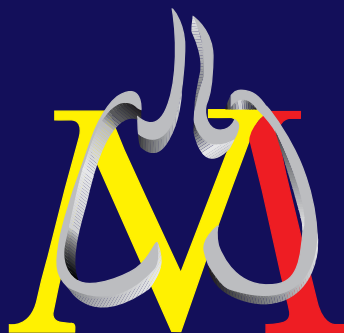


Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN VI/2004

**Trastornos
respiratorios
del sueño**

**J.L. ÁLVAREZ-SALA WALTER
N. GONZÁLEZ MANGADO**



Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN VI / 2004

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

J.L. Álvarez-Sala Walther
N. González Mangado



Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© NEUMOMADRID. Príncipe de Vergara, 112. 28002 Madrid

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 84-8473-269-X

Depósito Legal: M-24093-2004

Monografías de la Sociedad Madrileña
de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN VI / 2004

TRASTORNOS
RESPIRATORIOS
DEL SUEÑO

J.L. Álvarez-Sala Walther
N. González Mangado

Junta Directiva

Presidenta: Dra. M^a Pilar de Lucas Ramos
Vicepresidente neumólogo: Dr. Germán Peces-Barba Romero
Vicepresidente cirujano torácico: Dr. Yatwah Pun Tam
Secretario: Dr. José Luis Izquierdo Alonso
Tesorero: Dra. M^a Pilar Navío Martín
Vocal congresos: Dra. Myriam Calle Rubio
Vocal científico: Dr. Javier Jareño Esteban
Vocal grupos de trabajo: Dra. Alicia De Pablo Gafas
Vocal pediatría: Dr. Antonio Salcedo Posadas
Vocal M.I.R.: Dra. Eva Mañas Baena
Expresidente en ejercicio: Dr. Carlos Jiménez Ruiz

Comité Científico

Presidente: Dr. José Javier Jareño Esteban
Secretario: Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa
Vocales:
Dr. José María Echave Sustaeta
Dra. Susana Florez Martín
Dr. José Luis García Satué
Dr. Javier De Miguel Diez
Dra. Ana M^a De Ramón y Casado
Dra. Rosa M^a Girón Moreno
Dr. Javier Flandes Aldeiturriaga
Dr. David Jiménez Castro
Dr. Prudencio Díaz-Agero Álvarez
Dra. Barbara Steen

Índice de capítulos

Prólogo

J.L. Álvarez-Sala Walther, N. González Mangado 9

El sueño y la respiración

J.M. Montserrat Canal, J. de Pablo Rabassó, J. Santamaría Cano 13

El ronquido: prevalencia, fisiopatología y tratamiento

F. del Campo Matías, C. Zamarrón Sanz, J.L. Quesada Martínez 25

La vía aérea durante el sueño: fisiología y fisiopatología

P. de Lucas Ramos, J.M. Rodríguez González-Moro, J. de Miguel Díez 45

Hipoventilación alveolar, apnea central del sueño y respiración de Cheyne-Stokes

M. de la Peña Bravo, F. Barbé Illa 59

Las hormonas, el sueño y la respiración

*M.A. Nieto Barbero, J.L. Rodríguez Hermosa, M. Calle Rubio,
J.M.F. Sánchez Alarcos, J.L. Álvarez-Sala Walther* 73

El pulmón y el corazón durante el sueño

F. García Río, A. Alonso Fernández, M.A. Arias Palomares 87

Hipersomnias diurnas: evaluación y significado

A. Jiménez Gómez 107

Las alteraciones respiratorias del sueño en las enfermedades pulmonares obstructivas

G. Peces-Barba Romero, N. González Mangado 123

Las alteraciones respiratorias del sueño en las enfermedades neuromusculares

G. Julián de Sande, J.F. Masa Jiménez, C. Disdier Vicente 133

Las citocinas en la patogenia del síndrome de apneas-hipopneas del sueño <i>A. Barceló Bennassar, F. Barbé Illa</i>	149
Morbilidad y mortalidad en la apnea obstructiva del sueño <i>J. Terán Santos, M. González Martínez, M.L. Alonso Álvarez</i>	161
Tratamiento de la apnea del sueño: indicaciones y controversias <i>M.J. Díaz de Azaola y Rodríguez-Ríos</i>	175
El sueño y la respiración en las edades extremas: lo normal y lo anormal <i>J. Durán Cantolla, R. Rubio Aramendi</i>	189
Índice de autores	213
Índice de materias	215

PRÓLOGO

Los trastornos respiratorios del sueño no son algo nuevo, aparecido en los últimos años, sino que con seguridad existen, en todas sus formas, desde que existe el hombre. Cosa distinta es, naturalmente, que se haya sabido identificarlos o que haya habido técnicas capaces de permitir su reconocimiento. Pero su origen es, con toda probabilidad, tan antiguo como el de la Humanidad. Algunas referencias al respecto pueden ya encontrarse en textos muy antiguos. Aelianus, por ejemplo, en el año 330 antes de Cristo, ya comentaba los trastornos que al dormir presentaba Dionisio de Heraclea, rey del Pontus, individuo glotón y muy obeso, que tenía enormes dificultades para respirar mientras dormía y que tenía que ser despertado con agujas, varias veces cada noche, para evitar que se ahogara. Relatos similares figuran en escritos sobre el rey de Cirena, 258 años antes de Cristo, y en otros varios posteriores. A veces, incluso, con detalles curiosos, en cuanto a los síntomas presentes en algunos casos, como los que se refieren a Cayo Plinio Secundus, conocido como Plinio el Viejo (79 años después de Cristo), sobre el que se indica que su extrema obesidad le llevaba a quedarse dormido con facilidad durante el día y a roncar ruidosamente por la noche. Y todo esto muchos siglos antes de que Charles Dickens describiera, sin conocerlo, el cuadro sindrómico de la apnea del sueño en la figura de Joe, el cochero, en su conocido libro *Los papeles póstumos del club Pickwick*.

