laringofaringe, analizando detalladamente la relación del paladar blando con la faringe y la disposición de la base de la lengua en relación a la pared faríngea posterior. Si en el curso de la fibroscopia de un paciente con SAHS se encuentra una estenosis en el espacio comprendido entre pared faríngea posterior y base de la lengua se recomienda pedir al paciente que protruya voluntariamente la mandíbula: si el resultado de esa maniobra es el de una ampliación de ese espacio, al tirar del hioides y de la base de la lengua hacia delante, el resultado podría ser indicador de una previsible eficacia de tratamiento del SAHS mediante la adaptación de una prótesis de adelantamiento mandibular; no obstante, esta maniobra no está como procedimiento para indicar un tratamiento concreto (271). La endofibroscopia puede también complementarse con el estudio de la respuesta faríngea al realizar maniobras de Muller (esfuerzo inspiratorio contra la boca y la nariz cerradas) en un intento de identificar la región presumiblemente colapsable; no obstante la utilidad real de esta maniobra es muy dudosa y nunca ha sido debidamente validada (172). Otros autores han propuesto realizar una maniobra inductora de efecto Bernoulli, consistente en una inspiración nasal con las narinas abiertas, para evaluar mejor, por inspección fibroscópica, el estrechamiento dinámico que se produce en el SAHS, pero se trata de una maniobra que tampoco está validada (272).

La exploración oral y maxilar permite identificar la existencia de retrognatia o malposiciones dentarias, especialmente la interrelación entre ambos maxilares para identificar posibles clase II de mordida, asociadas con más frecuencia a la SAHS. También debe evaluarse la clase de Mallampati del sujeto en estudio ya que está demostrada una asociación independiente con el SAHS (273). La clasificación modificada de Mallampati divide en cuatro las posibles relaciones entre lengua y cavidad oral y faringe, cuando el paciente, en posición de sentado, abre la boca hasta su máxima apertura y trata de mostrar las fauces (274,275).

Las ventajas de una exhaustiva exploración de la vía aérea superior es doble, porque permite por un lado planificar mejor el tratamiento ulterior, una vez conocida la severidad de la hipoventilación nocturna, y al mismo tiempo permite evidenciar problemas locales que podrían poner en riesgo el cumplimiento de una adaptación de CEPAP en aquellos sujetos en los que estuviera indicado; es el caso de pacientes que presentan obstrucción nasal por desviación septal o poliposis nasal (67).

La exploración cervical incluye la medida del perímetro cervical, realizada a la altura de la membrana cricotiroidea. La utilidad de la exploración de la posición cervical es más dudosa, aunque algunos autores hacen referencia a que los sujetos con SAHS tienen una tendencia a la extensión craneocervical con desplazamiento anterior de la cabeza (276).

Respecto a las exploraciones de imagen la cefalometría es la más clásica y la más analizada de todas ellas. Esta técnica usada habitualmente por los ortodoncistas, evalúa las estructuras óseas y de partes blandas de la vía aérea superior, base del cráneo y relaciones maxilomandibulares. Las anomalías más intensamente

buscadas con la cefalometría en el estudio del paciente con SAHS son: el estrechamiento del espacio de la vía aérea superior, bien a nivel del paladar blando bien en la hipofaringe, la situación del hueso hioides en relación a la mandíbula, la relación maxilomandibular y a las variaciones de ángulos faciales y de la base del cráneo. Los datos de las cefalometrías basales en los pacientes sospechosos de SAHS tienen un valor predictivo de enfermedad moderado, aunque la cuestión está sujeta a controversia habiendo autores que detectan esta relación mientras que otros la niegan (277-281). Otro handicap de la técnica es que ofrece datos en dos dimensiones y no en volumen, por lo que su utilidad es cuestionada.

La tomografía computarizada (TC) es capaz de medir la sección faríngea e incluso el volumen faríngeo gracias a las técnicas de reconstrucción tridimensional lo que ofrece ventajas complementarias sobre la evaluación cefalométrica convencional, aunque no haya aún nada definitivamente demostrado, y deba considerarse que la radiación a la que se mete al paciente es mayor que con la cefalometría (282,283).

Las imágenes obtenidas a partir de la resonancia magnética (RM), que permite hacer cortes multiplanares y reconstrucciones 3D, tiene la virtud de analizar volúmenes espaciales, superando a las imágenes cefalométricas convencionales, pero esta afirmación no ha sido universalmente validada (284,285). De otro lado la RM permite analizar los depósitos de agua y grasa que tienen las paredes faríngeas, lo que tiene interés ya que se ha demostrado que estos depósitos se relacionan con la severidad del SAHS (284). El estudio de la sección de la faringe en RM ha permitido a algunos autores encontrar una disminución de la superficie luminal y una variación en la forma de la sección, que se hace más circular o elíptica con eje mayor sagital en los pacientes con SAHS, en contraposición con la

forma elíptica de eje transversal que se observa en los sujetos normales (283). Al margen de la posible eficacia diagnóstica de la CT y RM, lo cierto es que dado el número de sujetos que presentan sospechas de SAHS se hace imposible realizar estos estudios de forma rutinaria en los mismos, dada la desproporción entre ventajas, costes y la disponibilidad real de acceso a esas exploraciones.

Otras exploraciones posibles en el paciente con SAHS son la rinomanometría (286), la reflectometría acústica (287), la medición de las presiones diferenciales en la vía aérea superior y la electromiografía de la musculatura de la misma (288).

La exploración del paciente con presunto SAHS debe contemplar una espirometría en pacientes con sospecha de comorbilidad de enfermedad respiratoria, tos crónica y disnea, así como en los que cumplan criterios de bronquitis crónica, fumadores de más de 40 años o ex fumadores de menos de 1 año y sujetos con obesidad mórbida ( $IMC > 40$ ) y/o comorbilidad relevante (172).

Esta indicada la electrocardiografía si existe hipertensión arterial o alteraciones clínicas sugestivas de cardiopatía y la ecocardiografía se estima necesaria si hay SAHS severo, dada la frecuencia en estos pacientes de hipertensión arterial, miocardiopatía dilatada e hipertensión pulmonar. La radiografía de tórax esta indicada si hay sospecha de enfermedad o respiratoria (172).

Desde el punto de vista analítico se recomienda la realización de un lipidograma, glucemia y hematemetría, estando justificada la solicitud de hormonas tiroideas si existen indicios clínicos de alteración tiroidea, especialmente de hipotiroidismo (289,290).

La existencia de alteraciones dentales y periodontales requieren interconsulta con el Odontólogo, dado que algunos de estos pacientes podrían ser tributarios, caso de identificarse roncopatía y/o SAHS leve o moderado, de adaptación con prótesis de avance mandibular para la que es necesaria una evaluación odontológica y, acaso, un tratamiento ulterior que persiga una adecuada salud oral.

### **1.e.vi Polisomnografía.**

La polisomnografía es una exploración médica que consiste en registrar numerosas variables fisiológicas durante el sueño del sujeto estudiado a fin de analizar la situación de los distintos parámetros registrados. El procedimiento permite determinar la calidad y cantidad de sueño e identificar los posibles eventos respiratorios y su repercusión neurofisiológica y cardiovascular. Coloquialmente a la polisomnografía se le denomina “estudio de sueño” y no deja de ser un análisis multiparamétrico de múltiples variables fisiológicas durante el sueño normal del sujeto. Los parámetros estudiados en el curso de una polisomnografía son los siguientes:

- Electroencefalograma. El número de electrodos registradores de la actividad no debe ser menor de 2 (C3 y C4, centrales derecha e izquierda) y preferiblemente debieran de ser dos más (O1 y O2, occipitales), ya que en su conjunto se registra mejor la actividad electroencefalográfica. El uso de más electrodos no hace que la exploración pierda eficacia y podría, en determinados casos, ser conveniente (171,172).
- Electrooculograma, que usa dos electrodos para registrar los movimientos de los ojos, captando las sutiles diferencias de potencial existentes entre la

retina y la cornea del ojo que se hacen evidentes al movilizar los globos oculares. Su valor es clave en la identificación de los movimientos rápidos de los ojos, propios del sueño REM.

- Electromiografía de la musculatura submentoniana y del músculo tibial anterior, para determinar el estado de actividad del músculo genihiodeo y de la movilidad de las extremidades inferiores. Los electrodos colocados en extremidades inferiores pueden ser piezoeléctricos o de cazoleta; es conveniente recoger los movimientos de la posición corporal durante el sueño.
- Electrocardiograma (ECG) en el que no es preciso usar todas las derivaciones habituales del ECG diagnóstico ya que con dos derivaciones puede captarse la actividad electromiogénica cardíaca precisa para evaluar la función cardíaca durante el sueño.
- Análisis del flujo ventilatorio. El flujo oral y nasal se captan mediante neumotacógrafos o termistores. El termistor capta las apneas y las hipopneas con ventaja. La mejor opción es un termistor oral y una cánula nasal
- Análisis de esfuerzos respiratorios. Se utilizan bandas abdominales y torácicas
- Pulsioxímetro, capaz de captar la saturación de oxígeno en sangre. Se puede colocar en la punta del dedo o en el lóbulo de la oreja
- Sonda de sonido, a partir de la cual se analiza la presencia e intensidad del ruido asociado al ronquido.

El estudio del síndrome de resistencia aumentada de vías aérea superiores (SRAVAS) se define como la hipoventilación asociada a la estenosis de las vías respiratorias altas. Cursa con presiones negativas intratorácicas negativas pero no hay apneas ni desaturaciones, aunque se asocia a la inducción de despertares electroencefalográficos (43,291). El método idóneo para captar esas presiones intratorácicas negativas exageradas asociadas a la SRVAS es el uso de sondas esofágicas de presión, pero el procedimiento es invasivo, mal tolerado, lo que lo hace poco aceptable por los pacientes y no es usada de forma habitual en la PSG clínica, usándose otras alternativas, ya comentadas.

La PSG es el mejor estudio posible del sueño del paciente pero su eficacia no está exenta de crítica, ya que estudios menos sofisticados ofrecen en algunos estudios resultados parecidos, aunque sobre ello quepan discusiones. La PSG es cara y tiene limitada su disponibilidad, dado el ingente volumen de sujetos en los que hay indicación de un estudio de sueño (292,293.). Así, Duran y cols (294) ha encontrado que un 25% de la población general española, en el rango de la edad media de la vida, tiene un IAH anormal, y de ellos más de un millón de personas necesitarían una CPAP porque muestran un SAHOS significativo. Los números son ingentes y los laboratorios de sueño son insuficientes para abordar el estudio polisomnográfico de toda esta población. Por todo ello se necesita acceder a pruebas de sueño más sencillas y de mayor accesibilidad y de esas técnicas nos ocupamos en el siguiente apartado.

### **1.e.vii Poligrafía Respiratoria**

La poligrafía respiratoria (PR) es una exploración médica que analiza las variables respiratorias y cardíacas, pero no las neurofisiológicas, ya que no se colocan



derivaciones electroencefalográficas. La PR es bastante más barata que la PSG y puede hacerse en el domicilio del propio paciente, usando un equipo portátil que hace un registro que se computariza y se interpreta en días posteriores, en una unidad de sueño. El número de canales de la PR, según equipos, son de 4 a 10. La falta de canales que recaben información neurofisiológica es un handicap ya que no hay información sobre la cantidad y calidad del sueño del sujeto estudiado. La PG estaría más indicada en los sujetos en los que hay poca probabilidad de SAHS, buscando descartarse la existencia de la misma. Paradójicamente puede estar también indicada en sujetos con presumible SAHS severo, en los que será más fácil demostrar el síndrome (172). Algunos polígrafos han sido validados, aunque la sensibilidad y especificidad diagnóstica es variable, oscilando entre el 30 y el 100% respectivamente (295). En España también se han validado algunos equipos, pero como cambian y varían frecuentemente los modelos y existen algunas limitaciones en dichas validaciones (296). En el caso de que la PR sea negativa en sujetos sintomáticos debe procederse a indicar una PSG (297).

El Documento de Consenso Español del 2005 determina que la PSG es la prueba de referencia fundamental en el diagnóstico del SAHS, aunque acepta el uso de la PR siempre que se realice de forma reglada y vigilada y su interpretación sea hecha por expertos en estas valoraciones. No obstante, si un sujeto presenta somnolencia diurna importante y una PR negativa para SAHOS debe procederse a realizar otra PSG con todos los medios y derivaciones necesarias para realizarla de forma optimizada (172).

## **1.f La cefalometría.**

### **1.f.i Introducción**

La cefalometría es una técnica, basada en el estudio de una radiografía cefálica estandarizada gracias a la cual, por medio del reconocimiento de una serie de puntos estandarizados, somos capaces de trazar líneas y ángulos, y obtener datos e interrelaciones entre las distintas estructuras craneo-maxilares, duras o blandas, que en ella se representan.

En realidad no se trata de una técnica radiológica, sino del aprovechamiento de la misma mediante un análisis de puntos y medidas derivadas entre ellos. La teleradiografía sobre la que se toman puntos y se efectúan medidas, debe ser hecha según unas normas determinadas que nos permiten estandarizar los resultados y compararlos con patrones normales. Las normas determinadas que nos van a permitir estandarizar resultados, hacen referencia a la orientación en el espacio de la cabeza del paciente mediante tres planos o ejes que confluyen en el centro. Estos ejes son: el vertical, el sagital y el transversal. Una mala orientación va a influir de manera variable sobre el resultado, llegando a provocar distorsiones que a veces inutilizan la radiografía. Existen, para ello, una serie de directrices como es el hecho de que en la imagen las olivas deben coincidir; De no hacerlo, se entenderá que el sujeto de estudio está mal centrado y tiene una rotación en alguno de los tres ejes citados, lo que provocará desdoblamiento de imágenes y asimetrías.

Obtener un estudio cefalométrico a partir de una radiografía lateral bien hecha es sencillo. Únicamente se trata de realizar un trazado siguiendo los perfiles

maxilares, dental y de tejidos blandos. Lo único que hay que determinar es, como realizar dicho trazado:

- Manualmente: Consiste en calcar sobre un papel las estructuras y perfiles de los cuales nos vamos a servir para obtener la información deseada. Es tediosa, y nos obliga a hacer un calco por estudio.
- Manual y posterior digitalización: Conlleva el riesgo de acumular errores durante los procesos de calco y digitalización de la imagen. Es arriesgado en cierto sentido, si bien nos permite realizar tantos estudios como queramos sin tener que repetir el primer paso.
- Digitalización y trazado computarizado: Gracias a un escáner de alta generación, se digitaliza la radiografía y un programa hace todo el trabajo. Se elimina cualquier riesgo de error, es perfecto. El único inconveniente es precio del equipo (escáner + equipo informático + programa de cefalometría).

### **1.f.ii Historia de la cefalometría**

Etimológicamente, la palabra cefalometría procede de las palabras griegas Kephale (cabeza) y metron (medida). Ya en el siglo XVI Leonardo Da Vinci dibujó rostros humanos en los cuales trazaba líneas rectas que pasaban sobre diferentes puntos, construyendo así el primer patrón, aunque sin fines terapéuticos <sup>(298)</sup>. Fue Camper en el año 1780 quien con fines antropológicos realizó las primeras investigaciones, y describió un plano que resultaba de la unión de un punto localizado en el borde superior del meato auditivo externo con otro situado en el borde inferior del ala de la nariz (Plano de Camper). Más de un siglo después, en 1884 se aceptó como plano estandar de orientación el plano de Frankfurt (situado entre el trago, en el borde

superior del conducto auditivo externo, y el punto más inferior del reborde orbitario), en el Congreso Internacional de Antropología de Frankfurt.

Los estudios antropológicos realizados sobre cráneos, pudieron profundizarse, a partir de 8 Noviembre de 1895, gracias al descubrimiento de los rayos X por Von Roentgen (299). En su tesis "Antropometría radiográfica del cráneo", A. J. Paccini (1921) expone por primera vez la utilidad que este estudio tiene para el conocimiento, clasificación y anomalías del crecimiento humano (300), realizando la primera cefalometría; este autor estableció que la precisión de las medidas obtenidas mediante radiografía sobrepasaba a las realizadas por la antropología común. Trasladó a la radiografía ciertos puntos antropológicos convencionales ya descritos con anterioridad (gonion, nasión y espina nasal anterior) y definió otros como la silla turca y el más superior de la proyección del conducto auditivo externo que después paso a llamarse Porion (Po). Utiliza planos y ángulos, así como sus proporciones que toma de la antropología. Todos estos trabajos los realizó sobre una telerradiografía lateral, para la cual colocaba a los pacientes a 2 metros del tubo de rayos X, evitando de esta forma las deformaciones que se producen al colocarlo a menos de la mitad de distancia, que era lo que se venía haciendo (301).

A principios de la década de los años 20 del siglo pasado, aparecen los primeros análisis cefalométricos (302). Los primeros cefalostatos aparecen en la década de los 30, asociados a nombres como Holly Broadbent, Wingate Todd, Herbert Hofrath y Paccini (303). A partir de estos descubrimientos la cefalometría se produce un periodo en el que cada vez aparecen más y mejores sistemas de análisis hasta llegar a los que se usamos actualmente. En 1934 Brodie, basándose en las

investigaciones de Broadbent, midió el crecimiento facial, dividiendo la cabeza en cuatro zonas: craneal, nasal, maxilar y mandibular; determino además el plano oclusal. En 1936 la técnica estaba suficientemente asentada en Europa, porque De Coster había contribuido a su difusión y en el Congreso de la Sociedad Francesa de Ortopedia Dento-Facial celebrado en Bruselas, donde presentó seis comunicaciones sobre este tema (301). Los más conocidos análisis cefalométricos son los análisis de Downs (1948-1956) Steiner (1953-1960) Tweed (1954), Rickkets y colaboradores (1972); el enfoque del "Wits" desarrollado por Jenkins (1955) y descrito más tarde por Johnston (1968) y Jacobson (1975-76); de Wylie y Johnston (1952), Sassouni (1969), Bimler (1973), Eylow (1969) (301).

### **1.f.iii Aplicaciones de la cefalometría**

La cefalometría se ha convertido en la herramienta diagnóstica más importante para el ortodoncista. Cuando se presento la telerradiografía craneofacial en los años 30 del siglo pasado (Hofman y Broadbent por separado) nunca se pudieron imaginar su influencia en la práctica ortodóncica clínica. Trascendió a la práctica como una herramienta de enorme valor descriptivo, diagnóstico y pronóstico en el estudio de las maloclusiones dentales y las alteraciones del crecimiento de los maxilares.

La cefalometría es una exploración complementaria diagnóstica con un valor predictivo moderado para los pacientes sospechosos de SAHS. Existe controversia a cerca del verdadero alcance de su utilidad con defensores y detractores de la misma (277-281). Otra aplicación de la cefalometría es la de observar las alteraciones o efectos secundarios que los dispositivos de avance mandibular provocan en sus usuarios con el tiempo. Los efectos secundarios más notables se relacionan con la

pérdida de la oclusión fisiológica. Algunos autores señalan que determinados sujetos sometidos a tratamiento con prótesis de avance mandibular para tratar un SAHS no sufren nunca estas alteraciones, pero hay un grupo de individuos que si pueden verse negativamente afectados, y otro grupo que incluso puede mejorar su oclusión con el uso del dichos acanzadores (304). Otros autores señalan que aunque es cierto que se puede producir algunas alteraciones, estas son mínimas y bien toleradas por la mayoría de los pacientes y que los cambios dentofaciales son despreciables (305). La cefalometría permite evidenciar estas consecuencias sobre la oclusión, sean cuales fueran.

#### **1.f.iv Puntos, planos y ángulos en cefalometría**

##### Puntos convencionales

- Basion (Ba): Punto más anterior e inferior del orificio occipital mayor.
- Nasion (Na): Vértice superior de la escotadura nasal del frontal.
- Porion (Po): Punto más superior del conducto auditivo externo.
- Suborbitario (Or): Punto de unión entre los rebordes orbitarios inferior y externo.
- Espina nasal anterior (SNA): Punto más anterior de la espina nasal anterior.
- Espina nasal Posterior (SNP): Punto más posterior de la espina nasal posterior.
- Punto A (A): Punto más posterior de la concavidad anterior del maxilar superior.
- Punto B (B): Punto más posterior de la concavidad anterior de la mandíbula.

- Pogonion (Pg): Punto más anterior de la mandíbula a nivel medio de la sínfisis.
- Gnation (Gn): Punto más antero-inferior de la mandíbula a nivel medio de la sínfisis.
- Tubérculos Geni (Ge): punto más posterior de la sínfisis mandibular, que algunos autores identifican con el retrognation.
- Menton (Me): Punto más inferior de la mandíbula a nivel medio de la sínfisis.
- Antegonial (Ag): Punto más posterior de la escotadura antegonial.
- Gonion (Go): Límite más posterior e inferior de la mandíbula.
- Hioides (H): Límite anterior y superior del cuerpo del hioides.

Para obtener los planos y ángulos, se utilizan distintos tipos de análisis cefalométricos que llevan por nombre el de sus creadores. Así pues, utilizando los puntos convencionales y otros más específicos para cada estudio, podemos hacer las cefalometrias de Ricketts, Harvold-McNamara, Mac Horris, Wits de Jacobson, que en su conjunto incluyen muchos parámetros aplicables al estudio cefalométrico de un paciente. El estudio cefalométrico de los pacientes con SAHS no se adapta en su totalidad a estos estudios. Es por eso que los distintos autores que han investigado a cerca de las repercusiones orofaciales del uso de un DIO en pacientes con SAHS han descrito sus propios estudios cefalométricos, como más adelante señalaremos (306-8).

### **1.f.v Cefalometría y SAHS**

A principio de la década de los 80, se produjo la aportación de diversas técnicas radiográficas al conocimiento del SAHS. Así por ejemplo, en el año 1983, Riley y

colaboradores publicaron los primeros estudios cefalométricos en pacientes aquejados de este síndrome (27); Observaron que muchos de los pacientes eran retrognáticos, tenían un paladar blando más largo, una considerable disminución del espacio retrobaselingual (PAS) y un descenso del hioides con respecto al plano mandibular (>AH-PM). En los años siguientes, multitud de publicaciones confirmaron estos primeros hallazgos (309).

En el año 1985, Riley y cols. realizaron una uvulopalatofaringoplastia a 14 pacientes. En 9 de los casos la cirugía fracasó como tratamiento y solo en 5 de los casos fue exitosa. Observaron, a partir de los estudios cefalométricos de los sujetos intervenidos, que el espacio faríngeo situado entre la base de la lengua y la pared faríngea posterior (PAS) en los casos en los que el tratamiento no fue bien era muy estrecho (4-6mm), y advirtieron que dicho espacio era muy ancho en los 5 casos en los que la cirugía resultó exitosa (10-15mm) (310).

Jamieson y cols, y Lyberg y cols, en la década de los 80, fueron más lejos, señalando que encontraban relación directa entre hallazgos cefalométricos y el índice de apnea-hipopnea de los sujetos con SAHS: así, refieren entre el incremento de la distancia que hay entre el punto hioides y el plano mandibular, además del ya citado calibre del PAS, se relaciona con dicho índice (311,312).

Djuspeland y cols en 1987 (313), encontraron, tras el estudio cefalométrico de sus pacientes con SAHS que las modificaciones de los tejidos blandos pueden ser más importantes que los esqueléticos en la mayoría de los pacientes, encontrando que el grosor del paladar blando medido en su región central, o la distancia entre este y la base de la lengua, estaban asociados al SAHS. Para Strelzow y cols. en 1988 (314), los mejores predictores de la severidad de la apnea fueron las variables



cefalométricas de los tejidos blandos: longitud, anchura y área del paladar blando y úvula, así como el área lingual.