Las cosas son ahora, que duda cabe, muy diferentes y, lo que es aún más importante, no han cesado de progresar en los últimos veinte o treinta años. Los trastornos respiratorios del sueño, en sus diversas vertientes, son hoy en día bastante bien conocidos desde el punto de vista epidemiológico, patogénico, fisiopatológico y clínico. Las técnicas diagnósticas y, sobre todo, la posibilidad de aplicarlas durante el sueño, han experimentado grandes avances en muy poco tiempo, lo que probablemente ha sido la piedra angular que ha permitido construir el enorme edificio que actualmente alberga a la neumología del sueño. Junto a los nuevos procedimientos diagnósticos también nuevas formas terapéuticas. La introducción de los equipos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), por Colin Sullivan, en 1981, supuso un hito histórico en el tratamiento de muchos de estos trastornos, especialmente en el de la apnea obstructiva del sueño. En efecto, métodos diagnósticos y sistemas terapéuticos han sido los dos pilares sobre los que han asentado los avances clínicos y científicos que, de modo constante, se han producido en las últimas dos décadas. Nuevas posibilidades se ofrecen ahora, en relación con la investigación básica y la biología molecular, para progresar en el conocimiento de estas alteraciones. Esas posibilidades se plasmarán en pocos años en realidades que podrán aplicarse en beneficio

de los enfermos y que aliviarán una situación que, por su prevalencia e implicaciones patológicas, es sin duda, como bien se ha señalado, un auténtico problema de salud pública.

Con estos antecedentes surge este libro, que se ha planteado no como un tratado sistemáticamente estructurado y clásicamente organizado en torno a los trastornos respiratorios del sueño, sino como una monografía que trata de ofrecer al lector interesado aspectos novedosos, controvertidos o de vanguardia en este campo. Nuestra intención no ha sido la de editar un libro de texto, sino la de publicar un volumen que integre y ordene, en cada capítulo, los conocimientos más recientes publicados sobre asuntos concretos y específicos, algunos quizás todavía no bien sistematizados o, incluso, aún dispersos en la literatura. Nuestro objetivo ha sido, por tanto, el de brindar al neumólogo y, en general, al médico interesado en este campo, quizás no siempre con experiencia propia o experto en el tema, una oportunidad para ponerse al día, actualizar sus conocimientos y asomarse, con perspectiva suficiente, a las áreas más sometidas a investigación, más cambiantes y que más ofrecen en cuanto al estudio de estos trastornos.

Éste ha sido, en resumen, nuestro propósito. El lector juzgará hasta que punto lo hemos conseguido. Pero, en cualquier caso, es de justicia señalar que, para llevarlo a cabo, hemos podido contar con el trabajo, con los conocimientos y con la voluntad entusiasta de los autores de cada uno de los capítulos. Su ilusión y su generosidad merecen nuestro más profundo agradecimiento. Desde luego, también nuestro reconocimiento más sincero a Neumomadrid, a su Junta Directiva y a su Comité Científico, por confiar en nosotros para dirigir esta monografía y por darnos la oportunidad de llevarla a cabo. Finalmente, nuestra gratitud a Astrazeneca, por su patrocinio y respaldo, y a Ergon por su inestimable y constante ayuda personal y por su magnífica labor editorial.

**José Luis Álvarez-Sala Walther
Nicolás González Mangado**

**TRASTORNOS
RESPIRATORIOS
DEL SUEÑO**

EL SUEÑO Y LA RESPIRACIÓN

J.M. Monserrat Canal, J. de Pablo Rabassó, J. Santamaría Cano

En este capítulo se abordan aspectos exclusivamente fisiológicos relacionados con cómo el sueño afecta a los diferentes sistemas del organismo, en especial al aparato respiratorio. Para ello, después de una introducción en la que se realza la importancia del sueño, se describen los diversos fenómenos cíclicos que acontecen durante el sueño, los cambios que se observan en el electroencefalograma (EEG), las modificaciones del flujo aéreo y del metabolismo cerebral que ocurren durante el mismo y, por último, los mecanismos del sueño propiamente dichos. Con posterioridad, en un tercer apartado, se analizan las implicaciones y los cambios a los que el sueño da lugar en los diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano. Finalmente, en el último apartado de este capítulo se expone con mayor profundidad cómo el sueño afecta al funcionamiento del aparato respiratorio y cómo “instala” a este último en un estado de vulnerabilidad, que es responsable de los trastornos respiratorios del sueño. Estos trastornos son un problema significativo por su prevalencia, ya que afectan al 4 % de la población en el caso del síndrome de apneas durante el sueño. Pero, además, estos trastornos afectan a los enfermos neuromusculares y a los cifoescolióticos, que deben ventilarse durante la noche, a los cardiópatas con respiración de Cheyne-Stokes y a los pacientes con neumopatías crónicas que desaturan durante la noche, así como a otras enfermedades respiratorias. Todo ello ha llevado a que la neumología se convierta en una especialidad de 24 horas.