En 1989, Riley, Powell y Guilleminault <sup>(315)</sup> comprobaron en pacientes con SAHS que, tras osteotomía sagital inferior y suspensión del hioides, los no respondedores a la cirugía tenían un ángulo SNB (retrognatia) más pequeño que los respondedores, por lo que dedujeron que los SAOS con retrognatia importante (SNB<74º) necesitaban corregir sus anomalías óseas.

Lee y cols (2010) <sup>(316)</sup> señalan que la cefalometría permite distinguir entre sujetos con SAHS que resolverían su enfermedad con prótesis de adelantamiento mandibular de los no respondedores; estos autores encuentran que la longitud del paladar blando determina el éxito o el fracaso del procedimiento.

Recientemente se está enfatizando el estudio cefalométrico en los sujetos con SAHS, distinguiendo entre los obesos frente a los no obesos, ya que los parámetros de alteración encontrados no parecen idénticos <sup>(317)</sup>.

## 1.g JUSTIFICACION

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por un cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardio-respiratorios, secundarios a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior (VAS) que conduce a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño, que provocan constantes desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios ("arousals") que dan lugar a un sueño no reparador (162,318).

Las manifestaciones clínicas más importantes se producen a dos niveles: por un lado las apneas e hipopneas son causa de hipoxemias periódicas que se traducen en constantes caídas de la saturación de oxígeno durante el sueño; y por otro la distorsión de la arquitectura del sueño conduce a la excesiva somnolencia durante el día, dishabilidades cognitivas y alteraciones de la personalidad. Desde el punto de vista epidemiológico, numerosos estudios sugieren la existencia de una relación entre el SAHS no tratado y la aparición de complicaciones cardiovasculares (319), cerebro-vasculares (181,320), accidentes de tráfico (321-324), y exceso de mortalidad asociado al SAHS (41,325-327).

Por otra parte disponemos de tratamientos útiles siendo la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) la terapéutica considerada como más eficaz (328,329). Por todo ello, se ha afirmado que la identificación de los pacientes subsidiarios de tratamiento, por las numerosas complicaciones que comporta, las repercusiones socio-laborales y su negativo impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia, constituye un importante problema de salud (330-332). A pesar de estos hechos, existe una considerable controversia sobre la trascendencia del SAHS, especialmente en los casos no severos (329,333,334). Sin embargo, algunas

publicaciones muestran que incluso sujetos con un IAH bajo pueden sufrir deterioro cognitivo (335), alteraciones de la vigilancia y la ejecución de tareas (336) y accidentes de tráfico (337) que podrían ser evitados con el tratamiento (338,339).

Aunque hay un acuerdo unánime sobre el beneficio de la CPAP y su indicación como tratamiento de elección en los casos de SAHS severos, existe una considerable controversia sobre el tratamiento de los casos leves-moderados. Así la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en las recomendaciones sobre el tratamiento con CPAP sugiere restringir este tratamiento a los casos con un IAH  $\geq 30$  en presencia de síntomas relevantes (318) e individualizar la necesidad de CPAP o no en los casos de pacientes con un IAH  $< 30$  o con sintomatología poco relevante. Un acuerdo entre las Sociedades de Neumología, Neurofisiología y Neurología utiliza un criterio similar de un IAH  $> 20-30$  para la indicación de CPAP (340). El criterio de un IAH  $\geq 30$  para la indicación de CPAP, también es utilizado por los protocolos internacionales (341). Por otra parte, la introducción de la cirugía sobre la vía aérea superior, especialmente a través de técnicas como la uvulopalatofaringoplastia y sus variantes no ofrecen garantías razonables de curación y no están exentos de complicaciones (342,343). Estos resultados son mejores cuando se hace cirugía del ronquido. Sin embargo, el tratamiento no está exento de complicaciones por lo en general es pobremente aceptado en nuestro medio.

Por ello, la investigación que permita el desarrollo de sistemas eficaces de tratamiento para los casos leves-moderados, más cómodos y de menor coste que la CPAP está plenamente justificada.

Los dispositivos intraorales son aparatos que se han diseñado para aliviar y /o tratar la roncopatía y el SAHS, suponiendo una alternativa terapéutica a la CPAP. Estos dispositivos consisten en prótesis dentarias de autoaplicación por el paciente que pueden ser de varios tipos, aunque los más aceptados por su eficacia son los avanzadores de mandíbula que son prótesis que la sitúan en protrusión, avanzando al hueso hoides y lengua (60). La Sociedad Americana para el estudio de los trastornos del sueño (ASDA) publicó en 1995 unas indicaciones para el empleo de los dispositivos intraorales en el tratamiento del ronquido crónico y el SAHS (30); En este trabajo se revisaron las 21 publicaciones que contenían un total de 320 pacientes donde se habían empleado dispositivos intraorales para el tratamiento de la roncopatía y el SAHS. A pesar de las dificultades que conllevaba la comparación de los diferentes estudios, pudo comprobarse que el ronquido autoreferido, mejoraba o desaparecía en la mayoría de los pacientes. Así mismo el IAH se redujo de una media de 49 a 19 y, aproximadamente, en el 50% de los pacientes el IAH bajó por debajo de 10. Sin embargo, en el 40% de los pacientes el tratamiento no fue eficaz. Este estudio meta-análisis concluía que a pesar de los limitados datos disponibles entonces, los dispositivos intraorales podrían constituir una alternativa terapéutica en el tratamiento del ronquido crónico, y los pacientes con SAHS leve-moderado o aquellos que teniendo SAHS grave rechazaban o no toleraban el tratamiento con CPAP.

Los trabajos publicados sugieren que existe un papel de los dispositivos intraorales en el tratamiento de la roncopatía y el SAHS, aunque son necesarios estudios controlados que permitan establecer de forma más precisa sus indicaciones. Una revisión de Cochrane realizada en el 2006, recomienda la

terapia mediante dispositivos intraorales en sujetos con SAHS moderada, e incluso en aquellos con SAHS severo que no toleran la CEPAP (32). Recientemente, un estudio coste-eficacia de dichos dispositivos confirman que reúnen condiciones para ser una alternativa adecuada en los sujetos que no toleran o no aceptan el tratamiento con CPAP (344). No obstante, aunque se considera que son una alternativa terapéutica adecuada en el tratamiento del roncopata con SAHS siguen existiendo aspectos inciertos en su uso y se hacen encarecidas recomendaciones para continuar las investigaciones sobre la eficacia de estos dispositivos intraorales (329).

De otro lado, los efectos secundarios del uso de los dispositivos intraorales han sido discutidos en varios trabajos, encontrándose tolerancia variable en los distintos estudios. Los principales efectos secundarios son pequeñas molestias matutinas a nivel mandibular tras despertarse en la fase inicial y que desaparecen tras la adaptación. Como complicaciones tardías se han descrito tres pacientes que sufrieron dolor a nivel de la articulación temporo-mandibular y que desapareció al suspender el dispositivo. También se ha descrito pacientes que sufrieron como consecuencia del uso de los dispositivos intraorales problemas de maloclusión dental (345-350).

Aunque hay más de 170 publicaciones de impacto sobre los dispositivos intraorales realizadas entre 1982 y los últimos años de esta primera década del siglo XXI (154,351) la utilización de los mismos en el tratamiento del SAHS es relativamente poco común y el análisis de los distintos estudios publicados comparten muchas veces algunas limitaciones comunes entre las que caben destacar:

- 1) La mayoría de los trabajos son estudios no controlados.
- 2) Con frecuencia no se emplea una medida objetiva del ronquido sino que se realiza esa medida basándose en cuestionarios de respuesta subjetiva.
- 3) Los estudios no se han realizado en el laboratorio de sueño, y sus condiciones son menos consistentes con la realidad del paciente.
- 4) El período de seguimiento es en todos los pacientes es bajo y el tiempo de los sujetos empleando el dispositivos intraorales es muy escaso.

Los estudios con dispositivos intraorales publicados hasta ahora sugieren unos buenos resultados en el control del ronquido y reducción del IAH. Sin embargo la mayor parte de los estudios no se llevado a cabo ningún estudio controlado con placebo, ni se ha utilizando para toda la muestra la polisomnografía convencional en el hospital (control del SAHS) y la poligrafía cardio-respiratoria en el domicilio (control del ronquido). Este estudio pretende cumplir con esas premisas, ya que incluye estudios realizados en parte en el domicilio del paciente, lo que permitirá evaluar mejor los resultados del control del ronquido, no sólo por cuestionarios, sino objetivamente mediante un micrófono sensible y el control de la postura de sueño en el ambiente del hogar, lo que es más consistente con la realidad del paciente que el laboratorio de sueño. También incluye estudios mediante PSG en la Unidad de sueño, realizando PSG clínicas completas.

## **1. h OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **1.h.i. Objetivo general**

Evaluar la eficacia y la seguridad a corto plazo del tratamiento con un dispositivo intraoral de avance mandibular (avanzador) en pacientes roncadores habituales con SAHS leve-moderado, en comparación con placebo.

### **1.h.ii Objetivos específicos**

Comparar en los pacientes roncadores habituales con SAHS leve-moderado, los efectos del tratamiento con el dispositivo intraoral (avanzador) y el placebo a los 3 meses de su utilización en los siguientes parámetros:

1. Ronquido, por cuestionario y por medición objetiva con micrófono en domicilio.
2. Variables respiratorias y neurofisiológicas durante el sueño, medidas en domicilio y laboratorio. (IAH, saturación de oxígeno, índice de arousal, estructura del sueño).
3. Determinar si existe alguna variable cefalométrica que se relacionen con la respuesta terapéutica al dispositivo intraoral.
4. Tensión arterial.
5. Estado subjetivo del sujeto durante el sueño y durante el día.
6. Efectos secundarios indeseables.

### **1.h.iii Objetivo secundario**

Evaluar el grado de cumplimiento y adherencia al tratamiento en estos pacientes así como estudiar la seguridad del sistema.

## **1.i HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

El dispositivo intraoral de avance mandibular (avanzador) es eficaz en el tratamiento de la roncopatía crónica y del SAHS leve-moderado y superior al placebo en el control de las siguientes variables:

1. Reducción/supresión del ronquido por cuestionario y medido por micrófono en domicilio.
2. Reducción/normalización del IAH medido por polisomnografía convencional en el laboratorio de sueño y/o disminución del número de apneas e hiponeas.
3. Mejoría en los índices de saturación mínima y de la saturación media de oxígeno.
4. Mejoría subjetiva en la calidad del sueño y la vigilia del usuario.
5. Existencia de algunos parámetros cefalométricos correlacionados con los resultados respiratorios del uso del avanzado.
6. Disminución de la tensión arterial.
7. Ausencias de efectos secundarios relevantes.



## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio consiste en un ensayo clínico prospectivo, aleatorio, doble ciego, cruzado y controlado con placebo, en sujetos roncadores crónicos con SAHS leve-moderado seleccionados de entre los referidos a la Unidad de Sueño del Hospital Txagorritxu por sospecha clínica de SAHS.

### **2.a Ámbito del estudio.**

Pacientes referidos a la Unidad de Sueño del Hospital Txagorritxu por sospecha clínica de SAHS.

### **2.b Criterios de inclusión en el estudio.**

Pacientes mayores de 18 años, roncadores habituales diagnosticados de SAHS leve-moderado mediante polisomnografía convencional y reclutados de manera consecutiva, que dispongan compañero-a de habitación-cama con capacidad para suministrar información.

Se considera roncador habitual a todo paciente cuyo compañero-a de cama manifieste roncar más de cinco días por semana y que sea corroborado con la comprobación de un ronquido objetivo medido mediante poligrafía cardio-respiratoria en domicilio (Mesam IV) donde se compruebe al menos un 30% del período nocturno con ronquido evidente.

Se considera un SAHS leve-moderado a todo paciente que presente un índice de apnea-hipopnea, mediante polisomnografía convencional  $\geq 5$  y  $<$  de 30. Por ello, el índice de apnea-hipopnea por hora de sueño (IAH) de los sujetos incluidos en el

estudio debe ser menor de 30. De forma complementaria, el paciente no deberá tener excesiva somnolencia durante el día (ver criterios de exclusión).

Los pacientes serán informados de la finalidad del estudio y de las dos opciones terapéuticas del mismo (prótesis presuntamente eficaz y placebo presuntamente ineficaz), así como de los controles que deberán seguir. El consentimiento informado será por escrito y los pacientes no podrán formar parte del estudio hasta que no acepten y firmen su participación en el mismo.

## **2.c Criterios de exclusión**

Se consideran criterios de exclusión del estudio a los pacientes que cumplen una o más de las siguientes características:

1. Sujetos con profesión de riesgo y somnolencia moderada o severa durante el día. Se consideran profesiones de riesgo a los conductores profesionales, los trabajadores de la construcción en andamios o situaciones peligrosas, los trabajadores con maquinaria peligrosa para el mismo o para otros y los trabajadores con aparatos o controladores en los que un error pudiera tener graves consecuencias.
2. Cardiopatía coronaria, enfermedad vascular aguda (menor de tres meses) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (EPOC) con una FEV1/FVC < 60% o en tratamiento crónico con teofilinas.
3. Problemas de articulación temporo-mandibular.
4. Pacientes con capacidad de desplazamiento hacia adelante de la mandíbula inferior a 6 mm (protrusión voluntaria < a 6 mm).

5. Pacientes con menos de 10 piezas dentarias en cada arcada dentaria, que imposibiliten la implantación de la prótesis.
6. Periodontitis.
7. Pacientes con reflejo nauseoso elevado que impide la aplicación del avanzador.
8. Trastornos severos del estado cognitivo (enfermedades neurológicas o psiquiátricas graves), pacientes que no sepan leer ni escribir cuyas respuestas a los cuestionarios no sea válida y pacientes con tratamiento crónico con fármacos depresores del SNC.
9. Pacientes cuyas respuestas a los cuestionarios puedan estar influenciadas por las consecuencias de enfermedades crónicas graves: pacientes con neoplasias en fase terminal o enfermedades crónicas debilitantes terminales y/o en fase de reagudización.
10. Mujeres embarazadas desde los 3 meses hasta los 3 meses posteriores al puerperio.

## **2.d Cálculo del tamaño de la muestra**

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado tras explorar el necesario para, utilizando un diseño cruzado, detectar un efecto mínimo en los resultados finales principales relativos a la proporción de roncadores, la proporción de personas con un IAH  $\geq 5$ , la distribución del IAH y la distribución del número de ronquidos por hora de sueño. En los cálculos se ha planteado un error alfa de 0,05, una potencia estadística (1-beta) del 90% y las pruebas de hipótesis bilaterales. Así, serán necesarios 30 pacientes para detectar una diferencia de al menos 0,35 en la proporción de sujetos roncadores o con un IAH  $\geq 5$  (0,95 frente a 0,60), asumiendo una proporción de pares discordantes (máxima) de 0,45, y utilizando la prueba de

McNemar de igualdad de dos proporciones apareadas. Si el número de sujetos aumentara a 40 la potencia estadística para detectar la diferencia sería mayor del 99%. En el caso del IAH, 40 pacientes permitirían detectar una diferencia en las medias del IAH de al menos 9,5 [34,0 frente a 24,5 ó 26,0 frente a 16,5, de acuerdo con los datos del Clark y cols <sup>(349)</sup> y Ferguson y cols <sup>(350)</sup> asumiendo una desviación estándar de las diferencias de 18, y utilizando una prueba de la t para datos apareados. En lo que se refiere al número de ronquidos objetivamente medidos por hora de tiempo en cama, 40 pacientes permitirían detectar una diferencia en las medias de 12,7 (24,0 -datos de nuestros pacientes- frente a 11,3) asumiendo una desviación estándar de las diferencias de 24,1.

## **2.e Diseño del estudio**

Todos los pacientes antes de formar parte del estudio habrán sido evaluados clínicamente mediante anamnesis y exploración completas. Todos los pacientes deberán pasar al menos una parte de este proceso clínico en presencia de un compañero/a, con los que comparten cama. A todos ellos se les tomarán los datos que hacen referencia a su tensión arterial. Todos los sujetos del estudio pasaran por una polisomnografía convencional donde se evidencie que cumplen los criterios de inclusión en relación a la roncopatia e IAH.

Antes de asignar las secuencias del estudio, los pacientes serán evaluados por el Odontólogo quien finalmente establecerá que no exista ninguna contraindicación, desde el punto de vista estomatológico (ver criterios de exclusión), para ser incluidos en el grupo de estudio.

Los pacientes serán asignados de forma aleatoria y cruzada para recibir una de las dos posibles secuencias de tratamiento:

- 1) SECUENCIA A (20 pacientes): 2 semanas de "lavado" sin tratamiento, seguidas de 4 semanas de adaptación y estandarización de la prótesis a estudio (avanzador) y 12 semanas de utilización. Una vez finalizado este período el paciente pasará 2 semanas sin tratamiento (lavado) seguidos de 4 semanas de adaptación y estandarización de la placebo y 12 semanas de utilización del placebo.
- 2) SECUENCIA B (20 pacientes): 2 semanas de "lavado" sin tratamiento, seguidas de 4 semanas de adaptación y estandarización del placebo y 12 semanas de utilización. Una vez finalizado este período el paciente pasará 2 semanas sin tratamiento (lavado) seguidos de 4 semanas de adaptación y estandarización del avanzado y 12 semanas de utilización del mismo.

La asignación a cada secuencia de tratamiento se efectuará aleatoriamente por sistema de sobre cerrado. Esta asignación se realizará por parte de los Odontólogos y será ciega para los investigadores implicados en las pruebas complementarias y el análisis de los resultados. Dado que participan en el estudio dos Odontólogos, la asignación se hará en dos bloques para que cada grupo esté constituido por el mismo número de pacientes.

Ambos grupos serán evaluados al inicio del tratamiento, al finalizar el período de lavado de 4 semanas, al finalizar los períodos de adaptación a la prótesis de 4 semanas y al finalizar las 12 semanas de cada uno de los dos períodos de tratamiento. Desde el inicio del tratamiento se realizaran controles telefónicos mensuales al paciente para evaluar la evolución del estudio y asegurar una buena adherencia al tratamiento.

Dentro del equipo de investigación sólo los Odontólogos conocerán el tipo de prótesis inicialmente asignado a cada paciente, pero desconocerán cualquier resultado de las pruebas efectuadas a los pacientes hasta la finalización del estudio. De la misma forma los investigadores implicados en los controles clínicos y en el análisis de las pruebas realizadas desconocerán, hasta la finalización del estudio, el orden del tratamiento administrado a los pacientes

## **2.f Prótesis utilizadas en el estudio.**

**2.f.i La prótesis Klearway™(DIO-estudio).** Los Odontólogos realizarán moldes dentales de ambas arcadas dentarias del paciente y los remitirán al protésico especializado en su fabricación mecánica (Compañía Europea de Productos Médicos). Una vez esté disponible la prótesis los Odontólogos la adaptarán y harán lo reglajes necesarios al paciente para conseguir un avance mandibular “suficiente” en torno a 8 mm, con al menos un 70% de la máxima capacidad protusiva de la mandíbula. Esta fase puede requerir varias visitas a los dentistas y se dispondrá de un plazo máximo de 4 semanas.

La prótesis Klearway™ es un avanzador mandibular que se fabrica con una resina acrílica elástica, es resistente a temperaturas elevadas y ligeramente blanda a la temperatura corporal lo que permite un mayor confort en el interior de la boca y favorece su retención durante el período nocturno. Esto es especialmente importante en pacientes que han sufrido una pérdida significativa de piezas dentarias. La retención del aparato en la boca sin desplazamientos parece favorecida al permitir la extensión de las caras labial y lingual del sistema a una disposición que usaríamos para de una férula de descarga convencional. El dispositivo también permite los movimientos laterales y verticales de la mandíbula

durante el sueño hasta 1-3 mm para los movimientos laterales y entre 1-5 mm para los movimientos verticales. Esta movilidad reduce el riesgo de problemas en la articulación temporo-mandibular y dolores musculares. Además este sistema ofrece la posibilidad de tener una respiración bucal en aquellos pacientes que sufren obstrucción nasal. De forma adicional, el dispositivo permite que el paciente pueda deglutir, morder, toser, beber líquidos durante la noche sin necesidad de retirar la prótesis.

**2.f.ii La prótesis placebo (DIO-placebo).** Resulta complejo el diseño de un dispositivo intraoral como placebo. Lo ideal sería que fuera idéntico al avanzado pero que no produjera avance mandibular. Diseñar una prótesis neutra es técnicamente posible, pero podría no ser un buen placebo si no aseguramos que no produce avance mandibular. El hecho de separar las arcadas dentarias para mantener el placebo en la boca podría tener un efecto de desplazamiento a nivel de la articulación temporo-mandibular (ATM). Por ello un buen placebo debería envolver ambas arcadas dentarias, sin casi separarlas y debería permitir la apertura bucal sin provocarla. Por otra parte, el paciente no debe ser capaz de diferenciar que tipo de prótesis está usando (placebo o estudio) no sólo porque la forma sea similar, sino también porque ambas producen un "efecto similar" en la boca del paciente. Este tipo de prótesis será diseñada por los Odontólogos implicados en el estudio y fabricada por los protésicos. Se comprobará específicamente que el placebo no produce casi ningún avance mandibular.

## **2.g Variables a analizar en el estudio**

Las variables a analizar se determinaran según los diferentes períodos del estudio y participaran en ellas, secuencialmente, distintos especialistas médicos y odontólogos, enfermeras y personal colaborador

**2.g.i Historia clínica y exploración física.** Estudio básico del paciente para su posible inclusión en el estudio y detectar criterios de exclusión por lo que debe recogerse la existencia de patología crónica previa y la necesidad de tratamiento. Este estudio incluye, además la edad, profesión y nivel de escolarización. Esta exploración sólo se realizará al comienzo del estudio, salvo la exploración odontológica que evaluara la salud oral, dental, la ATM y las relaciones maxilo-mandibulares al finalizar los tratamientos.

**2.g.ii Datos antropométricos y de tensión arterial.** Edad, peso, talla, índice de masa corporal. La tensión arterial se determinará según las normas de la American Society of Hypertension (352,353). Estas medidas se realizarán en la fase inicial del estudio, al final de cada uno de los períodos de lavado, de la adaptación de la prótesis y del final del tratamiento con la prótesis.

**2.g.iii Determinaciones clínicas.** Se realizará una espirometría, un electrocardiograma y una Rx de tórax en posición postero-anterior al inicio del estudio. Estas pruebas forman parte del protocolo básico del estudio de SAHS por lo que no suponen exploraciones añadidas.

**2.g.iv Síntomas relacionados con el SAHS.** Estos datos se recogerán mediante un cuestionario en el que se interrogará la presencia de síntomas relacionados con el SAHS y su intensidad. Estas medidas se realizarán en la fase inicial del estudio, al



final de cada uno de los períodos de lavado, de la adaptación de la prótesis y del final de cada período de tratamiento con la prótesis utilizada.

**2.g.v Evaluación subjetiva del ronquido.** Los sujetos del estudio, y sus compañeros de cama, al finalizar las 12 semanas de uso del placebo y al final de las 12 semanas del avanzador, serán interpelados del siguiente modo:

Comparando con basal ¿como están sus ronquidos?. Las respuestas posibles que el sujeto puede seleccionar son las siguientes:

- Han aumentado mucho
- Han aumentado algo
- Sin cambios
- Han disminuido algo
- Han disminuido mucho

Los resultados considerados como exitosos serán los de los sujetos que respondan “has disminuido mucho” o “han disminuido algo”.

**2.g.vi Evaluación subjetiva del estado del sujeto durante el sueño y durante el día.** Los sujetos del estudio, y sus compañeros de cama, al finalizar las 12 semanas de uso del placebo y al final de las 12 semanas del avanzador, serán interpelados del siguiente modo:

Comparado con la situación basal ¿Qué tal duerme ahora?

Comparando con basal ¿que tal se encuentra durante el día?.

Comparando con basal ¿que tal está de humor?.

Comparando con la situación basal, usted, como compañero de cama ¿Qué tal duerme?

Para cada ítem las respuestas posibles serán:

- Mucho peor
- Algo peor
- Sin cambios
- Algo mejor
- Mucho mejor

Se considera mejoría si el sujeto responde “Mucho mejor” o “Algo mejor”.

**2.g.vii Polisomnografía convencional (PSG).** Realizada en el laboratorio de sueño del hospital Txagorritxu. La presencia o ausencia de apneas e hipopneas durante el sueño se establecerá según los resultados de una PSG efectuada a lo largo de toda la noche con un polígrafo convencional (Sistema Alice 3 de healthdyne) según los parámetros estándar de: Electroencefalograma (C3-A2, C4-A1), electrooculograma, electromiograma (mentoniano y tibial bilateral), electrocardiograma (V2 modificada), esfuerzo respiratorio mediante bandas de resistencia torácica y abdominal, flujo aéreo mediante termistor nasal y bucal, SO<sub>2</sub> mediante pulsioxímetro de dedo (Palco laboratories P-340) y medidor de ronquidos con micrófono selectivo. La PLS será interpretada de forma manual en épocas de 30 segundos, según los criterios de Rechtschaffen y Kales <sup>(354)</sup> y siguiendo las directrices de la SEPAR <sup>(355,356)</sup>. Se identificarán: Tiempo de registro, tiempo de fases NoREM I, II, III y IV, tiempo de REM, eficiencia de sueño y eficacia del sueño, número de apneas e hipopneas, tipo de apneas e hipopneas, tiempo total en apnea e hipopneas, índice de apneas e índice de apnea/hipopnea (IAH), porcentaje de sueño pasado en apnea, duración máxima y media de las apneas y tipos de apneas (obstructivas, centrales o mixtas). También se medirá la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) inicial, media, mínima y porcentaje de SaO<sub>2</sub> por debajo del 90% así como

número e índice de arousals. El tiempo mínimo de registro será de 6 horas y el tiempo mínimo de sueño para considerar el registro válido para su análisis será de 180 minutos de sueño. Los criterios para definir apneas e hipopneas serán los siguientes: *Apneas*: Cese completo o casi completo (>90%) de flujo naso-bucal durante el menos 10 segundos. Las apneas se categorizarán como *obstructivas* si se acompañan de esfuerzo toraco-abdominal; *centrales* si éste está ausente y *mixtas* cuando compartan ambas situaciones en una sola apnea. *Hipopneas*: Reducción del flujo naso-bucal medido por termistor, >50% e <90%, de al menos 10 segundos de duración y que se acompañe de una desaturación de al menos un 4% y/o un arousal según los criterios de la ASDA (357). De acuerdo con otros autores (42) consideramos que un IAH superior a 5-10 es anormal. La PSG se realizará al inicio del estudio y al final de las semanas de cada uno de los períodos de tratamiento.

**2.g.viii Poligrafía cardio-respiratoria (Mesam IV).** Es un sistema ambulatorio de registro digital de 4 canales, pequeño tamaño (190mm X 135mm X 45 mm) y bajo peso (incluidas 6 pilas AA de 1,5 pesa 892 g). El sistema dispone de una memoria de 128 Kilobytes y permite almacenar información durante 18 horas. Para su utilización es preciso disponer de un PC IBM compatible. El aparato registra: 1) Variaciones de la saturación de oxígeno. Es medida con un sensor de dedo mediante un pulsioxímetro comercial (Catalyst Co), que está integrado en el MESAM IV. Los resultados de la oximetría son almacenados cada dos segundos. 2) Variaciones de frecuencia cardíaca. Se filtra un canal de ECG para detectar intervalos RR con una frecuencia de 6 veces por segundo que compara de forma simultánea con los ciclos precedentes almacenados en su memoria. 3) Ocurrencia de ronquidos respiratorios. Mediante un micrófono encapsulado y protegido

colocado sobre el yugulum, que es capaz de estimar el volumen sonoro total y luego filtrar los sonidos entre 50 y 800 ciclos/segundo (en los que habitualmente se producen los ronquidos) que compara con el volumen total. Si la proporción es superior al 50% se produce una señal identificada como un ronquido. Si este volumen excede de un umbral prefijado ( $> 1,1$  mV a 1000 ciclos/segundo) se considera que se ha producido un ronquido fuerte. 4) Sensor de posición corporal. Se trata de una pieza redondeada de 18 mm X 50 mm que se coloca en la parte inferior del esternón. En su interior hay una bola de oro que puede caer en cinco posiciones (de pie, supino, izquierda, derecha y prono). Los resultados del sensor se almacenan cada 10 segundos. El sistema es capaz de almacenar hasta ocho señales por segundo. Una vez finalizados el almacenamiento de los datos, estos son procesados en el PC y pueden ser impresos. El aparato es capaz de hacer una lectura automática (versión 3.32) o manual mediante la interpretación de un registro gráfico en épocas de 10 minutos. El equipo ha sido previamente validado por el equipo de sueño de Txagorritxu en 150 pacientes estudiados simultáneamente con PLS y MESAM IV y enviados a la unidad de sueño por sospecha de SAHS (358). Los mejores resultados los hemos obtenido con la lectura manual: Area bajo la curva ROC de 0,939 y el mejor punto de corte es un Índice de eventos  $\geq 14$  para considerar a un MESAM IV como positivo para el diagnóstico de SAHS [Sensibilidad 97,8% (I.C 95% 94,7%-100%), especificidad 78,3% (I.C 95% 67,9%-88,8%)]. No obstante en este estudio el Mesam IV sólo se empleará para estimar objetivamente el ronquido en domicilio y sus características por lo que no se utilizará para evaluar el SAHS, que se llevará a cabo mediante la polisomnografía convencional en toda la muestra. El Mesam IV se realizará al inicio del estudio y al final de las semanas de cada uno de los períodos de tratamiento. Se

determinarán la SaO<sub>2</sub> inicial, media y mínima así como el tiempo de SaO<sub>2</sub> por debajo del 90%. También se controlará la posición corporal y su relación con los diferentes eventos. En cuanto al ronquido, se determinará su intensidad, el número de ronquidos por hora de registro, el porcentaje de tiempo de registro con evidencia del ronquido y su relación con la postura de sueño. Los datos de la polisomnografía y del Mesam IV serán interpretados por un neurofisiólogo y un neumólogo, respectivamente y se leerán de forma ciega utilizando códigos en lugar de nombres para la identificación de los pacientes. El mismo sistema será empleado en la recogida de los datos.

**2.g.ix Cumplimiento horario en el uso de la prótesis.** El cumplimiento se recogerá según la declaración del paciente y con el consenso de su acompañante. Si no hay consenso primará la declaración del paciente. En cada control se recogerán el número de noches por semana que usa la prótesis desde el último control efectuado y el número medio de horas por noche de uso. La media horaria de uso del sistema se estimará multiplicando el número de noches por semana que usa la prótesis por el número de horas por noche dividido por siete. Así una persona cuyo último control fue realizado hace 12 semanas y que refiere haber usado la prótesis 5 días por semana y una media de 6 horas por noche, su cumplimiento estimado será:

$$\frac{5 \text{ días/semana} \times 6 \text{ horas/noche}}{7 \text{ días}} \times 100 = 4,3 \text{ horas por día}$$

Si el paciente hubiera tenido diferentes cumplimientos en distintas semanas se

hará la media para cada semana y se hará el promedio final. Se considerará un “buen cumplidor” cuando la media de horas sea igual o superior a 4 horas por noche (359). Los pacientes “malos cumplidores” no serán sacados del estudio y sólo se considerarán fracaso terapéutico cuando no toleren en absoluto alguna de las prótesis o hubieran de ser retiradas por la aparición de efectos indeseables. Estas medidas se realizarán en la fase inicial del estudio, al final de cada uno de los períodos de lavado, tras la adaptación de las prótesis y del final de cada período de tratamiento con la prótesis. Para cada paciente se realizarán controles telefónicos de “refuerzo” con la adherencia al tratamiento y tanto el equipo de odontólogos como los médicos clínicos insistirán en el cumplimiento en cada visita.

**2.g.x Medidas higiénico dietéticas.** Se instruirá a todos los pacientes sobre medias generales de pérdida de peso, abstinencia de alcohol, fármacos sedantes e higiene del sueño:

- a. Dieta Se recomendará la pérdida de peso en los pacientes con sobrepeso y obesidad (índice de masa corporal > 25 Kg/m<sup>2</sup>), recomendado la dieta y consejos por escrito, que será entregado al paciente para que lo siga en su domicilio. El paciente leerá durante la primera visita todos los consejos y se comprobará que los haya comprendido correctamente. En cada visita se interrogará por el seguimiento de la dieta, realizando las preguntas que constan en la hoja de recogida de datos.
- b. Abstinencia de alcohol Se recomendará la abstinencia de alcohol en cada visita, especialmente a partir de las 18 horas. En cada visita se registrará el consumo el consumo de alcohol.
- c. Abstinencia de fármacos depresores del SNC No están permitidos y

se considerará una violación de protocolo. Si su uso es superior a dos semanas el paciente saldrá del estudio.

- d. Higiene de sueño Se recomendará hábitos correctos de sueño en todos los pacientes, con suficiente número de horas de sueño y la evitación del decúbito supino para dormir.

2.g.xi **Variables cefalométricas.** Se obtendrán mediante cefalometría lateral realizada al final de la espiración con el paciente sentado y despierto según técnica estándar (360). La cefalometría se realizará al inicio del estudio (situación pre-tratamiento). Las radiografías serán analizadas señalando los puntos que permitan realizar las siguientes identificaciones y medidas:

- i. PAS: Es el espacio aéreo posterior y representa la distancia desde la base de la lengua a la pared posterior de la faringe medida por una línea dibujada desde el punto B al Go.
- ii. MPH: Indica la posición del hueso hioides en relación con el plano de la base mandibular.
- iii. PNS-P: Distancia desde la espina nasal posterior a la parte más alejada del paladar blando. Indica la longitud del paladar blando.
- iv. SNA: Ángulo formado por la línea que va desde la silla turca al nasion (SN) y AN.
- v. SNB: Ángulo formado por la línea que va desde la silla turca al nasion (SN) y BN.
- vi. MPHGE: ángulo entre las líneas H-GE y MP, que indica el grado

de horizontalidad de la lengua.

- vii. DM: Mediante Tele radiografía específica, también se medirá la distancia desde el borde externo del conducto auditivo externo hasta el cóndilo mandibular.

**2.g.xii Manejo y almacenamiento de datos.** Todos los datos se recogerán en un cuaderno editado a tal efecto y se almacenarán en un soporte magnético. Las ausencias de información o las discrepancias evidentes serán consultadas con los investigadores responsables y, en su caso, subsanadas. La inclusión de los datos será por mecanismo de doble entrada para evitar los errores de transcripción. El programa de recogida de datos se realizara con el sistema Blaise que permite diferentes niveles de seguridad en la información estableciendo rangos para minimizar los errores. La persona encargada de la entrada de datos desconocerá el grupo de tratamiento asignado a cada paciente y no habrá tenido una implicación directa en el estudio.

El análisis descriptivo de los datos incluirá el estudio de la distribución de las variables continuas (media, desviación estándar, mediana, rango intercuartílico) y de los sujetos clasificados de acuerdo con los valores de las variables categóricas. El estudio de la comparación del efecto de los dos tipos de prótesis se realizará de acuerdo con el diseño cruzado utilizado en el proyecto de Senn <sup>(361)</sup>. La comparación de proporciones (roncadores, sujetos con IAH  $\geq 5$ , etc) se realizará mediante métodos “exactos”, utilizando la prueba de Fisher-Irwin para datos apareados así como la regresión logística condicional (LogXact. Software for exact logistic regression. Cytel Software Corporation, Cambridge, MA, 1992). En el caso de las variables continuas (IAH, número de ronquidos por horas, etc) se utilizará el



análisis de varianza para medidas repetidas, considerando como variables independientes el individuo, el tipo de tratamiento (prótesis-estudio y prótesis-placebo) y el periodo. Se explorará el posible efecto “residual” mediante un término de interacción entre la variable tratamiento y el periodo. Además, se estudiará el posible efecto confundente de terceras variables utilizando el modelo de regresión logística condicional, para las proporciones, y el análisis de covarianza para las variables continuas. Para las variables continuas, se realizará un análisis paralelo aplicando la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon a los rangos de las diferencias entre las dos medidas obtenidas en cada paciente al final de los dos periodos de tratamiento prótesis-estudio (avanzador), y placebo. Para realizar las correlaciones entre datos cefalométricos y evolución de la IHA se usara la Rho de Spearman.

## **2.h Definición de éxito y fracaso terapéutico**

### **1. Tratamiento exitoso.**

- a. *Ronquido subjetivo*: Disminuyen más del 80%, mucho o algo, los ronquidos percibidos por el compañero de cama.
- b. *Ronquido objetivo* Hay reducción objetiva del ronquido/hora  $\geq 50\%$  o hay reducción en el porcentaje de sueño con ronquido  $> 50\%$
- c. *SAHS*: Reducción del IAH  $< 10$

### **2. Fracaso terapéutico.**

- a. Diminución del ronquido subjetivo por debajo del 80% en opinión del compañero de cama. Cambios en las medidas objetivas del ronquido en porcentajes inferiores a los descritos para el tratamiento exitoso del ronquido.

- b. IHA > 10
- c. También se considerará fracaso terapéutico cuando por la razón que sea el paciente no sea capaz de tolerar las prótesis ensayadas.
- d. Los empeoramientos del ronquido.

El cumplimiento horario por debajo de 4 horas no se considerará fracaso terapéutico pero se hará constar y se tendrá en cuenta en el análisis de los datos.

## **2.j Enmascaramiento.**

Una dificultad adicional será el enmascaramiento de las determinaciones y las intervenciones del estudio para poder mantener el doble ciego. Personal no relacionado con las intervenciones asignará la aleatorización por el sistema de sobre cerrado. El equipo de odontólogos y el equipo que realizará los controles clínicos y las pruebas de sueño no se suministrarán ninguna información acerca de los pacientes que, además, serán controlados por separado. De forma adicional, todos los controles y resultados de las pruebas se identificarán con códigos y no con nombres.

### 3. RESULTADOS OBTENIDOS

#### 3.a Resultados Obtenidos

El tiempo transcurrido para completar la fase ejecutiva del estudio ha sido de unos seis meses. Se han incluido 42 pacientes ( $n = 42$ ) (98%). Dos varones y dos mujeres, han abandonado el estudio (10%), lo que ha permitido concluir el estudio a un total de 38 sujetos (90%). La edad media de los sujetos estudiados es de 46 (9.3) años, siendo 33 varones (Tabla I).

La media de la máxima protrusión posible en la población seleccionada es de 9.5(3.6) mm y, con prótesis de adelantamiento (avanzador) la máxima protrusión obtenida es de 8.6 (2.8) mm. (Tabla II).

Durante el estudio la evolución del índice de masa corporal (IMC), ha variado entre su situación basal que era de 27.7(3.2) y el final de los periodos de uso del placebo fue de 29.3(9.2)( $p = 0.042$ ), y del uso del avanzador que fue de 28.0(3.2)( $p = 0.022$ ) (Tabla III). En el periodo de estudio, la media de consumo de alcohol (gr/día) ha disminuido entre la situación basal (20.3 gr/día (22.8) y el periodo de estudio con placebo (11.1 gr/día (15.1)(  $p = 0.004$ ), y con avanzador (14.7 gr/día (21.6) ( $p = 0.017$ ) (Tabla III).

En cuanto al cumplimiento y seguimiento obtenido en nuestros pacientes ha sido de 6.2(1.8) horas/noche con el placebo, y 6.4(2.0) con el avanzador, habiéndose encontrado que el 86.4% de los usuarios de avanzador y el 76% de los usuarios de placebo han usado la prótesis durante más de 5 horas por noche.

La evolución del ronquido ha sido variable en función de los datos subjetivos, aportados por el compañero de cama, frente a la medida objetiva y física de los mismos. Un 47.4% de los sujetos de estudio señalaron que en su opinión hubo una disminución del ronquido durante el periodo de uso del placebo, pero ese porcentaje se elevó a un 94.7% durante el periodo de uso del avanzado, siendo esta segunda diferencia significativa respecto a la habida con el placebo ( $p < 0.001$ ) (Tabla IV). También hay diferencias significativas ( $p = 0.008$ ), en la valoración positiva que hacen los sujetos de su sueño durante los periodos del uso del avanzado (60.5%) y del placebo (28.9%). En cuanto a la valoración subjetiva del paciente respecto a su estado durante el día y su estado de humor las diferencias encontradas durante los periodos de placebo y avanzado en relación al estado basal no son significativas. Prueba de McNemar. (Tabla IV).

La opinión del compañero de cama, un parámetro menos subjetivo que el anterior, coincide en apuntar a la mejoría del ronquido en un 50% cuando usan el placebo, frente al 87.2% cuando son usuarios del avanzado, siendo estas diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) (Tabla V). De otro lado, el compañero de cama duerme mejor, en comparación con el periodo basal, cuando el paciente usa el avanzado (74.4%) que cuando el paciente usa el placebo (31.6%) ( $p < 0.001$ ); Otro tanto puede decirse de la valoración que hace el compañero de cama del estado anímico del sujeto de estudio durante el periodo de vigilia, ya que hay mejoría significativa cuando el paciente duerme con el avanzado en relación al placebo ( $p < 0.001$ ) (Tabla V). No hay diferencias significativas respecto al periodo basal en cuando al humor del paciente durante el día, considerando el uso del avanzado vs placebo (prueba de McNemar)

La medida objetiva del ronquido, tomada con equipos de medida objetiva y lectura manual y automática independientes, ofrece los siguientes resultados: un 15.8% de los sujetos presentan una reducción del número de ronquidos por hora superior al 50% (frente al 8.1% de reducción habida con el placebo), no habiendo reducción significativa del número de ronquidos por hora en más del 50%. Por otro lado, la reducción del porcentaje de sueño roncado en más del 50% se consigue en el 24.2% de los usuarios del avanzado (frente al 11.4% de los usuarios del placebo) y estas diferencias no son estadísticamente significativas en la Prueba de McNemar (Tabla VI). De otro lado, se aprecia que algunos pacientes no solamente no mejoran de su ronquido sino que aumentan el número de ronquidos por hora y el tiempo de sueño roncado, especialmente con el uso del placebo, pero también con el uso del avanzado, aunque las diferencias no son significativas (Tabla VI). El índice de ronquido por hora (Tabla VIII) ha sido de 24.5 (13.4) durante el periodo basal, de 29.9 (14.9) de los usuarios del placebo y 21.1(12.5) de los usuarios del avanzado, advirtiéndose en estas cifras que los usuarios del placebo muestran valores de aumento del índice de ronquido/hora que son estadísticamente significativos ( $p = 0.037$ ), no alcanzando a serlo la disminución mostrada por los usuarios de la avanzada ( $p = 0.264$ )(Tabla VIII). En cuanto al porcentaje total del tiempo roncado durante el sueño se observa que en el periodo basal era de 60.9(24.2) y que se eleva a 71.6(27.1) en el usuario del placebo, y que disminuye a 55.0(30.8) en el usuario del avanzado, siendo estadísticamente significativa únicamente la relación del par basal-placebo ( $p = 0.016$ ) (Tabla VIII).

Los resultados respiratorios, en lo referente a apneas e hipopneas han sido los siguientes: El número absoluto de apneas-hipopneas aumenta desde la situación basal que era de 96.3 (66.4) hasta 165.6 (170.4) durante el uso del placebo, pero se

reduce hasta 71.4 (91.8) en el periodo de uso del avanzado, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (Tabla VII). Esta disminución del número absoluto de las apneas-hipopneas entre los periodo basal y el de utilización del avanzado, con significación estadística, afectan tanto a las apneas obstructivas como a las centrales (Tabla VII). La cifra absoluta de hipopneas, no obstante, no ha variado significativamente a lo largo de todo el estudio (Tabla VII).

El índice de apnea-hipopnea (IAH) ha sido de 15.3 (10.2) en situación basal, 25.9 (26.0) mientras usaron el placebo y 11.9 (15.5) mientras usaron el avanzado mandibular para dormir (Tablas VIII), siendo esta diferencia, entre avanzada y basal significativa ( $p = 0.019$ ). No hemos encontrado diferencias en la duración media de las apneas/hipopneas entre los periodos basal y avanzado pero si en el par basal-placebo, evidenciando una prolongación de su duración en los usuarios del placebo (Tabla VIII). Hemos tenido una reducción del IAH  $> 50\%$  en el 18.4 % de los sujetos tratados con placebo y en el 46.2 % de los sujetos tratados con el avanzado, siendo estas diferencias del par basal-placebo, basal-avanzador significativas ( $p = 0.013$ ) (Tabla IX). La reducción del IAH  $< 5$ /hora se ha obtenido en el 15.8% de los usuarios del placebo, frente al 31.6 % de los portadores del avanzado, sin que la diferencia entre los pares placebo-basal y placebo-avanzador tengan significación estadística ( $p = 0.180$ ). Hemos encontrado un reducción del IAH  $< 10$ /hora en el 44.7% de los usuarios del placebo frente al 57.9 % de los usuarios del avanzado, no habiendo diferencias significativas entre estos pares ( $p = 0.267$ ) (Tabla IX). Ha habido un aumento del IAH  $> 50\%$  en el 31.6 % de los sujetos que dormían con el placebo, frente al 10.3 % de los que dormían con el avanzado, siendo la diferencia entre los pares placebo-basal y avanzado-basal estadísticamente significativos ( $p = 0.039$ ) (Tabla IX).

Hay pequeñas diferencias tanto en la saturación mínima como en la media de oxígeno en sangre durante el sueño, entre los pares basal-placebo y basal-avanzador, pero estas diferencias no alcanzan significación estadística (Tabla X). El CT90 basal, que era de 1.1(2.4) aumenta durante el uso del placebo hasta 3.8(6.7) lo que supone un aumento significativo ( $p > 0.001$ ); no obstante el aumento observado durante el periodo del uso del avanzado, hasta 2.3(5.5), no alcanza significación estadística (Tabla VIII).

El índice de arousal ha sido de 17.9 (5.9) en el estudio basal, 26.8 (13.7) durante el uso del placebo y 18.3 (7.8) durante el periodo de uso del avanzado (Tabla VIII). Respecto al par basal-placebo observa un incremento significativo del índice de arousal ( $p < 0.001$ ); sin embargo, el índice de arousal en el par basal-avanzada no muestra diferencias significativas ( $p = 0.097$ ). En cuanto a la estructura del sueño, los pares basal-placebo y basal-avanzador no demuestran diferencias significativas en el tiempo total de sueño, ni en los tiempos parciales de fases I, II, III, IV y REM. Tampoco hay variaciones de valor estadístico en la eficacia y eficiencia del sueño entre los periodos basal, placebo y avanzada (Tabla XI).