Los trastornos respiratorios del sueño son importantes en sí mismos, pero también han

sido el motor del redescubrimiento de otros trastornos o enfermedades del sueño, tales como el insomnio, el *jet lag*, los movimientos periódicos de las piernas, la narcolepsia, las alteraciones del sueño derivadas del trabajo a turnos, etc. Además, desde el punto de vista fisiopatológico, se sabe que dormir es imprescindible para el ser humano. Animales a los que no se les permite dormir mueren en pocas semanas⁽¹⁻²⁾. Dormirse mientras se conduce es una causa frecuente de accidentes graves en las autopistas⁽³⁾ y la privación de sueño se ha relacionado con graves accidentes o catástrofes mundiales, tales como el accidente de Chernobil⁽⁴⁾, el del Exxon Valdez, el de la central nuclear de la *Three Mile Island Nuclear Plant* y el desastre del *Challenger*⁽⁵⁾.

INTRODUCCIÓN

El sueño es una conducta natural, periódica, transitoria y reversible⁽⁶⁾, prácticamente universal en el reino animal y cuyo último sentido biológico no se conoce todavía, aunque la información disponible es muy abundante. Parece aceptado que es imprescindible para la vida, ya que su privación absoluta, al menos en los mamíferos, produce la muerte. Sin embargo, no se conocen completamente sus mecanismos y sus funciones. En la regulación del sueño influyen mecanismos homeostáticos y circadianos, pero también tienen importancia la edad del individuo y algunos factores individuales. Los mecanismos homeostáticos tienden a mantener un equilibrio interno, de manera que a más horas pasadas en situación de vigilia mayor es la necesidad de dormir y a más horas durmiendo

menos intensa es esta necesidad. En este sentido, no es diferente de la regulación del apetito, la sed o la temperatura corporal, otras funciones básicas también reguladas de forma homeostática y cuyo centro controlador está, asimismo, en el hipotálamo. La necesidad de dormir parece estar mediada por sustancias como la adenosina (también la interleucina-1 y la prostaglandina D2), que se acumula en el cerebro de forma proporcional al tiempo pasado en vigilia y cuya presencia en el espacio extracelular del hipotálamo o del tronco cerebral⁽⁷⁾ es capaz de inhibir las neuronas implicadas en el mantenimiento de la vigilia e inducir el sueño.

El sueño también se regula de forma circadiana, es decir que, aunque en un momento concreto, el tiempo pasado sin dormir sea el mismo, la necesidad de dormir varía según cual sea la hora del día. Esta necesidad es máxima alrededor de las 3:00 de la madrugada (y en menor medida hacia las 14:00-15:00 horas) y mínima hacia las 20:00 horas. El sustrato anatómico principal del sistema circadiano está en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La actividad de este núcleo se modula por diversos estímulos externos, el más importante de los cuales es la luz ambiental. Aparte de los factores homeostáticos y circadianos, la edad es otro elemento importante en la organización del sueño.

Un recién nacido duerme alrededor de 18 horas al día, con un alto porcentaje de sueño con movimientos oculares rápidos (REM), y además lo hace en múltiples fragmentos, que se van consolidando durante la noche y desapareciendo durante el día a medida que el niño va madurando. A partir de la edad adulta el sueño tiende a concentrarse, sobre todo, en un episodio nocturno de 7 u 8 horas. En la tercera edad el sueño nocturno está más fragmentado y contiene menos proporción de sueño lento. También son esenciales las diferencias interindividuales, que hacen que unas personas precisen dormir más o menos horas que otras.

GENERALIDADES

Fenómenos clínicos que ocurren durante el sueño

Inicio del sueño

Hay una serie de conductas que facilitan la aparición del sueño y otras que lo evitan. La búsqueda de un lugar tranquilo, protegido, con baja estimulación lumínica y sonora es una conducta habitual en muchas especies animales. Una serie de hábitos previos al sueño, y en cierta manera asociados al mismo, condicionan su inicio: mirar la televisión, ponerse el pijama, lavarse los dientes, escuchar música, disminuir el ritmo de actividad progresivamente, etc. Por el contrario, el estrés, el miedo, un lugar de descanso extraño, el dolor, la actividad física desmesurada, la exposición a estímulos ambientales que rememoran experiencias negativas de insomnio o la toma de sustancias estimulantes pueden retrasarlo.