Respecto a la tensión arterial, no hemos encontrado diferencias en la tensión sistólica ni en la diastólica entre los periodos basal, placebo y avanzado (Tabla XII).

Los resultados de los valores cefalométricos han sido correlacionados con el índice apnea-hipopnea (IAH) durante los periodos de uso del placebo y del avanzado, usando el Rho de Spearman. El coeficiente de correlación de Spearman es un parámetro con valores que oscilan entre 1 y -1. Los valores positivos de ese coeficiente indican relación directamente proporcional entre la medida

cefalométrica y la mejoría del IAH; contrariamente, los valores negativos indican relación inversa entre la medida cefalométrica y la mejoría del IAH, de manera que un valor alto de una medida cefalométrica concreta significa que hay un empeoramiento del IAH respecto al periodo basal. Los valores extremos, cercanos a 1 o -1, indican una relación fuerte entre la medida cefalométrica y el IAH, mientras que los valores cercanos a 0 indican una relación débil entre aquellos valores. En la Tabla XIII se expresan estos hallazgos, y puede comprobarse que únicamente existe una relación estadísticamente significativa en el valor cefalométrico que mide la posición del hueso hioides en relación con el plano mandibular, de forma que a menor medida de esta distancia más mejora el IAH en el periodo de uso del avanzador ( $p 0.007$ ), siendo no significativa la correlación de esa misma medida MPH con el IAH del periodo de uso del placebo ( $p 0.238$ ). El resto de medidas cefalométricas (PAS, PNSP, SNA, SNB, MPHGE y DM) no tienen relación con el IAH, en los pares basal-placebo y basal-avanzada (Tabla XIII).

Los efectos secundarios (Tabla XIV) han sido frecuentes tanto con el uso del placebo (86.8 %) como con el uso del avanzador (85.7 %). En lo que se refiere a los efectos secundarios del avanzador, han sido leves en el 57.1 % de los casos, moderados en el 16.7 % y graves en el 11.9% (5 pacientes) de los 38 sujetos estudiados. Los casos de complicación grave se deben a alteraciones irreversibles de la oclusión, aunque ello no supusiera molestia subjetiva para ninguno de los sujetos afectados. Los efectos secundarios leves y moderados han sido pasajeros y han cedido parcialmente con el hábito de uso del avanzador. Los efectos secundarios más importantes han sido la hipersalivación (35.7%), el dolor local (23.8%), los desajustes matutinos de la dentadura (11.9%), el dolor referido a la ATM (7.1%) y, paradójicamente, la sequedad oral (4.8%) (Tabla XIV).



## **3.b TABLAS**

### **Tabla I**

- **Incluidos 42 (98%)**
- **Abandonos: 4 (10%) 2H y 2M**
- **Completados: 38 (90%)**
- **Edad media: 46 años  $\pm 9,3$**
- **33 varones (87%)**

En esta Tabla se contabilizan los sujetos incluidos en el estudio, su edad media, sexo y abandonos. Las frecuencias con sus porcentajes y las medias con la correspondiente desviación estándar.

### **Tabla II**

- **Máxima protrusión posible : 9.5 mm  $\pm 3.6$**
- **Máxima protrusión aplicada: 8.6 mm  $\pm 2.8$**

Medias y desviaciones estándar de la protrusión posible y la aplicada, en la población incluida en el estudio.

**Tabla III**

	<b>Basal</b>	<b>Placebo</b>		<b>Avanzada</b>	
	<b>Media±SD</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27.7 ± 3.2</b>	<b>29.3 ± 9.2</b>	<b>0.042</b>	<b>28.0 ± 3.2</b>	<b>0.022</b>
<b>Alcohol (gr/día)</b>	<b>20.3 ± 22.8</b>	<b>11.1 ± 15.1</b>	<b>0.004</b>	<b>14.7 ± 21.6</b>	<b>0.017</b>

En esta tabla se señala la situación del índice de masa corporal y de consumo de alcohol en los distintos momentos del estudio, y su significación estadística en comparación a los valores basales. Los datos están expresados como media y desviación estándar.

**Tabla IV**

<b>Resultados de los cuestionarios (subjetivo)</b>			
<b>Opinión el paciente sobre sí mismo</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Avanzada</b>	<b>p</b>
<b>Sujeto refiere que duerme mejor</b>	11 (28.9%)	23 (60.5%)	0.008
<b>Sujeto refiere que ronca menos</b>	18 (47.4%)	36 (94.7%)	<0.001
<b>Sujeto dice que está mejor durante el día</b>	11 (28.9%)	18 (47.4%)	0.118
<b>Sujeto dice que está de mejor humor</b>	7 (18.4%)	8 (21.0%)	0.999

En esta tabla se señala la situación de opinión sobre sí mismo con respecto a basal. Los valores están expresados mediante *n* y porcentaje. La prueba estadística realizada para comparar dichos porcentajes es la prueba de McNemar.

**Tabla V**

<b>Resultados de los cuestionarios (subjetivo)</b>			
<b>Opinión del compañero/a de cama sobre el paciente (%) (n=38)</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Avanzada</b>	<b>p</b>
<b>Refiere que ronca menos</b>	19 (50.0%)	34 (87.2%)	<0.001
<b>Compañero duerme mejor</b>	12 (31.6%)	29 (74.3%)	<0.001
<b>Refiere que está mejor durante el día</b>	5 (13.2%)	21 (53.9%)	<0.001
<b>Refiere que esta de mejor humor</b>	6 (15.8%)	11 (28.2%)	0.267

En esta tabla se señala la situación de opinión del compañero de cama con respecto a basal. Los valores están expresados mediante *n* y porcentaje. La prueba estadística realizada para comparar dichos porcentajes es la prueba de McNemar.

**Tabla VI**

<b>Resultados de la evolución del ronquido objetivo (manual)</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Avanzada</b>	<b>P</b>
Reducción del nº de ronquidos/hora > 50% (manual)	8.1%	15.8%	0.453
Aumento del nº de ronquidos/hora > 50% (manual)	37.8%	26.3%	0.227
Reducción del nº de ronquidos/hora > 50% (automático)	8.1%	23.7%	0.109
Aumento del nº de ronquidos/hora > 50% (automático)	32.4%	21.1%	0.063
Reducción del % sueño con ronquido > 50%	11.4%	24.2%	0.344
Aumento del % sueño con ronquido > 50%	45.7%	30.3%	0.109

En esta tabla se representan los porcentajes de aumento o reducciones mayores del 50% con respecto al momento basal. La prueba estadística realizada para comparar dichos porcentajes es la prueba de McNemar.

**Tabla VII**

<b>Número de apneas durante el sueño</b>					
	<b>Basal</b>	<b>Placebo</b>		<b>Avanzada</b>	
	<b>Media±SD</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>
<b>Nº de apneas/hipopneas</b>	96.3 ± 66.4	165.6 ± 170.4	0.109	71.4 ± 91.8	0.017
<b>Nº de apneas obstructivas</b>	24.8 ± 31.1	46.8 ± 58.1	0.091	18.7 ± 38.7	0.016
<b>Nº de apneas centrales</b>	11.2 ± 17.7	19.0 ± 50.2	0.741	4.4 ± 8.0	0.006
<b>Nº de apneas mixtas</b>	3.8 ± 7.2	12.0 ± 26.2	0.039	4.1 ± 12.1	0.345
<b>Nº de hipopneas</b>	57.3 ± 42.9	89.1 ± 98.1	0.147	45.1 ± 50.4	0.076

En esta tabla se señala el número de apneas e hipopneas en los distintos momentos del estudio, y su significación estadística en comparación a los valores basales. Los datos están expresados como media y desviación estándar.

**Tabla VIII**

<b>Parámetros respiratorios generales durante el sueño</b>					
	<b>Basal</b>	<b>Placebo</b>		<b>Avanzada</b>	
	<b>Media±SD</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>	<b>Media±SD</b>	<b>P</b>
<b>IAH</b>	15.3 ± 10.2	25.9 ± 26.0	0.091	11.9 ± 15.5	0.019
<b>Índice arousal</b>	17.9 ± 5.9	26.8 ± 13.7	<0.001	18.3 ± 7.8	0.832
<b>CT90</b>	1.1 ± 2.4	3.8 ± 6.7	0.001	2.3 ± 5.5	0.097
<b>Índice de ronquido/hora</b>	24.5 ± 13.4	29.9 ± 14.9	0.037	21.1 ± 12.5	0.264
<b>Duración media de AH</b>	16.5 ± 2.6	20.9 ± 12.7	0.001	16.9 ± 3.5	0.469
<b>% de ronquido</b>	60.9 ± 24.2	71.6 ± 27.1	0.016	55.0 ± 30.8	0.466

En esta tabla se señalan diversos parámetros respiratorios generales durante el sueño en los distintos momentos del estudio, y su significación estadística en comparación a los valores basales. Los datos están expresados como media y desviación estándar.

**Tabla IX**

<b>Resultados para el índice de apnea/hipopnea (IAH)</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Avanzada</b>	<b>p</b>
<b>Reducción IAH &gt; 50%</b>	18.4%	46.2%	0.013
<b>Aumento IHA &gt; 50%</b>	31.6%	10.3%	0.039
<b>IAH &lt; 5/hora</b>	15.8%	31.6%	0.180
<b>IAH &lt; 10/hora</b>	44.7%	57.9%	0.267

En esta tabla se muestra el porcentaje de pacientes que aumentan o disminuyen el IAH con respecto al momento basal en placebo y avanzada. La prueba estadística realizada para comparar dichos porcentajes es la prueba de McNemar.

**Tabla X**

<b>Saturación de oxígeno en sangre durante el sueño</b>					
	<b>Basal</b>	<b>Placebo</b>		<b>Avanzada</b>	
	<b>Media±SD</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>
<b>Saturación O2 mínima</b>	81.5 ± 9.5	80.3 ± 6.1	0.053	83.1 ± 6.0	0.485
<b>Saturación O2 media</b>	86.9 ± 14.7	89.4 ± 2.8	0.494	89.8 ± 2.0	0.912

En esta tabla se señalan diversos parámetros de saturación durante el sueño en los distintos momentos del estudio, y su significación estadística en comparación a los valores basales. Los datos están expresados como media y desviación estándar.

**Tabla XI**

<b>Estructura del sueño</b>					
	<b>Basal</b>	<b>Placebo</b>		<b>Avanzada</b>	
	<b>Media±SD</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo total de sueño</b>	372.6 ± 68.5	363.9 ± 68.3	0.353	368.3 ± 49.1	0.500
<b>Tiempo en fase I</b>	18.1 ± 10.3	15.1 ± 9.5	0.151	15.2 ± 14.8	0.240
<b>Tiempo en fase II</b>	235.7 ± 53.7	237.9 ± 59.4	0.904	223.6 ± 56.5	0.204
<b>Tiempo en fase III</b>	27.7 ± 16.3	24.4 ± 22.9	0.460	27.7 ± 20.8	0.902
<b>Tiempo en fase IV</b>	5.3 ± 9.4	3.5 ± 8.1	0.155	5.0 ± 10.1	0.911
<b>Tiempo en fase REM</b>	81.6 ± 26.1	80.7 ± 27.9	0.948	83.0 ± 35.3	0.898
<b>Eficiencia</b>	87.1 ± 7.8	88.9 ± 7.8	0.091	88.8 ± 7.8	0.109
<b>Eficacia</b>	29.7 ± 8.7	29.2 ± 10.2	0.489	31.2 ± 10.5	0.524

En esta tabla se señalan diversos parámetros referentes a la estructura del sueño en los distintos momentos del estudio, y su significación estadística en comparación a los valores basales. Los datos están expresados como media y desviación estándar.

**Tabla XII**

<b>Tension Arterial</b>					
	<b>Basal</b>	<b>Placebo</b>		<b>Avanzada</b>	
	<b>Media±SD</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>	<b>Media±SD</b>	<b>p</b>
<b>Tensión Arterial Sistólica</b>	123.82 ± 9.89	123.63 ± 18.47	0.615	125.92 ± 15.63	0.209
<b>Tensión Arterial Diastólica</b>	82.76 ± 6.54	85.53 ± 10.77	0.230	84.08 ± 9.79	0.317

En esta tabla se señalan datos de tensión arterial en los distintos momentos del estudio, y su significación estadística en comparación a los valores basales. Los datos están expresados como media y desviación estándar.

**Tabla XIII**

<b>Relación entre determinaciones cefalométricas y mejoría en IAH</b>				
	<b>Mejora de IAH en PLACEBO</b>		<b>Mejora de IAH en AVANZADA</b>	
	<b>Coefficiente</b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>p</b>
<b>PAS: Espacio aéreo posterior: Distancia desde la base de la lengua a la pared posterior de la faringe. Basal</b>	0.144	0.424	0.093	0.603
<b>MPH: Posición del hueso hioides en relación con el plano de la mandíbula. Basal</b>	-0.211	0.238	-0.451	0.007
<b>PNSP: Distancia desde la espina nasal posterior a la parte más elevada del paladar blando. Indica la longitud del paladar blando. Basal</b>	0.006	0.976	0.188	0.286
<b>SNA: Angulo por la línea que va desde la silla turca al nación (SN) y (AN). Es el ángulo entre el maxilar superior y la base del cráneo. Basal</b>	0.163	0.364	0.116	0.513
<b>SNB: Angulo formado por la línea que va desde la silla turca al nación (SN) y (BN). Es el ángulo entre la mandíbula y la base del cráneo. Basal</b>	0.062	0.730	0.101	0.572
<b>MPHGE: Angulo por las líneas H-GE y MP. Indica el grado de horizontalidad de la lengua. Cuanto más abierto la lengua estará más caída. Basal</b>	-0.095	0.598	-0.261	0.136
<b>DM: Distancia desde el borde externo del CAE hasta el cóndilo. Comprueba si hay desplazamientos mandibulares. Basal</b>	0.101	0.957	0.143	0.419

En esta tabla se muestran las correlaciones (Rho de Spearman) entre las diferentes determinaciones cefalométricas basales y la mejoría en el IAH para placebo y avanzada. Las columnas de la "p" indican la significación estadística que estos coeficientes tienen y observamos que sólo es estadísticamente significativa la relación entre MPH y la mejoría de IAH en avanzada.

**Tabla XIV**

<b>Efectos secundarios</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>Avanzada</b>
<b>% efectos secundarios</b>	86.8%	85.7%
<b>Grado leve</b>	20(52.6%)	24 (57.1%)
<b>Grado moderado</b>	13 (34.2%)	7 (16.7%)
<b>Grado severo</b>	0 (0%)	5 (11.9%)
<b>Hipersalivación</b>	22 (57.9%)	15 (35.7%)
<b>Dolor dental o gingival</b>	4 (10.5%)	7 (16.7%)
<b>Dolor en lengua</b>	4 (10.5%)	3 (7.1%)
<b>Mal anclaje dental matutino</b>	2 (5.3%)	5 (11.9%)
<b>Dolor en ATM</b>	1 (2.6%)	3 (7.1%)
<b>Sequedad de boca</b>	1 (2.6%)	2 (4.8%)

En esta tabla se describen los efectos secundarios de la muestra mediante las *n* y los porcentajes.



## 4. DISCUSIÓN

La prótesis de adelantamiento mandibular (avanzadores) viene aplicándose en el tratamiento del SAHS desde finales de la pasada década de los 80, como alternativa terapéutica a la CPAP y a la uvulopalatofaringoplastia (32,349,362). La aplicación terapéutica de los avanzadores mandibulares en el tratamiento de la roncopatía y en el SAHS leve y moderado está admitida y recomendada por la comunidad científica experta en la materia (32,33,34) .

Nuestro ensayo de seguridad y eficacia de un avanzador mandibular se ha realizado según diseño, cumpliendo secuencias y periodos previstos, y recogiendo los datos subjetivos y objetivos que estaban trazados para cada paciente.

El ensayo clínico que hemos realizado ha cubierto los objetivos de uso de las prótesis probadas, placebo y avanzador, ya que se han superado las 4 horas de cumplimiento/noche que era nuestro objetivo inicial, alcanzando un cumplimiento medio de más de 6 horas/noche con ambas prótesis.

Durante el ensayo, hemos asistido a un cambio en el índice de masa corporal (IMC), que ha variado ligera pero significativamente ya que ha aumentado entre el periodo basal y los periodos de uso del placebo y avanzador (prótesis de avance mandibular), lo cual nos permite inferir que los resultados obtenidos con el uso de las prótesis no son fruto de una disminución en el IMC. Por el contrario, el consumo de alcohol en gramos/día ha disminuido significativamente entre el periodo basal y el periodo de uso de las prótesis placebo y avanzador, lo que supone un sesgo en nuestros resultados respecto al periodo basal.

La literatura médica recoge una eficacia razonable de los avanzadores en el control de la roncopatía que oscila entre el 50 y el 70% (31,60-62). Nuestros resultados difieren según se considere la opinión subjetiva del paciente o de su compañero de cama, o la realidad objetiva medida con instrumentos físicos; Así, un 94.7% de los pacientes estudiados refieren roncar menos con el avanzador, y el 47.4% de los pacientes mejoraron con el placebo ( $p < 0.001$ ), lo que puede interpretarse como un éxito subjetivo sobresaliente de la roncopatía cuando el paciente usa el avanzador. Por su parte, la valoración subjetiva del compañero de cama del sujeto estudiado encuentra una mejoría en la roncopatía en el 87.2% de los usuarios del avanzador, y en un 50.0% de los pacientes usuarios del placebo ( $p < 0.001$ ), lo cual corrobora sin paliativos el éxito subjetivo del uso del avanzador en el tratamiento de la roncopatía. Sin embargo, cuando la valoración del ronquido se realiza de forma objetiva, usando los equipos físicos de medida capaces de captar la presencia del ronquido, pero no la intensidad del mismo, encontramos resultados peores. Dentro de los resultados objetivos, la lectura automática de los datos ofrece mejores cifras que la lectura manual de los mismos, tal como puede verse en la tabla VI. Así, la reducción del número de ronquidos/hora en cantidad superior al 50% se consigue solamente en el 15.8% de los sujetos usuarios del avanzador mediante lectura manual de los datos, y en el 21.1% de los mismos, si la lectura es automática. La comparación de estos resultados entre los usuarios de la prótesis avanzada con los usuarios del placebo es estadísticamente no significativa. De otro lado, hemos encontrado que la reducción objetiva del porcentaje de sueño con ronquido se ha reducido en más del 50% en el 24.2% de pacientes usuarios de avanzada, siendo las diferencias con el uso del placebo poco significativas. Pero lo verdaderamente singular de nuestros hallazgos objetivos es

que son más los pacientes, que mientras usan el placebo o la avanzada, empeoran de su roncopatía en el curso de nuestro estudio. Así, entre los usuarios del avanzador el aumento del número de ronquidos/hora por encima del 50% alcanza la cifra del 26.3%, en lectura manual, y del 21.1% en lectura automática; Aun más, hay un aumento del porcentaje de sueño roncado superior al 50% en el 30.3%, frente al 24.2% que lo redujeron, lo que significa que hay un porcentaje mayor de pacientes que empeoran objetivamente de su roncopatía, usando el avanzador, que los que mejoran. Mejor resultado ofrece la lectura aislada del índice de ronquido por hora, ya que se observa una disminución del mismo entre la situación basal y el uso del avanzador, de 24.5 a 21.1, pero esta reducción tiene baja significación estadística. Paralelamente, el porcentaje de sueño roncado (% de ronquido) se reduce entre la situación basal y el uso del avanzador, de 60.9 a 55.0, pero igualmente las diferencias no resultan estadísticamente significativas (Tabla VIII).

Atendiendo a los resultados obtenidos en la roncopatía podemos deducir que existe una discrepancia notable en los hallazgos subjetivos y objetivos de la roncopatía durante el tratamiento con avanzadores; Llama la atención la comparación de un porcentaje de mejoría subjetiva del ronquido, del 94.7%(sujeto) o del 87.2% (compañero de cama), con el mejor de los resultados objetivos hallados, que puede ser el 24.2% de sujetos en los que el porcentaje de sueño con ronquido se ha reducido en el 50%. Estas diferencias, entre datos subjetivos y objetivos podrían atribuirse a dos hipótesis: un resultado placebo del avanzador ya que el beneficio esperado por el paciente, que hace un esfuerzo notable para adaptarse a las prótesis de avance, y al sentimiento de esfuerzo que percibe su pareja, determina motivaciones psicológicas seguramente importantes

que les hacen confundir esfuerzo con resultado real. La otra interpretación es que nuestro sistema objetivo de captación del ronquido hace una medida de presencia del ronquido, pero no mide la intensidad del mismo; es decir que la persistencia de un ronquido que se hubiera vuelto leve y soportable, sería captado como ronquido sin calificativos; en esta situación, los pacientes o sus compañeros de cama tendrían razón al referir mejoría, ya que, si existiera una disminución de la intensidad del ronquido, dejaría de ser un problema social y justificaría su valoración subjetiva. Esta consideración explica que muchos trabajos cifran la mejoría de la roncopatía con los avanzadores en valoraciones subjetivas, encontrando mejoría prácticamente universal (363,364).

Abundando en nuestros hallazgos de la roncopatía, se observa que el uso del placebo empeora objetivamente todos los resultados basales de medida de la roncopatía. Cabe plantearse porqué un placebo cambia los resultados objetivos de la situación basal ya que de tratarse de un verdadero placebo las variaciones debieran ser limitadas al efecto placebo, y no parece el caso. Es evidente que la introducción de una prótesis de dos piezas, maxilar y mandibular, en boca, por muy placebo que pretenda ser, determina variaciones posicionales de las estructuras adyacentes. Así, la apertura bucal que es necesaria para dar cabida a la prótesis placebo, podría alterar la posición del hueso hioides en relación al plano mandibular respecto de la posición basal, lo que podría explicar los resultados negativos del uso del placebo. Es decir que inevitablemente nuestra prótesis placebo no es exactamente un placebo ya que cambia la situación regional respecto a la situación basal. De otro lado, la presencia en boca del placebo lleva implícita una apertura bucal y una respiración oral que podría ser mayor que la tendría el

paciente de no tener la prótesis en boca. De estos datos puede deducirse que la prótesis placebo no es exactamente un placebo idóneo y que causa alteraciones en la disposición oral y en la respiración bucal que pudieran relacionarse con mejorías o empeoramientos de la roncopatía. Esta consideración del efecto placebo, puede extrapolarse al resto de los resultados obtenidos con su uso.

Una crítica a nuestros resultados puede derivar del tipo de avanzador usado en nuestro trabajo, ya que existen modelos de avanzador más modernos que permiten correcciones una vez instalados, e incluso que están facultados para variar la protrusión adaptándola a la evolución concreta de cada caso, y que, de acuerdo a lo publicado, ofrecen mejores resultados a los obtenidos por nosotros con el avanzador Klearway. Así, Adriana y cols <sup>(31)</sup> en un estudio muy reciente con otra prótesis de avance mandibular, realizado sobre 26 pacientes (sin placebo) encuentran que el número de episodios por hora de ronquido disminuyen de 40.41(7.15) a 20.64(5.66), lo cual supone una reducción a la mitad del índice de ronquidos/hora, resultado mucho más favorable que el obtenido por nosotros; no obstante el resultado final del índice de ronquidos/hora que ellos tienen es muy similar al obtenido por nosotros, que es de 21.1(12.5), y el punto de partido basal de sus pacientes y los nuestros difieren notablemente (24.5 nosotros vs 40.4 Adriana). Mehta y cols (2001) <sup>(365)</sup> en un estudio muy similar al nuestro, realizado con otro tipo de prótesis de adelantamiento mandibular, controlado y randomizado aunque su placebo solo consta de la pieza mandibular inferior, encuentran mejoría objetiva del ronquido/hora de hasta un 40%, cifra considerablemente mejor que la nuestra, aunque parten de una situación basal distinta, con roncopatías mas intensas. Las diferencias entre los hallazgos objetivos

de otros autores y los nuestros podrían interpretarse también como que la mejoría es dependiente del punto basal de partida y no función de la prótesis utilizada; De hecho, algunos trabajos realizados para comparar la eficacia terapéutica sobre el SAHS y sus consecuencias, usando avanzadores diferentes, han concluido que algunos avanzadores son claramente mejores que otros en cuanto a la eficacia terapéutica lograda sobre la roncopatía y las apneas propias del síndrome <sup>(366)</sup>. Sin embargo, otros trabajos, de diseño similar al nuestro, como el de Randerath y cols (2002) <sup>(367)</sup> usando una prótesis de avance diferente a la nuestra, obtienen una reducción de la roncopatía de 54,5 (25.9) a 36.4(17.7) a las seis semanas de usarlas, cifras que no alcanzan significación estadística, como sucede en nuestro caso. Queremos destacar el estudio de Hoffstein (2007) <sup>(154)</sup>, que realiza una revisión bibliográfica que agrupa miles de pacientes tratados con avanzadores, encontrando que la reducción del ronquido se ha logrado en el 45% de los pacientes tratados con avanzadores.

Finalmente, en relación a los resultados de la roncopatía en nuestro ensayo, considerando que hemos definido como tratamiento exitoso subjetivo a la disminución de más del 80% del ronquido en opinión del compañero de cama, se ha cumplido la primera hipótesis de trabajo, al obtener una mejoría del 87.2%. En cuanto a la valoración objetiva de la roncopatía, este ensayo encuentra que se obtiene el éxito en el 23-24% de los usuarios del avanzador, aproximadamente en 1 de cada 4 pacientes, aunque nuestro sistema de detección objetiva capta únicamente la presencia o ausencia del ronquido, y no la intensidad del mismo; Pudiera ser que el éxito logrado, de base social, fuese más cercano a las cifras subjetiva valoradas por el compañero de cama que a los valores objetivos, pero no

estamos en condiciones de afirmarlo. En el otro extremo de la balanza, todo parece indicar que 1 de cada 4 pacientes, aproximadamente, empeoran objetivamente del ronquido basal con el uso de nuestro avanzado.

En nuestro ensayo, el número de apneas-hipopneas han disminuido significativamente ( $p < 0.05$ ) en los usuarios del avanzado, y han aumentado en los usuarios del placebo aunque no significativamente. Puede afirmarse que la reducción en el número de apneas se hace a expensas tanto de las apneas obstructivas como de las centrales, pero no de las mixtas. En cuanto al índice de apnea-hipopnea (IAH) podemos afirmar que la reducción lograda con el avanzado es significativa respecto al periodo basal ( $p < 0.05$ ) (Figura 12).

### IAH

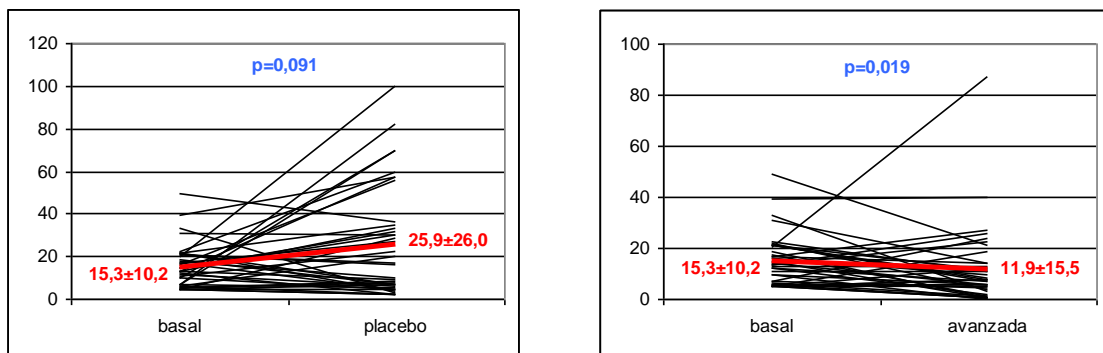


Figura 12

Otro dato favorable es que el uso del avanzado determina una reducción superior al 50% del IAH, en el 46.2% de los casos, resultando significativa la diferencia respecto al placebo ( $p < 0.05$ ), aunque debe considerarse también, contrariamente, que un 10.3% de nuestros pacientes aumentaron en más del 50% el IAH. Finalmente, el IAH alcanza cifras inferiores a 5 en el 31.6% e inferiores a 10 en el 57.9% de nuestros pacientes tratados con avanzado.

En 1995 Schmidt-Nowara y cols (60), realizaron una revisión de 21 artículos publicados hasta ese año sobre la eficacia terapéutica de los avanzadores mandibulares en el SAHS e informaron que la reducción del IAH<10 se alcanzaba aproximadamente en la mitad de los pacientes. Más recientemente, Ferguson y cols (2006) (368), en una revisión realizada sobre más de 141 artículos, publicados entre 1995 y el 2006, informa que el 52% de los pacientes tratados del síndrome alcanzan a reducir sus IAH a menos de 10 por hora, lo cual no mejora sustancialmente las cifras de mejoría propias de la anterior década y ello a pesar de que algunos trabajos señalan mejorías técnicas en sus dispositivos, como el avance progresivo a la demanda en aparatos ajustables. Nuestros resultados (IAH<10 en el 57.9% de los casos) son parejos a los recogidos por estos estudios de revisión de más de 150 artículos. Más recientemente, Rivero de Almeida y cols (363) en el 2009 presentan un trabajo realizado sobre 23 pacientes con características demográficas y físicas similar al nuestro, aunque la media del IAH basal es de 36.2(21.7) lo que significa que han incluido en su estudio a pacientes con IHA basales superiores a los admitidos en nuestro ensayo; Rivero de Almeida y cols utilizan una prótesis de avance variable, de forma que pueden “ajustar la dosis” de avance en los casos en los que la protrusión inicial no logra alcanzar la eficacia terapéutica deseada, a fin de optimizar los resultados buscados, logrando con ello una mejoría adicional muy importante; con su protocolo y su prótesis informan que 15 de sus 23 pacientes (65.2%) alcanzan a tener un IAH<10 con una reducción del 59% de su IAH, y un 56.5% alcanzan un IHA<5; en los 8 sujetos en los que no se logró una disminución del IAH<10 se realizó un ajuste de dosis en laboratorio lográndose reducir por debajo de 10 el IAH en 7 de ellos; Estos



resultados de los avanzadores mandibulares en el tratamiento del SAHS son los mejores publicados hasta el momento. Nuestros pacientes difieren de la mayor parte de los incluidos en otros trabajos en que nosotros solo hemos incluido pacientes con SAHS leve-moderado con un IAH menor de 30, mientras que en otros trabajos el IAH admitido es superior, como en el caso del recién comentado trabajo de Riveiro de Almeida y cols (363), lo que limita notablemente la comparación de resultados. Estas diferencias entre nuestros resultados y los aquí señalados podrían interpretarse como que los pacientes que más “recorrido de mejora” tienen, por presentar SAHS moderados y/ o severos, son aquellos que mas beneficios podrían tener con el avanzador. Un argumento a favor de esta hipótesis se obtiene del análisis de los resultados del trabajo de Randerath y cols (2002)(367) que, como nosotros, solo incluye el ensayo de 20 pacientes con SAHS leve o moderada, con un IAH basal de 17.5(7.7) en un ensayo cruzado y randomizado a un tratamiento con CEPAP y/o prótesis de avance mandibular, encontrando que el IAH se reduce a 10.5(7.5) durante la primera noche del uso del avanzador, y a 13.8(11.5) a la sexta semana de ser usuario de la misma, resultados peores que los obtenidos, en otro periodo del estudio, con la CPAP; sus resultados son ciertamente parejos a los nuestros (11.9(15.5) nosotros vs 13.8(11.5) Randerath y cols); En el mismo trabajo de Randerath y cols, no encuentran que la disminución del IAH en el periodo de uso del avanzador alcance significación estadística, contrariamente a lo que sucede cuando se compara con el notable descenso del IAH durante el periodo de uso del CEPAP; los autores terminan exponiendo que a la vista de los resultados del avanzador a largo plazo, el mismo no tiene indicación como tratamiento de elección ni siquiera en casos de SAHS leve o moderado, aunque, como hay mejoría en un tercio de los casos, podría ser una alternativa

terapéutica en aquellos pacientes que no toleran la CEPAP. Una reciente revisión de Hoffstein (2007) (154) de 89 estudios publicados entre 1982 y el 2006, que agrupan más de 3000 usuarios de avanzadores, encuentra cifras muy similares, o incluso peores que las nuestras, especialmente si considera solamente los trabajos randomizados, cruzados y controlados con placebo ya que la reducción del IHA $<10$  se alcanza en el 50% de los sujetos (57.9% en nuestro caso); en esta revisión se contempla un criterio de éxito muy exigente, al considerar que éste se obtiene cuando los usuarios de avanzador tienen un IAH $<10$  y han reducido al mismo tiempo su IAH en más del 50% , lo cual ha sucedido solamente en el 14% de los pacientes.

En nuestro ensayo hemos considerado que el tratamiento con avanzador sería exitoso si el IAH era menor de 10, lo cual ha sucedido en el 57.9% de los casos. En un 31.6% de los usuarios del avanzador se ha logrado un IHA por debajo de 5, lo que puede considerarse como un éxito rotundo. Es importante señalar que, fracasos aparte, algunos pacientes (10.3%) han empeorado su IAH respecto a su situación basal usando el avanzador; este hallazgo ha sido también encontrado en otros ensayos, como el de Henke y cols (2000) (369), que justifica la recomendación de PSG de control al usuario de avanzadores.

En nuestro ensayo, hemos encontrado que el uso del avanzador proporciona una saturación media y mínima de oxígeno superiores a la basal, pero sin significación estadística. En cuanto a la CT90 (tiempo por debajo del 90% de saturación) hay un aumento no significativo en el usuario del avanzador, y un aumento significativo en el usuario del placebo, respecto a cifras basales. A la vista de nuestros resultados en la oximetría no es posible afirmar que hay una mejoría general de

los parámetros que la evalúan entre los usuarios del avanzado. Otros autores obtuvieron resultados parejos (364,367). Henke y cols (2000) (369) obtiene mayores saturaciones mínimas y CT90 mas bajas usando avanzadores elásticos, pero la saturación basal de su grupo de pacientes difiere de la nuestra; Mheta y cols (2001) (365) obtiene una elevación significativa de sus saturaciones mínimas de oxígeno con el uso de un avanzado hecho a medida, aunque una vez más las cifras de saturación minimas basales de sus pacientes difieren a las nuestras y lo mismo sucede con el estudio de Singh y cols (2009) (370), que encuentra una mejoría significativa ( $p < 0.05$ ) en la saturación media obtenida con su avanzado, aunque una vez más las cifras basales de la saturación media de oxígeno son inferiores a las nuestras. Fleury y cols (2004) (371) también han publicado mejores resultados oximétricos que los nuestros usando avanzadores con capacidad de ajuste a la demanda, con las que pudieron aumentar en un 25% la protrusión inicial en aquellos pacientes tratados que, aunque subjetivamente estaba bien, no alcanzaban una normalización de las saturaciones de oxígeno durante el sueño, alcanzando con este procedimiento saturar convenientemente el oxígeno de sus pacientes. Kato y cols (2000) (372) aplican en cada uno de sus 43 pacientes, tres avanzadores distintos cada uno de los cuales produce una protrusión 2 mm superior al precedente; encuentran que cada 2 mm de avance mandibular se reduce en un 20% el número y la severidad de las desaturaciones nocturnas asociadas al SAHS y relacionan el hecho con una reducción progresiva de la presión de cierre faríngeo hasta situarla por debajo de la atmosférica.

Una de las consecuencias perniciosas del SAHS es la pérdida de la arquitectura del sueño por culpa de los despertares electroencefalográficos (arousal). Una de las

posibles ventajas esperables con el uso del avanzador es precisamente la disminución de los mismos para favorecer un sueño más fisiológico, pero en nuestro ensayo no hemos encontrado que el uso de avanzadores mandibulares se asocie con una disminución de los arousal. Singh y cols (2009) (370), informan de una disminución muy significativa de los arousals de sus pacientes con SAHS tratados con avanzadores de nuevo diseño lo que podemos interpretar como relacionado con lo novedoso del avanzador que sería más eficaz que el usado por nosotros o, una vez más, con las diferencias basales en el índice de arousal de los distintos trabajos (*17.9(5.9) nosotros vs 50.8(31.0) Singh y cols vs* ). A destacar, en nuestro ensayo, el aumento significativo de los arousal cuando el paciente usa el placebo (figura 15).

En nuestro ensayo no hemos encontrado variaciones en el tiempo total de sueño, ni en los tiempos parciales de sueño REM; tampoco los tiempos soñados en fase I, II, III y IV del NoREM han variado con el uso del placebo, ni con el avanzador. Paralelamente no hemos encontrado variaciones significativas en la eficacia y eficiencia del sueño, en ninguna de las fases del estudio. Todo ello nos permite afirmar que, en nuestro ensayo, no hay variaciones significativas en la arquitectura del sueño cuando usamos avanzador o placebo, respecto a la situación basal del sujeto estudiado (Tabla XII). Mehta y cols (2001) (365) encuentran resultados diferentes, ya que los usuarios de avanzadores aumentan el tiempo de sueño REM significativamente, disminuyendo del mismo modo el índice de arousal. Deane y cols (2009) (63) encuentran, igualmente, una disminución del índice de arousal usando avanzadores en pacientes con SAHS. De nuevo tenemos que relacionar estas diferencias entre nuestros resultados respecto a la arquitectura del sueño

con el diseño de la prótesis que hemos usado unos y otros, y/o con el tipo de pacientes incluidos en el estudio ya que en los estudios citados el IAH basal medio de los sujetos estudiados son superiores a los nuestros al menos en 10 puntos.

En nuestro ensayo no hemos encontrado variaciones de la tensión arterial sistólica ni diastólica en relación al uso del placebo o del avanzado. Contrariamente, Yoshida (2006) (373) en su estudio con avanzadores realizado sobre pacientes con SAHS encuentra una reducción significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica en aquellos pacientes que al mismo tiempo tuvieron una disminución significativa de su IAH, mientras que no obtuvieron un descenso de la tensión en los sujetos en los que el avanzado no determinó una reducción del IAH. Una posible explicación a estas diferencias entre nuestros hallazgos y los aportados por Yoshida es que la media de la tensión arterial de nuestros pacientes no era alta en situación basal, a diferencia de las basales referidas en los trabajos de Yoshida, que partía de basales sistólicas superiores. La disminución de la tensión arterial usando avanzadores en pacientes con SAHS han sido, no obstante, corroborada plenamente por otros autores (Zhang y cols 2009 (374)), mientras que otros autores (Gotsolpulos y cols 2004) (375) encuentran que el uso del avanzado no se asocia con una disminución significativa de la tensión arterial durante el sueño, y afecta solo a la tensión diastólica media de 24 horas, pero no a la media sistólica de 24 horas. Puede que la "calidad" del avanzado usado condicione variaciones en los resultados, aunque, una vez más, debe considerarse que no pueden compararse estudios realizados sobre sujetos con SAHS y medias elevadas de tensión arterial con aquellos prácticamente ensayos, como el nuestro, en que las cifras basales medias de tensión arterial son poco elevadas.

Salety y cols (2007) <sup>(376)</sup>, usando distintos índices de calidad de vida encuentran que los usuarios de avanzadores mejoran el estado psicológico y alivian su sueño diurno. Estos resultados son corroborados por otros autores como Vecchierini y cols (2008) <sup>(377)</sup>. En nuestro caso, la valoración subjetiva del estado diurno del sujeto se basa en cuestionarios a los que responde el propio paciente y el compañero de cama del mismo; La opinión del propio paciente ofrece mejoras, ya que un 47% de los pacientes se encuentran mejor durante el día y un 21% de los mismos tienen mejor humor, aunque, valoradas estas respuestas en comparación con los resultados del placebo, no resultan significativas; Sin embargo, si el encuestado es el compañero de cama de paciente, hay mejoría significativa en su estado general diurno (53.9%) cuando usa el avanzador respecto al placebo, pero no la hay respecto al humor diurno del paciente. Dado que estos resultados son forzosamente subjetivos, y no los comparte en igual medida el propio paciente y el compañero de cama, las conclusiones obtenidas son poco claras y no estamos en condiciones de afirmar nada definitivo.

Una variable que hemos visto que debe considerarse en la eficacia de los avanzadores en los distintos parámetros e índices (roncopatía, IAH, arousal, saturación de oxígeno y tensión arterial) es el grado de avance obtenido con la prótesis, ya que los resultados pueden variar en función del porcentaje de protrusión aplicado sobre el total posible. Casi todos los autores recomiendan una protrusión mínima del 65-75% de la posible, en un intento de alcanzar eficacia protrusiva y al mismo tiempo evitar una protrusión máxima que tuviera consecuencias perniciosas a largo plazo sobre las oclusión <sup>(377)</sup>. Nosotros hemos usado ese criterio, realizando protrusiones superiores al 75% pero sin alcanzar nunca el máximo de la misma. Otra variable referida al avanzador es que hay

modelos de protrusión fija y modelos de protrusión progresiva a la demanda, e incluso modelos en los que la protrusión se realiza mediante sistemas elásticos variables, lo cual podría variar los resultados de los parámetros deteriorados (369). Tsuda y cols (2010) (378) alertan sobre el hecho de que los avanzadores hechos a medida específica del paciente y adaptada por el odontólogo son más eficaces que los modelos prefabricados (“boil and bite appliances”); los modelos que además están facultados para realizar una protrusión progresiva a la demanda podrían resultar más eficaces que aquellos en los que se colocan prótesis de protrusión fija y/o prefabricada (371). Wu y cols (2010) (379) usando distintos modelos de avanzador sobre un mismo paciente, obtiene mejores resultados con uno de ellos, lo que enfatiza la necesidad de optimizar la construcción de los mismos en beneficio del resultado final. Los diseños múltiples de avanzadores podrían estar sujetos a eficacia variable y puede que desconocida ya que no todos ellos han sido estados en ensayos rigurosos. La mayor parte de los avanzadores son modificaciones de aparatos ortodóncicos aplicados en la infancia y adolescencia para corregir defectos de la dentadura y oclusión durante el crecimiento. Generalmente los avanzadores diseñados para protuir la mandíbula tienen un arco oclusal completo hecho de material acrílico; los avanzadores pueden estar hechos de una o de dos piezas e incluir sistemas de retención. Algunos diseños permiten abrir entre 2 y 9 mm la distancia vertical y desplazar entre 3 y 16 mm la distancia sagital (305). Nosotros hemos usado una prótesis Klearway, fabricado en resina acrílica, con la ventaja de que permite movimientos laterales y verticales, en un intento de mejorar la compliancia de la prótesis. El diseño de la prótesis se ha elegido también a favor de permitir una respiración oral si existía una obstrucción nasal permanente o pasajera.

Los hallazgos cefalométricos de este ensayo se han realizado sobre sujetos que presentaban un SAHS relativo o moderado con IAH inferior a 30 en todos los casos y que por tanto están excluidos del estudio los sujetos con SAHS severos que serían, previsiblemente, aquellos en los que los parámetros cefalométricos estarían más alterados, caso de existir. Nuestros pacientes, además, tienen un IMC inferior a 30, de manera que el estudio se hace en un colectivo que puede tener sobrepeso pero que no es obeso. Nuestra intención al tomar estas medidas cefalométricas basales ha sido relacionarlas con los resultados del IAH de los sujetos sometidos a tratamiento con placebo y con avanzado; Pues bien, de todas las medidas cefalométricas analizadas en el periodo basal (PAS, MPH, PNSP, SNA, SNB, MPHGE y DM) solamente hemos encontrado una medida que se relaciona significativamente con el resultado ulterior del avanzado sobre el IAH. Se ha utilizado la Rho de Spearman para correlacionar los datos cefalométricos con el IAH. El índice de correlación de Spearman es un parámetro con valores que oscilan entre +1 y -1; los valores positivos de este coeficiente indican relación directamente proporcional entre el valor cefalométrico y la mejoría del IAH respecto a la situación basal. Contrariamente, los valores negativos indican una relación inversa entre la medida cefalométrica y la mejoría del IAH. Los valores cercanos a 0 indican una relación débil. De los valores obtenidos en nuestro estudio se deduce que solo la MPH, distancia entre el hueso hioides y el plano mandibular, tiene correlación estadísticamente significativa con el IAH, de manera que a menor distancia entre MP y H mayor reducción del IAH con el uso del avanzado. De ese dato, puede aventurarse que cuanto más bajo se implanta el hueso hioides, menor será la mejoría con el avanzado y menos esperanzas debe



darse al paciente al que se le indica ese tipo de prótesis, y viceversa. Liu y cols (2000) (380) usando la prótesis Klearway que hemos utilizado en nuestro ensayo, encuentran que los usuarios, valorados cefalométricamente en posición supina con el avanzador Klearway en boca, muestran una disminución significativa de la distancia entre el hioides y el plano mandibular respecto a la situación basal, con lo que esta medida podría relacionarse tanto con el pronóstico del avanzador como con su mecanismo de acción. En este mismo trabajo, Liu y cols. encuentran que los pacientes en los que el IAH desciende significativamente al usar el avanzador tienden a presentar un mentón menos prominente, lo cual en nuestro caso es interpretable, ya que el ángulo SNB, que evalúa la situación sagital de la mandíbula respecto al viscerocraneo, no se ha correlacionado con el IAH en nuestro ensayo; Por ultimo, Liu y cols encuentran que los pacientes que muestran mejor respuesta en el IAH al avanzador son aquellos en los que la cefalometría con avanzador en boca muestra mayor amplitud de la faringe media.

Por su parte, Lee y cols (2010) (316) señalan que la cefalometría permite distinguir entre sujetos con SAHS que resolverían su enfermedad con prótesis de adelantamiento mandibular de los no respondedores; estos autores encuentran que la longitud del paladar blando determina el éxito o el fracaso del procedimiento, pero nuestros resultados contradicen esa conclusión, ya que la distancia PNSP, que mide la longitud del paladar blando no se ha correlacionado en nuestro ensayo con la evolución del IAH entre el periodo basal y el del uso del avanzador.