El mejor indicador del momento de iniciar el sueño es la sensación subjetiva de somnolencia, una experiencia diaria y universal cuyo sustrato fisiológico no es bien conocido y que no es fácil de describir. La somnolencia usualmente se acompaña de signos externos visibles, como la disminución de la motilidad en los adultos (en los niños puede ser la presencia de hiperactividad), el descenso del parpadeo espontáneo, el bostezo (no siempre indicador de somnolencia), la regularidad en la respiración, la dificultad para mantener los ojos abiertos y la disminución de la reactividad a los estímulos externos. Si poco tiempo después de haberse dormido se despierta a una persona, la sensación subjetiva de haber dormido no siempre está presente hasta que han pasado, al menos, 8 o 10 minutos de sueño⁽⁸⁾. Períodos más cortos no siempre se perciben por el individuo como sueño, lo que puede hacer que algunos pacientes con hipersomnolencia diurna infravaloren su problema, al no percibir bien si se han quedado dormidos, sobre todo si los episodios de sueño son breves. El contenido mental de los minutos

previos al momento de dormirse habitualmente se borra de la memoria o se conserva de manera fragmentaria⁽⁶⁾. Durante la transición de la vigilia al sueño pueden aparecer alucinaciones cenestésicas (sensación de caerse, de dar vueltas) o visuales, o movimientos involuntarios en las extremidades (mioclono hipnico), que desaparecen posteriormente.

Sueño establecido

La conducta de una persona adulta que duerme se caracteriza la mayoría del tiempo por una respiración regular y una inactividad motora, sólo intercalada por cambios en la postura, aproximadamente cada 20 minutos. Por tanto, en un adulto que duerme 7 horas y media pueden producirse hasta una veintena de cambios de postura, que presumiblemente protegen al organismo de los efectos lesivos del decúbito prolongado, sin alterar la continuidad del sueño más que brevemente. La presencia de algunos despertares durante el sueño es un fenómeno normal y variable en su número según la edad de la persona (mínimos en la infancia, ocasionales en el adulto joven, más frecuentes en el anciano) y también según diversas circunstancias. Toda una serie de fenómenos pueden aparecer ocasionalmente durante el sueño en los individuos normales y no precisan una evaluación especial si son poco frecuentes o no lesivas para el sujeto o su acompañante. Tal ocurre con la somnolencia, las pesadillas, la parálisis de sueño aislada, el ronquido moderado, sin apneas ni somnolencia diurna, o los movimientos ocasionales de las extremidades, entre otros.

“El soñar”

Del contenido mental durante el sueño la mayoría de personas no recuerda mucho. Sin embargo, periódicamente, por razones no muy claras, pero que probablemente tienen que ver con la interrupción de la continuidad del sueño, recordamos haber soñado. El contenido de los sueños que se recuerdan espontáneamente suele ser particularmente abigarrado, ilógico, pero al mismo tiempo vívido y bastante

emotivo, lo que no implica que todos los sueños sean iguales. De hecho, cuando se despierta sistemáticamente durante el sueño REM (sueño con movimientos oculares rápidos) a voluntarios sanos, la mayoría de sus sueños suelen ser rutinarios⁽⁹⁾. Aunque se asume que todas las personas sueñan cada noche varias veces (y si no lo recuerdan es porque no se les ha despertado en el momento adecuado del sueño REM), ello no siempre es así.

Despertar

Los mecanismos homeostáticos y circadianos que modulan la vigilia y el sueño tienen una acción lenta, acumulativa y continuada. Sin embargo, el cambio de estado entre la vigilia y el sueño y entre el sueño y la vigilia suele ser bastante más rápido gracias a una serie de complejos mecanismos neuronales⁽¹⁰⁾. En general, en un adulto el episodio principal de sueño finaliza espontáneamente tras unas 7 u 8 horas. En algunas personas la transición del sueño a la vigilia sólo se produce pasando por un período de lentitud psicomotora y de “inercia de sueño”, que tarda un cierto tiempo en desaparecer. Se desconocen las bases biológicas de la sensación de descanso y alerta que ocurren tras haber dormido bien.

Cambios electrofisiológicos: las fases de sueño

Aunque externamente la conducta del individuo dormido es muy similar durante todo el período de sueño, el cerebro sufre una importante serie de cambios, que pueden reconocerse mediante técnicas electrofisiológicas como la polisomnografía.

El registro de la actividad del EEG, de los movimientos oculares y del electromiograma (EMG) del mentón durante el sueño se conoce como polisomnografía. Esta técnica permite delimitar diversos patrones electrofisiológicos, conocidos como fases o estadios de sueño, que han demostrado ser clínicamente relevantes (Fig. 1)⁽⁶⁾. Durante el adormecimiento y el sueño superficial se registra en el EEG, en primer lugar (fase I), una actividad difusa a 4-7 her-