Nuestro ensayo no ha realizado una comparación de los hallazgos cefalométricos obtenidos con los parámetros de normalidad, ya que lo que buscábamos era

encontrar correlaciones entre medidas cefalométricas y respuesta terapéutica. No obstante, se han realizado múltiples estudios cefalométricos sobre pacientes con SAHS en un intento de determinar las características morforadiológicas de estos sujetos, con resultados dispares, y bastante heterogéneos (381-383). A pesar de ello se han descrito ciertas características que parecen comunes en los sujetos que padecen SAHS, que afectan tanto al esqueleto como a los tejidos blandos; Destaca la situación del hueso hioides, que estaría localizada en una posición más baja que en los sujetos control, y a las dimensiones de la vía aérea en la region retrovelar, que sería mas estrecha en los sujetos con SAHS que en los controles sanos, hallazgos descritos hace más de 20 años (312,384). Algunas de estas variaciones podrían tener relación con la obesidad y el incremento consiguiente en la dimensión del perímetro cervical (385), pero no con la postura en la que se realiza la cefalometría, erecta o supina (386). En cuanto a la morfología radiológica del paladar blando es un hallazgo común en los pacientes con SAHS encontrar un aumento en su longitud, en su grosor y en su área, lo que contribuye a una disminución del espacio retropalatino, siendo este hallazgo prácticamente universal (384). Otro hallazgo cefalométrico común en los sujetos con SAHS hace referencia a las dimensiones de la faringe, entre el paladar blando, la lengua y la pared faríngea posterior, ya que hay acuerdo general sobre la reducción de las mismas (311,383,387), llegando algunos autores a señalar que la distancia entre el velo del paladar y la pared faríngea posterior esta reducida en 2/3 de la encontrada en los sujetos control (388). Menos acuerdo hay sobre las dimensiones de la lengua en pacientes con SAHS (381,383). Sin embargo, hay controversias en los hallazgos cefalométricos propios del SAHS en lo referente a la longitud de la base del cráneo (SN) y al ángulo del mismo (BaSN), que algunos autores refieren

como disminuidos mientras que otros los encuentran en rango de normalidad (316,388,389). Se ha publicado también que hay una retroposición de todo el maxilar superior e inferior, medido a expensas de los ángulos SNA y SNB, en los sujetos con SAHS según refieren estudios clásicos (383) y recientes (388). Otro parámetro alterado en diversos estudios realizados entre los sujetos con SAHS es la longitud del plano mandibular (goni3n-B), ya que su acortamiento es un hallazgo com3n en este colectivo que explica la frecuente discrepancia intermaxilar encontrada en varios estudios (388,390). Estos hallazgos son compatibles con los que hacen referencia a las relaciones intermaxilares, donde frecuentemente se hace referencia a una clase II como hallazgo frecuente entre los sujetos con SAHS (386, 391,392).

La posici3n del hueso hioides es clave en la disposici3n de la musculatura orofar3nea puesto que es un anclaje de gran parte de estos m3sculos regionales, condicionando su posici3n relativa y sus vectores de actuaci3n. Cl3sicamente se afirma que la posici3n del hioides es inferior a la normal es los sujetos que padecen SAHS, lo que entre otras cosas, determina una retroposici3n de la lengua y un estrechamiento del espacio far3ngeo situado entre base de lengua y pared far3ngea posterior (388). En nuestro ensayo hemos podido comprobar que cuanto m3s bajo est3 situado el hioides en relaci3n al plano mandibular tanto menos disminuye el IAH cuando se aplica el avanzador mandibular, lo que puede interpretarse de varios modos, entre otros suponiendo que los casos de SAHS m3s severos con hioides excesivamente bajos podr3an no ser buenos candidatos para ser tratados con un avanzador.

En la década de los 90 de la pasada centuria, cuando aun la experiencia con avanzadores era limitada algunos autores señalaban escasos efectos secundarios asociados a su uso mantenido, pero señalaban que hacía falta más experiencia para determinar las consecuencias a largo plazo sobre la articulación temporomaxilar o la salud dental del usador de avanzador (Schmidt-Nowara y cols 1991, 364). Respecto a los efectos secundarios presentados por los pacientes de este ensayo, debe indicarse que han sido frecuentes. Estos efectos se han presentado en 8 o 9 de cada 10 pacientes usuarios del avanzador y del placebo (85.7% vs 86.8%). La mayor parte de los efectos secundarios con el avanzador han sido leves o moderados (73.8%), pero 1 de cada 10 pacientes ha presentado efectos secundarios graves, referidos a alteraciones irreversibles de la oclusión, aunque estas alteraciones no se han asociado a molestias subjetivas en los pacientes afectados. La mayor parte de los efectos secundarios han sido molestias subjetivas referidas por los pacientes, tales como la hipersalivación, el dolor gingival, dental, lingual o en la articulación temporomaxilar o la sequedad de boca. Nuestros hallazgos difieren poco con los encontrados por Hammond y cols (2007) (305) aunque el estudio de este autor se realiza sobre usuarios de avanzadores durante una media de 25 meses, lo cual podría justificar estas diferencias ya que nuestro ensayo implica el uso durante solo tres meses ; Hammond, refiere que los efectos secundarios más importantes son las molestias mandibulares, molestias dentales, hipersalivación o boca seca, que son básicamente las mismas molestias que han presentado nuestros pacientes, aunque hay variaciones porcentuales: molestias en la mandíbula (44%), molestia articular (23%), molestias dentales (44%), exceso de salivación (45%), boca seca (44%), irritación de encías (16%), cefalea (16%), ruidos articulares (16%); no obstante, nuestros hallazgos coinciden con los de

Hammond en la incidencia de alteraciones oclusales irreversibles, que él encuentra en un 12.5% de sujetos, en forma de reducción de la sobremordida y resalte, demostrables cefalométricamente, pero, igual que hemos apreciado nosotros, no ve trascendencia clínica subjetiva en las alteraciones oclusales. Clark y cols (2000) <sup>(393)</sup> trabajando sobre usuarios del avanzador durante 3 o más años también encuentra cambios indoloros pero irreversibles en la oclusión en el 26% de los usuarios, y proponen revisiones periódicas para evitar este problema. Los cambios de la oclusión, secundarios al uso de avanzadores a largo plazo, 7 años, ha sido publicada por Almeida y cols, en dos publicaciones en el 2006 <sup>(304,394)</sup> encontrando tres tipos de resultados: 14.3% no presentan cambios oclusales, 41.4% presentan cambios favorables y 44.3% presentan cambios desfavorables, siendo los pacientes que presentaban sobremordida o una maloclusión clase II (divisiones 1 y 2), los que menos variaciones sufren o los que sufren cambios favorables; los cambios oclusales han sido movimientos dentales en arcada superior (retroinclinación de incisivos superiores y desplazamiento y extrusión de molares) e inferior (proinclinación de incisivos, desplazamiento mesial de molares y extrusión; Rivero y cols concluyen exponiendo que todos los estudios realizados con avanzadores deben incluir un protocolo de control cefalométrico al empezar el tratamiento, ya que resulta indispensable para evaluar a largo plazo las alteraciones dentales y maxilofaciales. A la vista de los resultados propios y ajenos puede especularse con que la probabilidad que tiene el usuario del avanzador de sufrir cambios oclusales irreversibles es función del tiempo, aumentado a medida que discurre este.

En nuestro ensayo no hemos analizado las razones de abandono de las prótesis, ya que por tratarse de un estudio a corto plazo e incluir en él controles telefónicos de

refuerzo para aumentar la adherencia de los pacientes al tratamiento, el abandono natural del mismo podría estar artificialmente disminuido por la “presión” ejercida sobre los sujetos incluidos en el estudio. Aún así ha habido 4 abandonos, que no toleraron las prótesis. Clark y cols <sup>(393)</sup> encuentran que las razones por las que la mitad de sus pacientes abandonan el uso del avanzador son debidos a efectos secundarios mantenidos, como el dolor muscular local (40%) dolor dental (38%), dolor articular (30%) y sequedad bucal (30%). McGown y cols (2001) <sup>(395)</sup> señalan que solo la mitad de los usuarios de avanzadores siguen usandolos 22 meses después de su aplicación. Clark y cols (393) encuentran que un 51% de los pacientes siguen usando el avanzador durante 3 o más años. Hoffstein (2007) <sup>(154)</sup> en una revision realizada sobre 89 publicaciones que agrupan a 3027 usuarios de avanzadores mandibulares encuantran que 30 meses después de siguen usándolo en 56-68% de los pacientes.

Los avanzadores, igual que la CPAP no curan el SAHS pero tratan las consecuencias derivadas de su presencia. Estos aparatos, con diferente grado de eficacia a favor de la CPAP, logran un alivio de las consecuencias asociadas a la SAHS pero no logran curar la enfermedad de base. De hecho, el abandono de estos tratamientos se acompaña de reaparición de todo el cortejo sintomático y de las consecuencias locoregionales y sistémicas del síndrome. En ocasiones, la aplicación de los avanzadores determinan un alivio parcial de la sintomatología y una mejoría de los parámetros físicos medidos mediante polisomnografía, aminorando las consecuencias fisiopatológicas sistémicas y ello, aunque no sea curativo mejora la situación basal del sujeto tratado, de la misma manera que el tratamiento con antidiabéticos orales no cura la diabetes pero mejora la situación del paciente aliviando las consecuencias de la misma. Es por ello que en términos de eficacia de

un tratamiento es preciso distinguir entre curación, alivio y fracaso, ya que son situaciones cada una de ellas, fundamentales en la valoración de resultados. No obstante de lo limitado de su eficacia, el avanzador tiene una aceptación por parte del paciente superior a la CPAP y a la cirugía invasiva, teniendo su uso además una compliancia mayor que la CPAP, aunque esta sea más eficaz (32,60). De otro lado la relación coste-eficacia de los avanzador los convierte en una opción terapéutica adecuada en sujetos con roncopatía, SAHS leve y moderada e incluso en sujetos con SAHS más severas que no toleran o no aceptan el tratamiento con CPAP (32,344). De otro lado, en los estudios comparados entre avanzadores, CEPAP y uvulopalatofaringoplastia se encuentra que la CEPAP logra el éxito mayor, pero los avanzadores han demostrado reducir más el IAH que la cirugía faringopalatina (154).

A la vista de nuestros resultados, queda avalada la impresión de que, aproximadamente, 5 o 6 de cada 10 pacientes mejoran sustancialmente el IAH asociado al SAHS usando un avanzador, pero uno de cada 10 pacientes empeora de la misma, y un considerable porcentaje de pacientes no tiene beneficios evidentes. Estas mismas consideraciones podemos hacerlas en relación a la roncopatía. Por todo ello, creemos que está indicada la PSG en el paciente en que hemos indicado un avanzador, con prótesis en boca, a fin de asegurar la idoneidad de la terapéutica.

La forma en que actúan los avanzadores diseñadas para causar una protrusión mandibular es motivo de discusión pero hay dos hipótesis muy sugestivas: Por un lado los avanzadores desplazan la mandíbula hacia delante a la vez que adelantan el hioides, traccionando de la base de la lengua anteriormente, lo que tiene como

resultado una ampliación del espacio faríngeo sagital y transversal, especialmente el primero, situado entre la pared posterior de faringe y base de lengua, que es un concepto clásico refrendado por Zhao y cols (2008) <sup>(396)</sup>; otro cambio morfológico producido por el avanzador es una nueva configuración posicional de paladar blando, úvula y lengua ya que su introducción en boca recoloca las diversas estructuras locoregionales, como señalan Masumi y cols (1996) <sup>(397)</sup> y Lowe y cols (1996) <sup>(398)</sup>. Otra explicación de la forma en la que opera el avanzador es que determina una activación del sistema motor faríngeo lo cual provee a la faringe de un soporte mural más eficaz para evitar el colapso (Ono y cols 1996, <sup>399</sup>). Nuestro estudio no aclara el mecanismo de actuación pero debe aceptarse que no es la presencia simple de una prótesis en boca lo que determina la eficacia terapéutica ya que los usuarios del placebo han empeorado en casi todos los parámetros respiratorios y neurofisiológicos evaluados.



## 5. Conclusiones

1. El grado de cumplimiento horario con las prótesis intraorales, supera la media de 6 horas/noche, alcanzándose el objetivo propuesto.
2. Hay un éxito subjetivo en el tratamiento de la roncopatías superior al 85%, en opinión del compañero de cama del paciente con roncopatía asociada al SAHS leve-moderado.
3. Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes presenta una mejoría objetiva de la roncopatía usando el avanzador, aunque en esta valoración no se ha considerado la intensidad del ronquido .
4. El porcentaje de usuarios del avanzador que presentan un empeoramiento objetivo del ronquido es prácticamente el mismo que el de aquellos que mejoran, faltando en ambos casos significación estadística.
5. El uso del avanzador determina una reducción significativa de las apneas-hipopneas en nuestro colectivo de pacientes, a expensas de sus formas obstructivas y centrales.
6. El índice de apnea-hipopnea de nuestros pacientes afectos de SAHS leve-moderado desciende significativamente cuando usan el avanzador.

7. El uso del avanzador determina una reducción superior al 50% del índice de apnea-hipopnea en el 46.2% de los casos.
8. La reducción del índice de apnea-hipopnea por debajo de 10 se ha obtenido en el 57.9% de los usuarios del avanzador.
9. La reducción del índice de apnea-hipopnea por debajo de 5 se ha obtenido en el 31.6% de los usuarios del avanzador.
10. Aproximadamente uno de cada diez usuarios del avanzador con SAHS leve-moderado ha sufrido un aumento del índice de apnea-hipopnea respecto a las cifras basales.
11. En nuestros pacientes afectos de SAHS leve-moderado no hemos obtenido, con el avanzador, una mejoría de las saturaciones medias ni mínimas de oxígeno durante el sueño, ni hemos reducido el tiempo medio de saturaciones por debajo del 90%.
12. En este ensayo no se ha evidenciado que el uso del avanzador determine una disminución del índice de arousal.
13. No hemos encontrado en este estudio, que el uso del avanzador varíe los tiempos de sueño REM y NoREM, no variando tampoco ni la eficiencia ni la eficacia del sueño basal.

14. En este ensayo no se ha evidenciado una disminución de la tensión arterial asociada al uso del avanzador en nuestro colectivo de pacientes.
15. Aproximadamente la mitad de los pacientes y sus compañeros de cama encuentran que el uso del avanzador determina un mejor estado diurno ulterior, aunque la opinión del propio paciente no es estadísticamente significativa.
16. En nuestro ensayo, la única variable cefalométrica correlacionada con la evolución del índice de apnea-hipopnea es la medida de la distancia entre el hueso hioides y el plano mandibular, de manera que a mayor distancia entre estos menor reducción del índice de apnea-hipopnea se obtiene al aplicar el avanzador.
17. Hemos encontrado frecuentes efectos secundarios con el uso del avanzador aunque generalmente han sido leves o moderados. No obstante, uno de cada 10 pacientes ha presentado variaciones en la oclusión que aunque son clínicamente asintomáticas resultan irreversibles.
18. En este ensayo, 5 de cada 10 pacientes mejoran sustancialmente del síndrome de apnea-hipopnea de sueño usando un avanzador, pero uno de cada 10 pacientes sufren una agravación del mismo, y un considerable porcentaje de pacientes no tiene beneficios evidentes, por todo lo cual creemos que está indicada la polisomnografía en el usuario inicial del

avanzador, con prótesis en boca, a fin de asegurar la idoneidad de la terapéutica.

19. Los avanzadores no curan el síndrome de apnea-hipopnea de sueño pero pueden aliviar en grado suficiente los síntomas asociados al mismo y aminorar algunas de las consecuencias fisiopatológicas asociadas a ellas, constituyendo una alternativa terapéutica al síndrome.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical Society of London. BMJ 1889;Friday, February 8<sup>th</sup>:358-359.
2. Mitchell SW. Some disorders of sleep. Am J Med Sci 1890;100:109–127.
3. Lavie P. Nothing new under the moon. Historical accounts of sleep apnea syndrome. Arch Intern Med 1984 Oct;144(10):2025-8.
4. Osler W. The Principles and practice of medicine 6th ed. 1905,431 Sidney Appleton. London, England.
5. Blunden S, Lushington K, Kennedy D. Cognitive and behavioural performance in children with sleep-related obstructive breathing disorders. Sleep Med Rev 2001;5,447-461.
6. Burwell C, Robin E; Whaley R. Extreme obesity aseociate with alveolar hypoventilation: A Pickwickian Syndrome. Am J Med 1956, 2:811-818.
7. Gastaut H Tassinari CA, Duron B. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes, du Syndrome de Pickwick. Rev Neurol (Paris) 1965, 112:568-579.
8. Menashe VD, Farrehi C, Miller M. Hypoventilation and cor-pulmonale due to chronic upper airways obstruction. J Pediatr 1965;67:198-203.
9. Farina D. Chronic pumonary heart disease caused by obesity (Pickwick syndrome) Policlinico Prat 1965 Sep 20;72(38):1274-80.
10. Sadoul P, Lugaresi E. Symposium on hypersomnia with periodic breathing. Bull Eur Physiopathol Resp 1972, 6:967-1268.
11. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. Bull Physiopathol Respir (Nancy) 1972 Sep-Oct;8(5):1159-72.
12. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M. Pathophysiological, clinical and nosographic considerations regarding hypersomnia with periodic breathing. Bull Physiopathol Respir (Nancy) 1972 Sep-Oct;8(5):1249-56.
13. Guilleminault C, Dement WC, Monod N. Sudden (infant) death syndrome: apnea Turing sleep. New Hypothesis. Nouv Presse Med 1973 May 19;2(20):1355-8.

14. Guilleminault C. Sleep apnoea-insomnia. *Nurs Times* 1974;Oct31;70(44):1708-9
15. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement W. Can an anomaly of the central nervous system be responsible for hemodynamic disorders. *Nouv Press Med* 1975 May 3;4(18):1343-8.
16. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmon FB, Dement WC. Sleep apnea syndrome. Can it induce hemodynamic changes? *West J Med* 1975 Jul;123(1):7-16.
17. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndrome. *Annu Rev Med* 1976;27:465-484.
18. Gulleminault C, Liebhaber M, Navelet Y, Dement WC. Proceedings: Sleep-induced apnea syndrome in 6 children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975 Oct;39(4):432.
19. Guilleminault C, Dement WC. 235 cases of excessive daytime sleepiness. Diagnosis and tentative classification. *J Neurol Sci* 1977 Jan-Feb;31(1):13-27.
20. Guilleminault C, Hill MW, Simmons FB, Dement WC. Obstructive sleep apnea: electromyographic and fiberoptic studies. *Exp Neurol* 1978 Oct;62(1):48-67.
21. Orem J, Dick T, Norris P. Laryngeal and diaphragmatic responses to airway occlusion in sleep and wakefulness *Electroendcephalogr Clin Neurophysiol* 1980 Oct;50(1-2):151-64.
22. Orem J. Neuronal mechanisms of respiration in REM sleep. *Sleep* 1980;3(3-4):251-67.
23. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Karacan I, Kupfer DJ, Lemmi H, Miles LE, Orr WC, Phillips ER, Roth T, Sassin JF, Schmidt HS, Weitzman ED, Dement WC. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA* 1982 Feb 19;247(7):997-1003.
24. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M; Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive pressure through the nares. *Lancet* 1981; 1(8225):862-865.

25. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, McCanley VB. Home treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure applied through a nose mask. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984, 20:49-54.
26. Fujita S., Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomical abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head & Neck Surg* 1981, 89: 923-934.
27. Riley R, Guilleminault C. Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1983;6(4):303-11.
28. Katsantonis GP, Schweitzer PK, Branham GH, Chambers G, Walsh JK. Management of obstructive sleep apnea: comparison of various treatment modalities. *Laryngoscope* 1988 Mar;98(3):304-9.
29. Lowe A, Fleetham J, Ryan F. Effects of a mandibular repositioning appliance used in the treatment of obstructive sleep apnea on tongue muscle activity. *Prog Clin Biol Res* 1990;345:395-404.
30. American Sleep Disorders Association Report. Practice parameters for treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995;18:511-14.
31. Adriana BL, Rusu G, Mihaescu T. The use of mandibular advancing devices in the treatment of snoring and mild to moderate obstructive sleep apnoea syndrome. *Pneumologia* 2009 Oct-Dec;58(4):226-9.
32. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD004435.
33. Pevernagie D, Stanley N, Berg S, Krieger J, Amici R, Bassetti C, Billiard M, Cirignotta F, G-Borreguero D, Tobler I, Fischer J. Task Force of the European Sleep Research Society. European guidelines for the certification of professionals in sleep medicine: report of the task force of the European Sleep Research Society. *J Sleep Res* 2009 Mar;18(1):136-41.
34. American sleep disorders association: International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders association. Rochester, Minnesota 1997:21-24.

35. Moore K. Site-specific versus diffuse treatment/presenting severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2000;4(4):145-146.
36. Guilleminault C, van del Hoed J, Mitler MM. En Guilleminault C, Dement WC Eds. *Sleep apnea syndrome*. Alan R, Liss Inc, New York 1978:1-12.
37. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar B, Samet JM y cols. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
38. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-264.
39. Dyken ME, Sommers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-407.
40. Teran J, Jimenez A, Cordero J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accident, Cooperative Group Burgos-Santander. *New Engl J Med* 1999;340:847-851.
41. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
42. Hörmann K, Verse T. *Surgery for sleep-Disorders Breathing*. Springer, Berlin, 2005:3-8.
43. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk J, Simmons J y cols. A cause of excessive daytime sleepiness: The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104:781-787.
44. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009 Apr;33(4):907-14.
45. Lugaresi E, Cirignota F, Ggerardi R, Montagna P. Snoring and sleep apnea. En: Guilleminault C, Partinen M (eds). *Obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment*. Raven Press, New York 1990:25-36.
46. Mortimore IL, Bradley PA, Murray JA, Douglas NJ. Uvulopalatopharyngoplasty may compromise nasal CPAP therapy in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Critical Care Med* 1996;154:1579-1762.



47. Sampol G, Munoz X, Sagalés MT, Marti S, Roca A y cols. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:1156-1159.
48. Maurer JT, Hein G, Struck BA, Hörmann K. Treatment of obstructive sleep apnea with a new vest preventing the supine position. *DMW* 2003;128:71-75.
49. Esteller, E, Molodell I, Segarra F, Matíño E y cols. Reflujo gastroesofágico proximal y síndrome de la apnea obstructiva de sueño. Datos preliminares de un estudio prospectivo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005 Nov;56(9):411-5.
50. Hein H, Magnussen H. Who did what with drugs in sleep apnea syndrome?. *Somnologie* 1998;2:77-88.
51. Sullivan C, Berthon-Jones M, Issa FG. Nocturnal nasal-airway pressure for sleep apnea. *N Engl J Med* 1983;jul 14:112.
52. d'Ortho MP, Grillier-Lanoir V, Levy P, Goldenberg F, Corriger E y cols. Constant vs automatic continuous positive airway pressure therapy: home evaluation. *Chest* 2000; 118:1010-1017).
53. Nilius G, Happel A, Domanski U, Ruhle KH. Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance. *Chest* 2006 Oct;130(4):1018-24.
54. Smith I, Lasserson TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD003531.
55. McArdle N, Dervereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hipopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1108-1114.
56. Janson C, Nöges E, Svedberg-Brandt S, Lindberg E. What characterictizes patients who are unable to tolerate continuous positive airway pressure (CPAP) treatment? *Resp Med* 2000;94:145-149.
57. Eisele DW, Schwartz AR, Smith PL. Tongue neuromuscular and direct hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2003 Jun;36(3):501-10.

58. Randerath WJ, Galetke W, Domanski U, Weitkunat R, Rühle KH. Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004 Mar 15;27(2):254-9.
59. Verse T, Schwalb J, Hörmann K, Stuck BA, Mauer JT. Submental transcutaneous electrical stimulation for obstructive sleep apnea. *HNO* 2003;51:966-970.
60. Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra E, Menn S. Oral appliances for treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995;18:501-510.
61. Campbell AJ, Reynolds G, Trengrove H, Neill AM. Mandibular advancement splint titration in obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2009 May;13(2):157-62.
62. Lee CH, Mo JH, Choi IJ, Lee HJ, Seo BS, Kim DY y cols. The mandibular advancement device and patient selection in the treatment of obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg* 2009 May;135(5):439-44.
63. Deane SA, Cistulli PA, Ng AT, Zeng B, Petocz P, Darendeliler MA. Comparison of mandibular advancement splint and tongue stabilizing device in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep* 2009 May 1;32(5):648-53
64. Oliven R, Toy N, Odeh M, Gaitini L, Steinfeld U, Schwartz AR, Oliven A. Interacting effects of genioglossus stimulation and mandibular advancement in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2009 May;106(5):1668-73.
65. Li KK. Surgical management of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2003 Jun;24(2):365-70.
66. Fujita S. Pharyngeal surgery for obstructive sleep apnea and snoring. En: Fairbanks DNF (Ed). *Snoring and obstructive sleep apnea*. Raven Press, New York 1987;101-128.
67. Esteller E, Matión Fa, Segarra F, Sanz JJ, Ademà JM, Estivill E. Efectos adversos derivados del tratamiento con nCPAP y su relación con la nariz. *Acta Otolaringol Esp* 2004;55:17-22.
68. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. McGraw-Hill. Interamericana, Madrid. 1997;pp:825-833.

69. Bellivier F. Biology and genetics of circadian rhythm. *Encephale* 2009 Jan;35 Suppl 2:S53-7.
70. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007 Dec;11(6):429-38.
71. Axmacher N, Draguhn A, Elger CE, Fell J. Memory processes during sleep: beyond the standard consolidation theory. *Cell Mol Life Sci* 2009 Jul;66(14):2285-97.
72. Wagner T, Axmacher N, Lehnertz K, Elger CE, Fell J. Sleep-dependent directional coupling between human neocortex and hippocampus. *Cortex* 2010 Feb;46(2):256-63.
73. Malhotra RK, Desai AK. Healthy brain aging: what has sleep got to do with it? *Clin Geriatr Med* 2010 Feb;26(1):45-56.
74. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010 Feb;11(2):114-26.
75. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian Systems CNS. *Drugs* 2009;23 Suppl 2:3-13.
76. Pandi-Perumal SR, Moscovitch A, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Bidirectional communication between sleep and circadian rhythms and its implications for depression: lessons from agomelatine. *Prog Neurobiol* 2009 Aug;88(4):264-7.
77. Benca R, Duncan MJ, Frank E, McClung C, Nelson RJ, Vicentic A. Biological rhythms, higher brain function, and behavior: Gaps, opportunities, and challenges. *Brain Res Rev* 2009 Dec 11;62(1):57-70.
78. Gabelle A, Dauvilliers Y. Editorial: Sleep and Dementia. *J Nutr Health Aging* 2010;14(3):201-2.
79. Mahoney MM. Shift work, jet lag, and female reproduction. *Int J Endocrinol* 2010;2010:813764.
80. James FO, Cermakian N, Boivin DB. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work *Sleep* 2007 Nov 1;30(11):1427-36.
81. Arendt J. Shift work: coping with the biological clock. *Occup Med (Lond)* 2010 Jan;60(1):10-20.

82. Born J, Wagner U. Sleep, hormones, and memory. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009 Dec;36(4):809-29.
83. Räikkönen K, Matthews KA, Pesonen AK, Pyhälä R, Paavonen EJ, y cols. Sleep and Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical and Sympatho-Adrenal-Medullary System Activity in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2254-61.
84. Leproult R, Van Cauter E. Role of Sleep and Sleep Loss in Hormonal Release and Metabolism. *Endocr Dev* 2010;17:11-21.
85. Bollinger T, Bollinger A, Oster H, Solbach W. Sleep, Immunity, and Circadian Clocks: A Mechanistic Model. *Gerontology* 2010;55(6):574-80.
86. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 2006 May;17(4):539-45.
87. Franzese E, Nigri G. Night work as a possible risk factor for breast cancer in nurses. Correlation between the onset of tumors and alterations in blood melatonin levels. *Prof Inferm.* 2007 Apr-Jun;60(2):89-93.
88. Maemura K, Takeda N, Nagai R. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci* 2007 Feb;103(2):134-8.
89. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010 Feb 19;106(3):447-62.
90. Prasai MJ, George JT, Scott EM. Molecular clocks, type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res* 2008 Jun;5(2):89-95.
91. Gardner MA, Hale L, Moore M et al. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev* 2010;14(3):191-203.
92. Bixler E. Sleep and society: an epidemiological perspective. *Sleep Med* 2009 Sep;10 Suppl 1:S3-6.
93. Lorente J, Grasa J, Quesada L y cols. Fisiología del sueño y la respiración. Fisiopatología del sueño y la respiración en pacientes con roncopatía crónica. En *Roncopatía Crónica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño*. Quesada P y cols. Ed Garsi 1998:51-61.

94. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118: 273-274.
95. Velayos JL, Molerés FJ, Irujo AM y cols. Bases anatómicas del sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2007;30(1):7-18.
96. Guilleminault C, Poyares D, Palombini L y cols. Variability of respiratory effort in relation to sleep stages in normal controls and upper airway resistance syndrome patients. *Sleep Med* 2001 Sep;2(5):397-405.
97. Phillipson EA, Bowes G. Control of breathing during sleep. In: *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing*, edited by Cherniack NS and Widdicombe JG. Bethesda, MD: Am Physiol Soc 1986, sect. 3, vol. II, part 2, chapt. 19, p. 649-689.
98. Thompson SR, Ackermann U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control *Advan Physiol Edu* 2001;25: 29-44.
99. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328:303-307.
100. Dick TE, Baekey DM, Paton JF, Lindsey BG, Morris KF. Cardio-respiratory coupling depends on the pons. *Respir Physiol Neurobiol* 2009 Aug 31;168(1-2):76-85.
101. Fleisher K, Krieges A. Current trends in the treatment of obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2056-2068.
102. Quesada P, Lorente J, Navarrete ML. Definiciones. En *Roncopatía Crónica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño*. Quesada P y cols. Ed Garsi 1998:25-28.
103. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:275-86.
104. Siegel JM. The neurobiology of sleep. *Semin Neurol* 2009 Sep;29(4):277-96.
105. Szymusiak R, Gvilia I, McGinty D. Hypothalamic control of sleep. *Sleep Med* 2007 Jun;8(4):291-301
106. Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res* 1996; 73: 125-130.

107. Teclemariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol* 1999; 406: 171-182.
108. Kalsbeek A, Teclemariam-Mesbah R, Pevet P. Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Comp Neurol* 1993; 332: 293-314.
109. Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. Snoring (1). Daytimew sleepness in regular heavy snorers. *Chest* 1991;99(1):40-8.
110. Wilson K, Stoohs RA, Mulrooney TF y cols. The snoring spectrum: acosutic assesment of snoring sound intensity in 1139 individuals undergoing polysomnography. *Chest* 1999;115(3):762-70.
111. Listro G, Stanescu DC, Veriter DO y cols. Pattern of snoring in obstructive sleep apnea and in heavy snorers. *Sleep* 1991;14(6):517-25.
112. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Pathogenic aspects of snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Schweiz Med Wochenschr* 1998. 24;118(38):1333-7.
113. Nakano H, Ikeda T, Hayashi M y cols. Effects of body position on snoring in apneic and nonapneic snorers. *Sleep* 2003;26(2):169-172.
114. Jones TM, HO MS, Earis JE y cols. Acoustic parameters of snoring sound to compare natural snores with snores during "steady-state" propofol sedation. *Clin Otolaryngol* 2006;31(1):46-52.
115. Listro G, Stanescu D, Veriter C. Pattern of simulated snoring is different through mouth and nose. *J Appl Physiol* 1991;70(6):2736-41.
116. Quinn SJ, Daly N, Ellis PD. Observation of the mechanism of snoring using sleep nasoendoscopy. *Clin Otolaryngol* 1995;20(4):360-4.
117. Beck R, Odeh M, Oliven A, Gabriely N. The acosutic properties of snore. *Eur Respir J* 1995;8(12):2120-8.
118. Quinn SJ, Huang L, Ellis PD, Williams JE. The differentiation of snoring mechanism using sound análisis. *Clin Otolaringol* 1996;21(2):19-23.
119. Osborne JE, Osman EZ, Hill PD y cols. A new acoustic method of differentiating palatal from non-palatal snoring. *Clin Otiolaryngol* 1999;24(2):130-3.

120. Hill PD, Osman EZ, Osborne JE, Lee BW. Changes in snoring during natural sleep identified by acoustic crest factor analysis at different times of night. *Clin Otolaryngol* 2000;25(6):507-10.
121. Perez Padilla JR, Slawinski E, DiFrancesco LM y cols. Characteristic of the snoring noise in patients with and without obstructive sleep apnea. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147(3):635-44.
122. The international classification of sleep disorders 2nd ed. Westchester. American Academy of Sleep medicine 2005.
123. Goodwing JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA y cols. Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing. The Tucson Children's assessment of sleep apnea (TuCASA) *J Clin Sleep Med* 2005;1(3):247-254.
124. Svensson M, Franklin KA, Theorell-Haglow J y cols. Daytime sleepiness relates to snoring independent of the apnea-hypopnea index in women from the general population. *Chest* 2008;134(5):919-24.
125. Pavernagie D, Aarts R, De Meyer M. The acoustic of snoring. *Sleep Med Rev* 2010;14:131-144.
126. Counter P, Wilson JA. The management of simple snoring. *Sleep Med Rev* 2004;8(6):433-41.
127. Sparks B, Bartle A, Beckert L. Assessment of snorers in primary care: straight path to treatment. *N Z Med J* 2002 Jun 7;115(1155):269-71.
128. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Snoring: pathogenic, clinical and therapeutic aspects. En: Kryger MH, Roth T, Dement W-C, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia. Saunders WB: 1989, p. 494-500.
129. Lugaresi E, Mondini S, Zucconi M, Montagna P, Cirignotta F. Staging of heavy snorers disease. A proposal. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:590-4.
130. Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ. Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1991;101(12 pt1):1318-22.

131. Howit L, Kairatis K, Kirkness JP y cols. Oscillatory pressure wave transmission from the upper airway to the carotid artery. *J Appl Physiol* 2007;103(5):1622-7.
132. Berg S, Hoffstein V, Gislaron T. Acidification of distal esophagus and sleep-related breathing disturbances. *Chest* 2004;125(6):2101-6.
133. Esteller E, Huerta P, Modolell I y cols. Diagnosis of proximal gastrooesophageal reflux in patients with rhonchopathy and sleep apnoea. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007 Dec;58(10):464-9.
134. Hoffstein V. Apnea and snoring: state of the art and future directions. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2002;56(2):205-36.
135. Urschitz MS, Guenther A, Eitner S y cols. Risk factors and natural history of habitual snoring. *Chest* 2004;126(3):790-800
136. Hoffstein V, Mateika S, Anderson D. Snoring: is it in the ear of the beholder?. *Sleep* 1994;17(6):544-26.
137. WHO Regional office for Europe, <http://www.euro.who.int/Noise;2004>.
138. Beninati W, Harris, CD, Heronl DL y cols. The effect of snoring and obstructive sleep apnea on the sleep quality of bed partners. *Mayo Clin Proc* 1999;74(10):955-8.
139. Ulfberg J, Carter N, Talbak M y cols. Adverse health effects among women living with heavy snorers. *Healt Care Women Int* 2000;21(2):81-90.
140. Fletcher H, Munson WA. Loudness, its definition measurement and calculation. *J Acoust Soc Am* 1933;5:82-108.
141. Zwicker E, Fastl H. Psychoacoustic facts and models. Springer-Verlag 1990.
142. Ng AK, Koh TS, Lee TH, Abeyratne UR y cols. Could formant frecuencies of snore signals be a alternative means for the diagnosis of obstructive sleep apnea? *Sleep Med* 2008;9(8):894-98.
143. Fiz JA, Abad J, Jane R, Riera M y cols Acoustic analysis of snoring sound in patients with simple snoring and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1996;9(11):2365-70.
144. Cavusoglu M, Kamasak M, Erogul O y cols. An efficient method for snore/nonsnore classification of sleep sound. *Physiol Meas* 2007;28(8):841-53.



145. Abeyratne UR, Karunajeewa AS, Hukins C. Mixed-phase modeling in snore sound analysis. *Med Biol Eng Comput* 2007;45(8):791-806.
146. McCombe AW, Kwok V, Hawke WM. An acoustic screening test for obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol* 1995;20(4):348-51.
147. Morand M. *Opuscles de Chirurgie*. P. Alex. Le Prieur. Paris, 1772.
148. Ikematsu T. Study of snoring, 4th report: therapy. *Jpn J Otorhinolaryngol* 1964;64:434-5.
149. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89:923-34.
150. Fuentes F, Pedro-Botet J, Turell R, Quesada P. La obstrucción de las vías aéreas superiores como causa del síndrome de hipersomnia y respiración periódica. Diagnóstico y tratamiento. Congreso de la Sociedad Española de Patología respiratoria, Bilbao, mayo de 1975, libro de comunicaciones.
151. Quesada P, Pedro\_Botet J, Fuentes E, Perello F. Resección parcial del paladar blando como tratamiento del síndrome de hipersomnia y respiración periódica de los obesos. *ORL Dips* 1977;5:81-88.
152. Perello E, Galletti F, Encarnacion F. Antecedentes históricos, en *Roncopatía crónica. Síndrome de apnea obstructiva de sueño*. Ed. Garsi, Madrid 1998 pp:15-24.
153. Cartwright RD, Salmelson CF. The effect of a nonsurgical treatment of obstructive sleep apnea. The tongue-retainig device. *JAMA* 1982;94:1142-7.
154. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007 Mar;11(1):1-22.
155. El mundo, magazine dominical, Domingo, 1 de abril de 2007.
156. Larrosa F, Hernandez A, Morello E y cols. Laser-assisted uvulopalatoplasty for snoring: does it meet the expectations? *Eur Resp J* 2004; 24:66-7.
157. American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery (AAOHNS). Snoring Related to Obesity, Excessive Daytime Sleepiness, and Chronic Fatigue. September 22, 2005.

158. Cooke ME, Battagel JM. A thermoplastic mandibular advancement device for the management of non-apnoeic snoring: a randomized controlled trial. *Europ J Orthodontics* 2006 28(4):327-33.
159. Quesada JL, Mohammed A, Lorente J, Quesada P. Epidemiología de la roncopatía crónica. En: Quesada P, Perelló E, Lorente J. Roncopatía crónica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Ponencia oficial de la SEORL. Ed. Garsi, Madrid 1998: 44-50.
160. Kauffmann F, Annesi I, Neukirch F y cols. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 1989; 2:599-603
161. <http://www.powells.com/biblio?show=0553587129&page=excerpt>
162. Riha RL. Clinical assesment of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea síndrome. *Ther Adv Resp Dis* 2010;4(2):83-91.
163. Crovetto MA, Arístegui J. Enfermedades de las amígdalas y vegetaciones en la infancia. Prous Science, Barcelona, 2002; pp:69-90.
164. Marcus CL, Omin KJ, Basinki DJ y cols. Normal polisomnographic values for children and adolescence. *Am Rev Res Dis* 1992;146:1235-1239.
165. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB y cols. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(4):895-98.
166. Guilleminault C, Hagen C, Huynh T. Comparison of hiponea definitions in lean patients with known obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Breath* 2009;13:341-347.
167. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Snigh P, Thornton AT. The new ASSM critaria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009 Feb 1;32(2):150-7.
168. Rodestein D, Rombaux P. Clinical presentation and definitions of sleep-related breathing disorders. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2002;56(2):107-11.
169. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R y cols. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med* 2007 Mar 15;3(2):169-200.

170. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T y cols. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. An update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.
171. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications, American academy of sleep medicina. Wetchester II, 2007.
172. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Definición y concepto, fisiopatología, clínica y exploración del SAH. *Arch Bronconeumol* 2005;41 Supl 4:12-29.
173. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MA, Redline S. Incidente of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importante of risk factors in the development of sleep-disorders breathing. *JAMA* 2003;289:2230-37.
174. Cartwright R. Book Forum. Sleep and Dreaming. *Am J Psychiatry* 2001;158 (sept):1545-46).
175. Guilleminault C, Stoohs R, Young-do K, Chervin R, Black J, Clerk A, Upper Airway Sleep-Disordered Breathing in Women. *Ann Int Med* 1995; 122 (7):493-501.
176. Young T, Palta M, Demsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
177. American Academy of Sleep Medicine Task Force, Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for síndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999 Aug 1;22:667-89.
178. 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 Mar;163(3 pt1):685-9.
179. Chen R, Xiong KP, Lian YX, Huang JY, Zhao MY, Li JX, Liu CF. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2010 Feb 20. [Epub ahead of print].
180. Punjabi M The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008 Feb 15;5(2):136-43.

181. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010 Apr 15;6(2):131-7.
182. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010 May;11(5):441-6.
183. Paulino A, Dammy T, Margarit T et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102(3):169-75.
184. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(9):1217-39.
185. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effect of age on sleep apnea in men: I Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
186. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006.
187. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008 Feb;31 Suppl 2:S303-9.
188. Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, Potter J, Hillman Fanzca DR, Eastwood P, Palmer LJ, Kirkness J. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010 Apr 1;33(4):467-74.
189. Demsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, Goodman B. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest* 2002 Sep;122(3):840-5.
190. Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Júnior JF, Gregorio LC, Tufik S. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2003 Jun;113(6):973-80.

191. Baik UB, Suzuki M, Ikeda K, Sugawara J, Mitani H. Relationship between cephalometric characteristics and obstructive sites in obstructive sleep apnea syndrome. *Angle Orthod* 2002 Apr;72(2):124-34.
192. Ishiguro 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 Mar;107(3):343-9.
193. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Aug;162(2 Pt 1):740-8.
194. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Sep 1;168(5):522-30.
195. Yagi H, Nakata S, Tsuge H, Yasuma F, Noda A, Morinaga M, Tagaya M, Nakashima T. Morphological examination of upper airway in obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 2009 Aug;36(4):444-9.
196. Friedman M, Wilson MN, Pulver TM, Golbin D, Lee GP, Gorelick G, Joseph NJ. Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Apr;142(4):520-5.
197. Nacional Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Sleep Anea: Sleep apnea: Is your patient at risk?. *Am Fam Physician* 1996;53(1):247-53.
198. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoglu D. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009 Feb;28(1):46-51.
199. Riha RL. Genetic aspects of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Is there a common link with obesity? *Respiration* 2009;78(1):5-17.
200. Riha RL, Gislason T, Diefenbach K. The phenotype and genotype of adult obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2009 Mar;33(3):646-55.

201. Sanders MH, Givelber R. Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep. *Sleep Med* 2003 Jul;4(4):349-50.
202. Resnick HE, Redline S, Shahar et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):702-9.
203. Balkau B, Vol S, Loko S, Andriamboavonjy T, Lantieri O, Gusto G, Meslier N y cols. High baseline insulin levels associated with 6-year incident observed sleep apnea. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):1044-9.
204. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
205. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008 Feb;133(2):496-506.
206. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005 Jun;9(3):211-24.
207. Schultz R, Eisele HJ, Reichenberger F, Seeger W. Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Pneumologie* 2008 Feb;62(2):88-91.
208. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 May;82(5):1313-6.
209. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44(6):931-8.
210. Cistulli PA, Sullivan CE. Pathophysiology of sleep apnea. In *Sleep and Breathing*. Saunders NA, Sullivan CE, Marcel Ed. 2 ed, New York. 1994:405-48.
211. Schwartz AR, Smith PL, Gold AR, Pelmutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 1988 Feb;64(2):535-42.
212. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am rev Respir Dis* 1991 Jun;143(6):1300-3.

213. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986 Oct;61(4):1403-9.
214. Jimenez A, Villafranca F, Macias E, Ziaz B. Fisiopatología de la apnea de sueño. *RCOE* 2002;7(4):369-374.
215. Suratt PM, Wilhoit SC, Cooper K. Induction of airway collapse with subatmospheric pressure in awake patients with sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1984 Jul;57(1):140-6.
216. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:144-53.
217. Schwab RJ, Gefer WB, Pack AL, Hoffman EA. Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. *J Appl Physiol* 1993;74:1504-14.
218. Wasicko MJ, Leiter JC, Erlichman JS, Strobel RJ, Bartlett D Fr. Nasal and pharyngeal resistance alter topical vasoconstriction in normal humans. *Am J Respir Dis* 1991;144:1048-52.
219. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Beadley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:241-246.
220. Malkhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Bikinis R y cols. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1388-1395.
221. Kirkness JP, Mandronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Surface tension of upper airway mucosal lining liquid in obstructive sleep apnea/hipopnea syndrome. *Sleep* 2006;28:457-463.
222. Schwartz ER, Schneider H, Smith PL. Upper airway surface tension: is it a significant cause of airflow obstruction during sleep? *J Appl Physiol* 2003;95(5):1759-60.
223. Pillar O, Fogel RB, Malhotra A, Bauregard J, Edwards JK, Shea SA y cols. Genioglossal inspiratory activation: central respiratory vs mechanoreceptive influences. *Respir Physiol* 2001;127:23-38.
224. Mortimore I, Douglas N Palatal muscle EMG response to negative pressure in awake sleep apneic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156 (3 pt 1):867-73.

225. Pierce R, White D, Malhotra A, Edwards JK, Kleverlann D, Palmer L, Trinder J. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007 Aug;30(2):345-53.
226. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kinoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes during sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:541-46.
227. Stanchina ML Malhotra A, Fogel RB, Ayas N, Edwards JK, Schory K y cols. Genioglossus muscle responsiveness to chemicals and mechanical stimuli during non-rapid movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:945-49.
228. Nigro CA, Rhodius EE. Variation and duration of arousal in obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit* 2005;11:188-192.
229. Jordan AS, Wellman A, Heinzer RC, Lo YL, Schory K, Dover L y cols. Mechanism used to restore ventilation after parcial upper airway collapse during sleep in humans. *Thorax* 2007;62:861-867.
230. Fleury B. Pharyngeal musculature and obstructive sleep apnea syndrome. *Rev Mal Respir.* 2000;17 Suppl 3:S15-20.
231. Meurice JC, Marc J, Carrier G, Series F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjets. *Am J Respir Crit Care* 1996;153(1):255-9.
232. Tagaito Y, Isono S, Reimers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volumen and collapsability of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2007;103:1379-85.
233. Yoon IY, Jeong DU. Degree of arousal is most correlated with blood pressure reactivity during sleep in obstructive sleep apnea. *J Korean Med Sci.* 2001 Dec;16(6):707-11.
234. Leuemberger UA, Brubaker D, Quraishi S, et al. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Autonom Neurosci* 2005 Aug 31;121(1-2):87-93.
235. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM et al. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea. *J Appl Physiol* 2004 Feb;96(2):754-61.