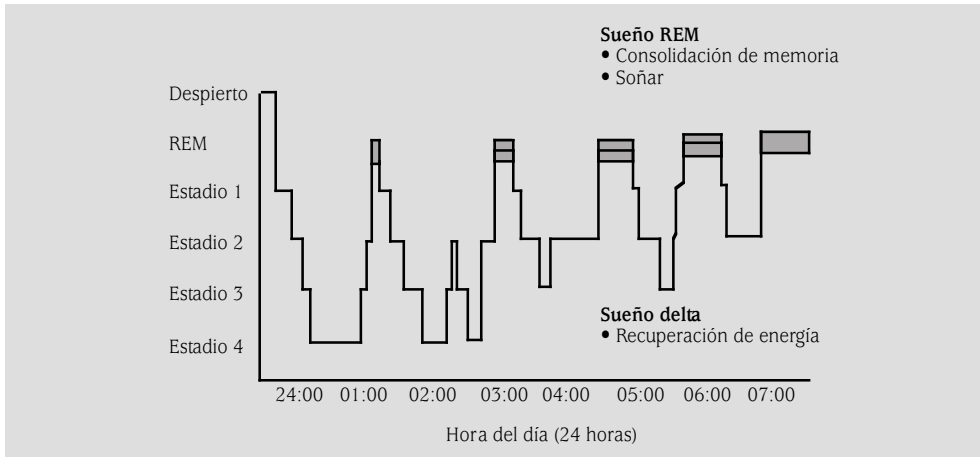


FIGURA 1. Histograma de las diferentes fases del sueño. El sueño empieza tras unos minutos despierto, que se siguen de un rápido paso a fases superficiales y también profundas del sueño. Son las fases superficiales I y II, que abundan más durante las primeras horas de sueño. Además, también aparecen fases delta (III-IV). Después de 80 a 120 minutos suele aparecer la primera fase de sueño con movimientos oculares rápidos (REM). Posteriormente, las fases REM se repiten cada 2 horas, con una duración cada vez más amplia.

zios y de amplitud moderada. Después aparece la fase II, con los husos de sueño (el marcador electrofisiológico de la interrupción a nivel del tálamo de la transmisión sensorial desde el exterior a la corteza) y los complejos K. Los movimientos oculares son lentos, habitualmente horizontales y desconjugados, de mayor amplitud en la fase I que en la II, y el tono muscular en el mentón está conservado. Estas dos fases se presentan al inicio del sueño y tras unos 20 o 30 minutos. A medida que la profundidad del sueño aumenta se registran las fases III y IV, en las que la actividad del EEG consiste en ondas delta (de 1-3 hercios), de amplitud elevada, que ocupan al menos el 20% (fase III) o el 50% (fase IV) de la unidad de análisis (epoch). En estas fases no hay movimientos oculares perceptibles y el tono muscular, aunque disminuido, continúa presente. Aproximadamente 90 minutos tras el inicio del sueño aparece el sueño REM, caracterizado por un EEG de baja a moderada amplitud, con frecuencias de 3-7 hercios, más similar al estadio I o la vigilia que a las fases II, III o IV, con movimientos oculares rápidos (REM) similares a los

de una persona despierta, pero con una atonía completa en el EMG en todos los músculos voluntarios, excepto en el diafragma. Esta fase se conoce también como sueño paradójico, porque reúne características típicas de la vigilia o del sueño superficial (el EEG y los movimientos oculares rápidos), a pesar de que la persona está bien dormida.

La respiración, el ritmo cardíaco y la tensión arterial son regulares en las fases I a IV, pero se hacen irregulares en intensidad y frecuencia en la fase REM. Además, el control de la temperatura, que es homeotermo en la vigilia y en las fases I a IV, se hace poiquilotermo en la fase REM. Los sueños más vívidos y de contenido abigarrado e irreal se producen en la fase REM, mientras que en las fases II a IV son más simples, con un contenido parecido al de la vigilia y de menor longitud⁽⁶⁾. Debido a estas diferencias tan llamativas, el sueño suele dividirse en dos tipos básicos: sueño REM, que representa un 20 a 25% de la noche, y sueño no REM o NREM, que incluye los estadios I, II, III y IV. Las fases III y IV suelen designarse a veces como sueño lento, sueño pro-

fundo NREM o sueño de ondas lentas. Un adulto joven presenta un ciclo completo NREM-REM cada 90 minutos. En una noche normal se registran unos 5 ciclos de sueño, con mayor presencia de sueño profundo NREM al principio de la noche y mayor de fases II y REM al final de la misma. Las bases fisiológicas que determinan esta oscilación en las fases del sueño y su repetición cíclica a lo largo del sueño se desconocen en la actualidad.

Cambios en el flujo y el metabolismo cerebral: estudios con tomografía por emisión de positrones (PET)

Las descripciones electrofisiológicas del sueño REM y NREM parecen implicar que es todo el cerebro el que se encuentra, de manera uniforme, en un estado de actividad u otro, sin variaciones regionales. Sin embargo, estudios realizados con PET han demostrado diferencias importantes entre las áreas cerebrales en cada estadio^(11,12). En el sueño NREM se produce una profunda hipoactividad cerebral, pero con algunas diferencias. Así, las áreas sensoriales primarias parecen mantener mayor actividad que el resto, mientras que las áreas del córtex heteromodal o de asociación son las que sufren la desactivación más importante. En el sueño REM, en cambio, hay una activación intensa de la amígdala, el hipocampo y el córtex frontal parasagital (*girus zinguli*), es decir, de las áreas cerebrales implicadas en la memoria y las emociones, así como en el tegmento pontino y el tálamo y, en menor grado, en el córtex de asociación visual unimodal. Por el contrario, continúan profundamente desactivadas las áreas del córtex asociativo, lo que puede constituir la base del contenido irreal, emotivo e ilógico de los sueños en fase REM⁽¹³⁾.