236. Mills PJ, Dimsale J, Coy T, et al. Beta 2-adrenergic receptor characteristics in sleep apnea patients. *Sleep* 1995 Jan;18(1):39-42.
237. Norman D, Loredó J, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006 May;47(5):840-5.
238. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Mar;85(3):1151-8.
239. Ziegler MG, Nelesen R, Mills PJ, et al. Sleep apnea, norepinephrine-release rate, and daytime hypertension. *Sleep* 1997 Mar;20(3):224-31.
240. Opp MR. Cytokines and sleep promotion: A potential mechanism for disorders of excessive daytime sleepiness. En Pack A. *Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. Marcel Dekker, New York, 2002:327-351.
241. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 May;88(5):2087-95.
242. Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism* 2002 Jul;51(7):887-92.
243. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003 Mar 4;107(8):1129-34.
244. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by

- monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004 Nov;126(5):1473-9.
245. Mills, PJ, Natajaran L, von Kanel R et al. Diurnal variability of C-reactive protein in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009 Nov;13(4):415-20.
246. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998 Jan 10;351(9096):88-92.
247. Ziegler MG, Mills PJ, Loreda J, Ancoli-Israel S, Kennedy B, Dimsale J. Effect of continuous positive airway and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001;120:887-93.
248. Nelesen RA, Yu H, Ziegler MG, et al. Continuous positive airway pressure normalizes cardiac autonomic and hemodynamic responses to a laboratory stressor in apneic patients. *Chest* 2001 Apr;119(4):1092-101.
249. Borikova LV, Ivanova S, Ivanova M, Yang H, Botchkina G, Walkis LR, Wang H, y cols. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458-462.
250. Haensel A, Bardwell WA, Mills PJ, et al. Relationship between inflammation and cognitive function in obstructive sleep apnea. *SleepBreath* 2009 Mar;13(1):35-41.
251. von Känel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S et al. Day/Night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010 Mar 1;33(3):371-7.
252. Pialoux V, Handly PJ, Foster GE et al. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Nov 15;180(10):1002-9.
253. Jelic S, Lederer DJ, Adams T et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010 Mar 2;121(8):1014-21.
254. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem* 2008 Oct;114(4):211-23.

255. Zizi F, Jean Louis G, Brown CD et al. Sleep duration and the risk of diabetes mellitus: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr Diab Rep* 2010 Feb;10(1):43-7.
256. Partinen M, Telaviki T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992 Dec;15(6 Suppl):S1-S4.
257. Sharma SK, Malik V, Vasudev C, Banga A, Mohan A, Handa KK, Mukhopadhyay S. Prediction of obstructive sleep apnea in patients presenting to a tertiary care center. *Sleep Breath* 2006 Sep;10(3):147-54.
258. Mulgrew AT, Ryan CF, Fleetham JA et al. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med* 2007 Dec;9(1):42-53.
259. Roure N, Gomez S, Mediano O, Duran J, Peña L, Capote F y cols. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2008;9:727-731.
260. Vgontzas AN. Excessive daytime sleepiness in sleep apnea: It is not just apnea hypopnea index. *Sleep Med* 2008;9:712-14.
261. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
262. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-12.
263. Baguet JP, Nadra M, Rarone-Rochette G, Ormezzano O, Pierre H, Pepin JL. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:1063-73.
264. Izquierdo-Vicario Y, Ramos-Platon MJ, Conesa-Peraleja D, Lozano- Parra AB, Espinar-Sierra J. Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. *Sleep* 1997;20:676-7.
265. 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 síndrome. *Arch Bronconeumol* 1999;35: 422-7.
266. Roehrs T, Roth T. Multiple Sleep Latency Test: technical aspects and normal values. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:63-7.

267. Doghramji K, Mitler M, Sangal R, Shapiro C, Taylor S, Walsleben J. A normative study of the maintenance of wakefulness test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:554-62.
268. Puertas FJ, Seguret F, Dauvilliers Y, Carlander B, Billiard M. Reliability of Clinical impression in the differential diagnosis of disorders of Excessive Daytime Sleepiness (EDS). *Sleep* 2003;26 Suppl:A365.
269. Wolk R, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2003;24:195-205.
270. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: Past, present and future. Report of a Workshops from the National Center on sleep Disorders Research and The National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2004;109: 951-7.
271. Dreher A, De Klemens C, Werner R, Baker F, Barthlen G, Rasp G. Correlation between otorhinolaryngologic evaluation and severity of obstructive sleep apnea syndrome in snorers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:95-8.
272. Hori, Y, Shizuku H, Kondo A, Nakagawa H, Kalubi B, Takeda N. Endoscopic evaluation of dynamic narrowing of the pharynx by the Bernoulli effect producing maneuver in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Auris Nasus Larynx* 2006;33:429-32.
273. Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29:903-8.
274. Mallampati S, Gatt S, Gugino L, Desai S, Waraksa B, Freiburger D, Liu P . A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32(4):429-34.
275. Samssoon GLT, Young JRG: Difficult Tracheal intubation: A Retrospective Study. *Anaesthesia* 1987; 42: 487-490.
276. Ozbeck MM, Miyamoto K, Lowe AA, Fleetham JA. Natural head posture, upper airway morphology and obstructive sleep apnea. *Eur J Orthodon* 1998;20:133-43.
277. Maciel Santos ME, Laureano Filho JR, Campos JM, Ferraz EM. Dentofacial characteristics as indicator of obstructive sleep apnoea-hypopnoea

- syndrome in patients with severe obesity. *Obes Rev* 2010 Mar 10. [Epub ahead of print].
278. Sakakibara H, Tong M, Matsushita K et al. Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999 Feb;13(2):403-10.
279. Hou HM, Hägg U, Sam K et al. Dentofacial characteristics of Chinese obstructive sleep apnea patients in relation to obesity and severity. *Angle Orthod* 2006 Nov;76(6):962-9.
280. Tangugsorn V, Krosstad O, Espeland L et al. Obstructive sleep apnea (OSA): a cephalometric analysis of severe and non-severe OSA patients. Part I: Multiple comparison of cephalometric variables. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg* 2000 Summer;15(2):139-52.
281. Raskin S, Gilon Y, Limme M. Cephalometric assessment in obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002 Jun;103(3):158-63.
282. Olszewska E, Sieskiewicz A, Rozycki J et al. A comparison of cephalometric analysis using radiographs and craniofacial computed tomography in patients with obstructive sleep apnea syndrome: preliminary report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009 Apr;266(4):535-42.
283. Smurra MV, Rodenstein DO. Upper airway Imaging in sleep apnoea syndrome: clinical applications. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:520-3.
284. Fusco G, Macina F, Macarini L, Garribba AP, Ettore GC. Magnetic resonance imaging in simple snoring and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome *Radiol Med*. 2004 Sep;108(3):238-54.
285. Okubo M, Suzuki M, Horiuchi A et al. Morphologic analyses of mandible and upper airway soft tissue by MRI of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep* 2006 Jul 1;29(7):909-15.
286. Kempainen T, Ruoppi P, Seppä J, Sahlman J, Peltonen M, Tukiainen H, Gylling H, Vanninen E, Tuomilehto H. Effect of weight reduction on rhinometric measurements in overweight patients with obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol* 2008 Jul-Aug;22(4):410-5.

287. Georgalas C, Garas G, Hadjihannas E, Oostra A. Assessment of obstruction level and selection of patients for obstructive sleep apnoea surgery: an evidence-based approach. *J Laryngol Otol* 2010 Jan;124(1):1-9.
288. Waxman JA, Graupe D, Carley DW. Automated prediction of apnea and hypopnea, using a LAMSTAR artificial neural network. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Apr 1;181(7):727-33.
289. Casteijon N, Amat B, Gutiérrez A, Martínez S, Candela A, Romero S. Alteraciones tiroideas en pacientes con sospecha de apneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41:58.
290. García-Salmones M, Ramos A, Linares MJ, Steen B, Izquierdo M, Higes H. Utilidad del estudio de función tiroidea en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41:72.
291. Guilleminault C, Lopes MC, Hagen CC, da Rosa A. The cyclic alternating pattern demonstrates increased sleep instability and correlates with fatigue and sleepiness in adults with upper airway resistance syndrome. *Sleep* 2007 May 1;30(5):641-7.
292. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347-50.
293. Guilleminault C. Suspicion of sleep-disordered breathing: which test to perform? *Sleep Medicine* 2000;1:73-5.
294. Durán-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.
295. 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 N.º 99-E001. October 1999.
296. Esnaola S, Durán J, Rubio R, Drommer C, Castanedo A. Diagnostic accuracy of a portable recording device (MESAM IV) in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1996;9:2597-605.
297. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1997;127:581-7.

298. Blanco Dávila F. Las proporciones divinas. *Cir Plast* 2005;15(2):118-24.
299. Cobo Plana J. Jovellanos bajo la divina proporción. Conferencia pronunciada en la Casa Natal de Jovellanos el día 30 de mayo de 2003. *Boletín Jovellanista. Fundación Foro Jovellanos del Principado de Asturias* 2003;4:20- 35.
300. Aguila J. *Manual de Cefalometría*. Caracas: Editorial Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericanas, CA;1996.
301. Hotz R. *Ortodoncia en la práctica diaria. Sus posibilidades y límites*. 2<sup>da</sup> ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1973.
302. Olmos J. Historia de la cefalometría. *Gaceta Dental* 2009;201:104-110.
303. Castellino A, Provera H, Santini R. *La Cefalometría en el diagnóstico ortodóncico*. 1<sup>era</sup> ed. Argentina: Editorial La Médica; 1956.
304. Rivero de Almeida F, A.Lowe A, Otsuka R, Fastlicht S, Farbood M, Tsuiki S. Long-term sequelae of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients: Part 2. Study-model analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129:205-13.
305. Hammond RJ, Gotsopoulos H, Shen G, Petocz A, Cistulli P, Darendeliler MA. A Follow-up study of dental and skeletal changes associated with mandibular advancement splint use in obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;132:806-14.
306. Finkelstein Y, Wexler D, Berger G, Nachmany A, Shapiro-Feinberg M, Ophir D. Anatomical Basis of sleep-Related Breathing Abnormalities in children with Nasal Obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:593-600.
307. Chang ERT, Shiao GM. Craniofacial abnormalities in Chinese patients with obstructive and positional sleep apnea. *Sleep Med* 2008 May;9(4):403-10.
308. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ et al. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest* 2002 Sep;122(3):840-51.
309. Guilleminault C, Riley R, Powell N. Sleep apnea in normal subjects following mandibular osteotomy with retrusion. *Chest* 1985 nov;88(5):776-8.

310. Riley R, Guilleminault C, Powell N, Simmons FB. Palatopharyngoplasty failure, cephalometric roentgenograms, and obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985 Apr;93(2):240-4.
311. Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M et al. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep* 1986 Dec;9(4):469-77.
312. Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. I. Skeletal morphology *J Laryngol Otol* 1989 Mar;103(3):287-92.
313. Djupesland G, Lyberg T, Krogstad O. Cephalometric analysis and surgical treatment of patients with obstructive sleep apnea syndrome. A preliminary report. *Acta Otolaryngol* 1987 May-Jun;103(5-6):551-7.
314. Strelzow VV, Blanks RH, Basile A et al. Cephalometric airway analysis in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1988 Nov;98(11):1149-58.
315. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Maxillofacial surgery and obstructive sleep apnea: a review of 80 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989 Sep;101(3):353-61.
316. Lee CH, Kim JW, LEE HJ y cols. Determinants of treatment outcome after use of the mandibular advancement device in patients with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg*. 2010;136(7);677-81.
317. Cuccia AM, Campisi G, Cannavale R, Colella G. Obesity and craniofacial variables in subjects with obstructive sleep apnea syndrome: comparisons of cephalometric values. *Head Face Med* 2007 Dec 22;3:41.
318. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, y cols. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1998;34:204-6.
319. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2009 Jan-Feb;51(4):285-93.
320. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-5



321. Findley L, Unverzagt M, Guchu R, y cols. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsia. *Chest* 1995;108:619-24.
322. Wu H, Frisca Y. Self-reported automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Neurology* 1996;46:1254-7.
323. Vorona RD, Ware JC. Sleep disordered breathing and driving risk. *Curr Opin Pulm Med* 2002 Nov;8(6):506-10.
324. Tippin J. Driving impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Electroneurodiagnostic Tecno*l 2007 Jun;47(2):114-26.
325. Mant A, King M, Saunders NA, y cols. Four-year follow of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep* 1995;18:433-8.
326. Lavie P, Hever P, Peled R, y cols. Mortality in sleep apnoea patients; multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149-57.
327. Müller M, de Jong M, Jaarsma T et al. Central sleep apnoea syndrome in chronic heart failure: an underestimated and treatable comorbidity. *Neth Heart J* 2010 May;18(5):260-3.
328. Englemen HM, Martin SE, Deary IJ, y cols. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;343:572-5.
329. McDaid C, Griffin S, Weatherly H et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009 Jan;13(4):iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274.
330. Phillipson EA. Sleep apnea. A mayor public health problem. *New Eng J Med* 1993; 328:1271.
331. Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax* 1998 Oct;53 Suppl 3:S16-9.
332. Racionero Casero MA, Garcia Rio F et al. The sleep apnea syndrome as a health problem. An estimation of its prevalence and morbimortality. *An Medic Interna* 1999 Feb;16(2):97-102.

333. Wright J, Johns R, Watt I, y cols. The health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314:851-60.
334. Lojander J, Sintonen H, Roine RP et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on health-related quality of life in sleep apnoea patients treated in the routine clinical setting of a university hospital. *J Int Med Res* 2008 Jul-Aug;36(4):760-70.
335. Redline S, Strauss ME, Adams N, y cols. Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. *Sleep* 1997;20:160-7.
336. Beebe DW, Groesz L, Wells C et al. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003 May 1;26(3):298-307.
337. Cordero J, Terán J, Jimenez A, y cols. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and traffic accidents: A case-control study. *Eur Respir J* 1997;10(supl25):227S.
338. Rodenstein D. Sleep apnea: traffic and occupational accidents--individual risks, socioeconomic and legal implications. *Respiration* 2009;78(3):241-8.
339. Krieger J, Meslier N, Lebrum T, y cols. From the Working Group Antadir. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. A prospective study. *Chest* 1997;112:1561-6.
340. Fernandez F, Carpizo R, Durán J, y cols. Guía de actuación clínica ante los trastornos del sueño. *Vigilia y Sueño* 1998;10 (1):9-19.
341. Australian Health Technology Advisory Committee. The effectiveness and cost-effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) in treatment of obstructive sleep apnoea in adults. Canberra: Gobernament Public Service, 1996.
342. Sundaram S, Bridgman SA, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4):CD001004.
343. American Sleep Disorders Association Report. Practice parametes for treatment of obstructive sleep apnea in adults. the efficacy of surgical modifications of the upper airway. *Sleep* 1996;19:152-5.

344. Sadatsafavi M, Marra CA, Ayas NT et al. Cost-effectiveness of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Breath* 2009 Aug;13(3):241-52.
345. Gindre L, Gagnadoux F, Meslier N, Gustin JM, Racineux JL. Mandibular advancement for obstructive sleep apnea: dose effect on apnea, long-term use and tolerance. *Respiration* 2008;76(4):386-92.
346. Marklund M, Franklin KA. Long-term effects of mandibular repositioning appliances on symptoms of sleep apnoea. *J Sleep Res* 2007 Dec;16(4):414-20.
347. Marklund M. Predictors of long-term orthodontic side effects from mandibular advancement devices in patients with snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006 Feb;129(2):214-21.
348. Menn SJ, Loube DI, Morgan TD, et al. The mandibular repositioning device: role in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:794-800.
349. Clark GT, Blumenfeld I, Yoffe N, et al. A crossover study comparing the efficacy of continuous positive airway pressure with anterior mandibular positioning devices on patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109:1477-83.
350. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al. 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.
351. Chan AS, Cistulli PA. Oral appliance treatment of obstructive sleep apnea: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2009 Aug 25. [Epub ahead of print].
352. Perlof D, Grim C, Flack J, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-70.
353. Curb JD, Labarthe DR, Cooper SP, Cutter GR, Hawkins CM. Training and certification of blood pressure observers. *Hypertension* 1983;5:610-14.
354. Rechtschaffen A, Kales AA, eds. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC.: Government Printing Office, 1968 (NIH publication no. 204).

355. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Grupo de trabajo de la SEPAR. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica editores. Barcelona, 1993;4-24.
356. Barbé F, Amilibia J, Capote F, y cols. Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe de consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño. Arch Bronconeumol 1995;31:460-2.
357. American Sleep Disorders Association-The atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. Sleep 1992;15:174-84.
358. Esnaola S, Durán J, Infante-Rivard C, Rubio R, Fernandez A. Diagnostic accuracy of a portable recording device (Mesam IV) in suspected obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 1996;9:2597-605.
359. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, y cols. A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. Thorax 1997;52:362-8.
360. Shepard JW Jr, Gefer WB, Guilleminault C, Hoffman EA, Hoffstein V, Hudgel DW, Suratt PM, White DP. Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 1991;14:361-71.
361. Senn SJ. Cross-over trials in clinical research. Chichester: John Wiley, 1993.
362. Pépin JL, Veale D, Mayer P, Bettega G, Wuyam B, Lévy P. Critical análisis of the results of surgery in the treatment of snoring, upper airway resistance syndrome (UARS), and obstructive sleep apnea (OSA) Sleep 1996;19(9 suppl):S90-100.
363. Rivero de Almeida F, Parker JA, Hodges JS, Lowe AAm y cols. Effect of a titration polysomnogram on treatment success with a mandibular repositioning appliance. J Clin Sleep Med 2009; 5(3):198-204.
364. Schmidt-Nowara WW, Meade TE, Hays MB. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with a dental orthosis. Chest 1991;99:1378-85.
365. Mehta A, Petocz P, Darendellier MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea Am J Respis Crit Care Med 2001; 163:1457-1461.

366. Lamont J, Baldwin DR, Hay KD, Veale AG. Effect of two types of mandibular advancement splints on snoring and obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthodontics* 1998; 20;293-297.
367. Randerath W, Heise M, Hinz R, Rhuele K H. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome *Chest* 2002;122:569-575.
368. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 2006;29:244-62.
369. Henke KG, Frantz DE, Kuna ST. An Oral Elastic Mandibular Advancement Device for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2):420-425.
370. Singh GD, Keropian B, Pillar G. Effects of the full breath solution appliance for the treatment of obstructive sleep apnea: a preliminary study. *Cranio* 2009;27(2):109-17.
371. Fleury B, Rakotonanahary D, Pêtelte B. y cols. Mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea: optimization of procedure by combining clinical and oximetric parameters. *Chest* 2004;125:1761-7.
372. Kato JK, Isono S, Tanaka A, Watanabe T, Araki D, y cols. Dose-Dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2000; 117:1065-1072.
373. Yoshida K. Effect on blood pressure of oral appliance therapy for sleep apnea syndrome. *Int J Prosthodont* 2006;19(1):61-66.
374. Zhang LQ, Zheng X, Wang JL, Wang YZ, Ren B, He B. Effects of oral appliance treatment upon blood pressure in mild to moderate obstructive sleep apnea-hyponea syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(26):1807-10.
375. Gotsopoulos H, Kely JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea:a randomized, controlled trial. *Sleep* 2004;27(5):934-41.
376. Salety A, Anderer P, Parapatics S et al. Effects of a mandibular repositioning appliance on sleep structure, morning behavior and clinical

- symptomatology in patients with snoring and sleep-disordered breathing. *Neuropsychobiology* 2007;55(3-4):184-93.
377. Vecchierini MF, Léger D, Laaban JP, Putterman G, Figueredo M, Levy J y cols. Efficacy and compliance of mandibular repositioning device in obstructive sleep apnea síndrome under patient-driven protocol care. *Sleep Medicine* 2008 Oct;9(7):762-9.
378. Tsuda H, Almeida FR, Masumi S, Lowe AA. Side effects of boil and bite type oral appliance therapy in sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2010;14(3):227-32.
379. Wu JH, Hsu CY, Wang CH, Lee HE, Lan TH y cols. The difference between two oral appliances in treating obstructive sleep apnea: a case report. *J Formos Med Assoc* 2010;109(2):163-6.
380. Liu Y, Park YC, Lowe AA y Fleetham JA. Supine cephalometric analyses of an adjustable oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2000;4(2):59-66.
381. Battagel JM, L'Etrange PR. The cephalometric morphology of patients with obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 1996;18:557-69.
382. Hochban W, Brandenburg U. Morphology of the visceracraneum in obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric evaluation of 400 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1994;22:205-13.
383. deBerry-Borowiecky B, Kukwa A, Blanks R. Cephalometric analysis for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1988;98(2):226-34.
384. Lyberg T, Krogtad O, Djupesland G. Cephalometric analysis on patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Part II. Soft tissues. *J Laryngol Otol* 1989;103:293-97.
385. Davies RJ, Straling JR. The relationship between neck circumference, raavanzadorgraphic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3:509-14.
386. Prachrtam N, Hans MG, Strohl KP, Redline S. Upright and supine cephalometric evaluation of obstructive sleep apnea syndrome and snorig sujetos. *Angle Orthod* 1994;64:63-72.

387. Lowe AA, Santamaría JD, Fleetham JA, Price C. Facial morphology and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1986;90:484-491.
388. Johal A, Patel S, Battagel J. The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnoea: a case-controlles study. *Eur Sleep Res* 2007;16:319-26.
389. Bacon WH, Krieger J, Turlot JC, Stierle JL Craneofacial characteristics in patients with obstructive sleep apnea síndrome. *Cleft Palat J* 1988;25:375-378.
390. Riha R, Brander P, Vennelle M, Douglas NJ. A cephalometric comparison of patients with the sleep aponoea/hypopnoea síndrome and their sibling. *Sleep* 2005;28:315-320.
391. Sebille S, Caprioli F, Bennani K, Baralle MM, Mallart A, Ferri J. Radiographic anomalies and obstructive sleep apnea syndrome. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003 Jun;104(3):133-8.
392. Banabilh SM, Samsudin AR, Suzina AH, Dinsuhaimi S. Facial profile shape, malocclusion and palatal morphology in Malay obstructive sleep apnea patients. *Angle Orthod* 2010 Jan;80(1):37-4.
393. Clark GT, Shon JW Hong CN. Treating obstructive sleep apnea and snoring: Assesment of an anterior mandibular positioning device. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 765-771.
394. Rivero de Almeida F, Lowe A, Sung JO, Tsuiki S., Otsuka R. Long-term sequellae of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients: Part 2. Study model analysis *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129:205-213.
395. McGown, Makker HK, Battagel JM, L'Estrange PR, Grant HR, Spiro SG. Long-term use of mandibular advancement splints for snoring and obstructive sleep apnoea: a questionnaire suvey. *Eur Respir J* 2001;17:462-66.
396. Zhao X, Liu Y, Gao Y. Three-dimensional upper-airway changes associated with various amounts of mandibular advancement in awake apnea patients. *Am J Orthod Ddentofacial Orthop* 2008 May;133(5):661-8.

397. Masumi S, Nishigawa K, Williams AJ, Yan-Go FL, Clark GT. Effect of jaw position and posture on forced inspiratory airflow in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109(6):1484-9.
398. Lowe AA, Ono T, Ferguson 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(6):653-64.
399. Ono T, Lowe AA, Ferguson KA, Pae EK, Fleetham JA. The effect of the tongue retaining device on awake genioglossus muscle activity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1996;110(1):28-35.