Mecanismos del sueño

Gracias a la información obtenida mediante lesiones estructurales, registros neuronales y estudios de las conexiones entre diversos núcleos y de los sistemas de neurotransmisión del tronco, el tálamo, el córtex y el hipotálamo

se ha podido comenzar a vislumbrar como se organizan el sueño y la vigilia⁽¹⁰⁾. Una de las áreas cerebrales más implicadas en su regulación es el hipotálamo, pero el tronco cerebral y el tálamo también son básicos. El núcleo preóptico-ventrolateral (VLPO), un grupo nuclear situado en el hipotálamo lateral anterior, parece ser el responsable de la iniciación del sueño. Esta zona (y sus alrededores) es el único lugar del cerebro en el que se incrementa la actividad neuronal tanto en el momento de iniciarse el sueño como después, mientras que está inactiva en vigilia. Las neuronas del complejo nuclear VLPO son inhibitorias, utilizan ácido gamma-aminobutírico (GABA) y galanina como neurotransmisores y están conectadas, directa o indirectamente de forma recíproca⁽¹⁴⁾, con los principales núcleos del tronco, el cerebro anterior basal (*basal forebrain* o BF) y el hipotálamo implicados en el mantenimiento de la vigilia: locus coeruleus (LC), rafe dorsal (RD), núcleo tuberomamilar (TM), núcleos colinérgicos del cerebro anterior basal (BF) y del tegmento pedúnculo-pontino y laterodorsal (PPT/LDT) y, probablemente, hipocretinérgico (Hcr). Todos estos grupos nucleares, cada uno con un sistema neurotransmisor específico (noradrenalina, serotonina, histamina, acetilcolina e hipocretina, respectivamente), tienen una importante y característica actividad en vigilia, que disminuye al pasar al sueño NREM y que llega al mínimo durante el sueño REM (con la excepción notable de los núcleos colinérgicos BF y PPT/LDT, que presentan de nuevo una gran actividad en fase REM) (Tabla 1).

El tegmento de la protuberancia contiene las estructuras críticas para la generación del sueño REM⁽¹⁵⁾, pero otras estructuras, como la parte adyacente al núcleo VLPO del hipotálamo, también modulan su aparición⁽¹⁰⁾. Durante el sueño REM se produce una inhibición máxima de los sistemas aminérgicos (LC y RD) del tronco, junto con una gran actividad en el sistema colinérgico del tronco (PPT/LDT). El progresivo silenciamiento monoaminérgico que ocurre poco antes y durante el sueño REM

TABLA 1. **Estadios del sueño y actividad fisiológica**

	<i>Vigilia</i>	<i>Sueño no-REM</i>	<i>Sueño REM</i>
EEG	Rápido, bajo voltaje	Lento, alto voltaje	Rápido, bajo voltaje
Movimientos oculares	Rápidos, de fijación	Lentos, infrecuentes	Rápidos
Tono muscular	Elevado	Moderado	Ausente
LDT/PPT	Actividad alta	Baja	Máxima
LC/DR/TM	Actividad máxima	Baja	Inactividad
VLPO	Inactivo	Actividad alta	Actividad alta
Hipocretina	Máxima actividad	¿Inactivo?	¿Inactivo?

Abreviaturas: LDT/PPT núcleo del tegmento pedúnculo-pontino y laterodorsal (Ach); LC núcleo del locus coeruleus (Nor); DR núcleo dorsal del rafe (Ser); TM núcleo tuberomamilar (His); VLPO núcleo preóptico ventrolateral (GABA, galanina); EEG electroencefalograma; REM movimientos oculares rápidos. Modificada de Saper et al.⁽¹⁰⁾.

desinhibe los núcleos colinérgicos y da lugar, por un lado, a la activación de un sistema inhibitor del tono muscular en la formación reticular bulbar, que produce la parálisis de la musculatura estriada voluntaria (excepto el diafragma) y, por otro, a la activación talamocortical, con desincronización del EEG y descargas ponto-genículo-occipitales (PGO waves) asociadas a los movimientos oculares rápidos (REM) típicos de esta fase. El área esencial que desencadena y coordina todos los componentes del sueño REM parece estar en la parte anterior del núcleo *reticularis pontis oralis*⁽¹⁵⁾.

El sistema hipocretina/orexina es un sistema neurotransmisor excitatorio recientemente descubierto. Sus neuronas se localizan en el hipotálamo posterior, cerca del fórnix, y conectan con los principales núcleos implicados en el control del sueño y la vigilia, así como con la corteza cerebral⁽¹⁶⁾. La destrucción de estas neuronas y la disminución en la transmisión hipocretinérgica es la causa de la mayoría de los casos de narcolepsia humana. Se desconoce el grado de afectación de este

sistema, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, aunque estudios preliminares sugieren que es normal⁽¹⁷⁾.

EFFECTOS DEL SUEÑO EN LA FISIOLÓGÍA HUMANA

Durante el sueño el funcionamiento de cada órgano o sistema corporal está alterado con respecto al de la vigilia. En este apartado se describen los cambios más notorios que ocurren tanto durante la fase REM como no REM del sueño.

Actividad del sistema neurovegetativo

Durante el sueño se producen cambios tanto en el sistema simpático como en el parasimpático, aunque la intensidad de estos cambios no es exactamente la misma en los diversos órganos del cuerpo humano⁽⁶⁾. En general, el tono parasimpático aumenta durante la fase no REM, especialmente durante las fases 3 y 4 del sueño. Y este incremento predomina más en los órganos en los que el sistema simpático y parasimpático pone en marcha funciones claramente opuestas. Un

ejemplo muy conocido es el aumento del tono parasimpático cardíaco durante el sueño en comparación con el de la vigilia. Durante la fase REM el grado de incremento de la actividad parasimpática es menor. En contraste, la actividad del tono simpático tiende a reducirse durante el sueño, en comparación con la vigilia, lo que da lugar a una disminución de los niveles de adrelanina y noradrelanina⁽¹⁸⁾. El número de descargas del sistema simpático se reduce durante el sueño en un 30 %, en comparación con su número durante la vigilia⁽¹⁹⁾. La actividad simpática se incrementa durante los microdespertares o *arousals*⁽²⁰⁾. En la fase REM del sueño la actividad simpática es variable y, en general, puede decirse que está incrementada con respecto a la fase no REM del sueño.

Sistema cardiovascular

Las modificaciones de la actividad parasimpática y simpática influyen decisivamente en los cambios cardiovasculares. El aumento del tono parasimpático y el descenso del tono simpático dan lugar a una reducción en la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, así como a un 5 a 20 % de disminución en la presión arterial sistémica⁽²¹⁾. En la fase REM del sueño la frecuencia cardíaca media es similar a la de la fase no REM, pero existen frecuentes fluctuaciones debidas a descargas, sobre todo del tono simpático, que originan episodios de taquicardia y de hipertensión arterial⁽²¹⁾. En ocasiones, los movimientos rápidos de los ojos durante la fase REM del sueño pueden estar precedidos por una bradicardia⁽²²⁾.

Durante la fase no REM se produce una vasodilatación, lo que provoca una disminución en las resistencias sistémicas. Este fenómeno, combinado con la reducción del gasto cardíaco que también se observa, tiene como consecuencia un descenso de la presión arterial sistémica de, aproximadamente, un 15 %. En cambio, durante la fase REM del sueño, como consecuencia de las fluctuaciones de la actividad simpática, la ten-

sión arterial puede sufrir incrementos notorios, hasta de 40 mmHg.

Función gastrointestinal

Como consecuencia del incremento del tono simpático la salivación y la producción de ácido en el estómago se reducen considerablemente. El resultado es que la digestión es más lenta. Durante el sueño el estómago puede tardar hasta un 50 % más de tiempo en vaciarse en el caso de las comidas realizadas justo antes de acostarse a dormir. El tránsito intestinal también se reduce en un 50 %⁽²³⁾.

Función renal

Durante la fase no REM del sueño se produce una reducción en la producción de orina, como consecuencia de un descenso en la perfusión sanguínea renal, una disminución del filtrado glomerular y una mayor reabsorción de agua⁽⁶⁾. Durante la fase REM del sueño la diuresis disminuye incluso más. La secreción nocturna de aldosterona se reduce debido al cambio postural.

Regulación térmica

Durante el sueño se producen importantes cambios en la temperatura corporal y en su regulación. La temperatura corporal se reduce 1 a 2 °C durante el sueño como consecuencia, por una parte, de las variaciones circadianas y, por otra, del umbral de regulación térmica. Además, otros factores que intervienen en la disregulación térmica son el incremento de la pérdida de calor al inicio del sueño, la mayor sudoración, la vasodilatación y la reducción en la producción de calor. Durante la fase REM las respuestas termorreguladoras están aún más atenuadas, de modo que la temperatura se reduce aún más⁽⁶⁾.

Función endocrina

La secreción de la mayoría de las hormonas fluctúa marcadamente a lo largo de las 24 horas del día. Estas fluctuaciones son secundarias, en algunos casos, al ritmo circadiano como, por ejemplo, el del cortisol. En otras

ocasiones esta variación es secundaria al propio sueño, tal y como sucede con la hormona del crecimiento o la prolactina. La producción de la hormona del crecimiento está directamente ligada a las fases 3 y 4 del sueño y aumenta especialmente durante las primeras horas del sueño. Por otra parte, es un hecho sabido que el sueño inhibe la producción de la hormona tiroestimulante (TSH)⁽²⁴⁾.

Estado inmunológico

El sueño altera la secreción de diversas citocinas que influyen en la regulación inmunológica. Durante el sueño se incrementa la interleucina 1. La privación de sueño da lugar a una reducción en la respuesta inmune y a un descenso en la secreción de linfocitos. Ello puede ocasionar una menor capacidad de defensa del huésped y un mayor riesgo de contraer infecciones⁽²⁵⁾. En ratones se ha demostrado que una privación prolongada de sueño favorece la septicemia⁽²⁶⁾.

Memoria

El sueño afecta al proceso cortical de consolidación de la memoria. Por ejemplo, una serie de palabras que traten de memorizarse 3 o 4 minutos antes de quedar dormido habitualmente no se recuerdan. Falla la consolidación de la memoria. Sin embargo, el hecho de que la memoria se encuentre deteriorada por la privación de sueño sugiere que el sueño, y probablemente en especial el de tipo REM, es necesario para conseguir esta consolidación⁽²⁷⁾.

EFFECTOS DEL SUEÑO SOBRE EL SISTEMA RESPIRATORIO

El aparato respiratorio no posee, como el resto de los órganos o sistemas de la economía, una actividad intrínseca propia, toda vez que su actividad se halla regulada por unos centros situados en el tronco cerebral. Estos centros son los responsables del ritmo respiratorio a través de unos centros respiratorios y unos receptores (quimiorreceptores y mecanorreceptores). Así se lleva a cabo el control

automático de la ventilación. Además, existe un control voluntario de la ventilación. Durante el sueño se producen varios cambios. Como sólo existe el control automático de la ventilación, se reduce la sensibilidad de los centros respiratorios, aumenta la resistencia de la vía aérea superior y disminuye el tono muscular de la bomba ventilatoria, lo que da lugar a un descenso de la ventilación minuto, con la consiguiente hipoventilación, hipoxemia e hiper-capnia. La reducción del tono muscular de la vía aérea superior favorece su obstrucción y la aparición de apneas o hipopneas, mientras que la reducción del tono muscular de la bomba ventilatoria facilita la hipoventilación, especialmente en los pacientes neuromusculares y en los enfermos con problemas de la caja torácica. En resumen, durante el sueño el aparato respiratorio se "instala" en un estado de vulnerabilidad, que es el responsable de los trastornos respiratorios del sueño.

Respuesta ventilatoria y actividad de los centros respiratorios

El sueño se asocia con una reducción de la respuesta ventilatoria de los centros respiratorios, tanto la procedente de los estímulos químicos como la derivada de los mecánicos⁽²⁸⁾. Esta reducción es mucho más acusada durante la fase REM del sueño. Concretamente, la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxia está reducida en más de un 50 % respecto a la de la vigilia^(29,30) (Fig. 2). Aunque esta reducción de la respuesta ventilatoria podría ser secundaria a un incremento de las resistencias de la vía aérea superior, en la actualidad, después de diversos estudios⁽³¹⁻³³⁾, se acepta que la causa fundamental está en una disminución de la sensibilidad de los centros, tanto a los estímulos químicos como a los mecánicos. Además, existen otros componentes que deterioran aún más el descenso de la sensibilidad de los centros respiratorios. En efecto, dado que el estímulo procedente de los centros respiratorios debe transformarse mecánicamente, primero en una contracción de los músculos ventilatorios, que da lugar a una pre-

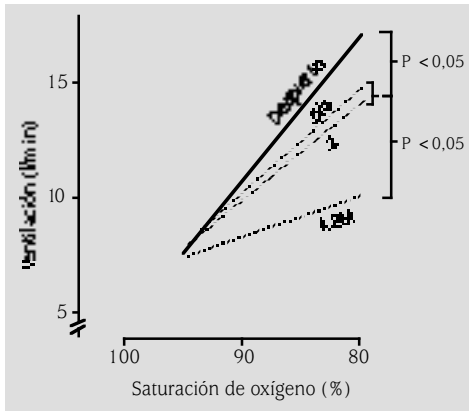


FIGURA 2. Respuesta ventilatoria a la hipoxia durante la vigilia, la fase 2, las fases 3 y 4 y la fase de sueño con movimientos oculares rápidos (REM). Nótese cómo existe una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia, especialmente durante la fase REM. Tomado de Douglas et al. (Clin Chest Med 1985; 6: 563-8).

sión pleural negativa, y posteriormente en la consiguiente ventilación minuto (transformación mecánica del impulso central), las anomalías de la bomba ventilatoria que se producen durante el sueño dificultan esta transformación mecánica del impulso central. Todo ello favorece la reducción de la ventilación minuto durante el sueño.

Resistencia de la vía aérea superior

La superficie transversal de la vía aérea superior y su resistencia están determinadas por la anatomía de la zona, la amplitud y la hipertrofia de los tejidos blandos, la elasticidad de las paredes faríngeas y la actividad de los músculos de la zona cuya contracción mantiene la vía aérea superior abierta. El músculo tipo y probablemente el más estudiado de la vía aérea superior es el geniogloso. El área de la vía aérea superior se reduce durante el sueño, tanto durante la fase no REM como durante la REM. El origen de esta reducción se encuentra en la disminución general del tono muscular que acontece durante el sueño y, más específicamente, en la que se observa en los músculos que dilatan la vía aérea

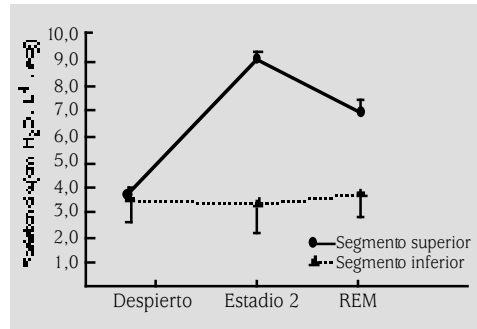


FIGURA 3. Resistencia al flujo de la vía aérea superior (línea continua) e inferior (línea intermitente) durante el sueño. La resistencia de la vía aérea superior se incrementa notoriamente respecto a la resistencia bronquial en los sujetos sanos durante el sueño. Tomado de Hudgel et al.⁽³⁵⁾.

superior, en los que este descenso es más marcado⁽³⁴⁾. El resultado es que durante el sueño se produce un importante incremento en la resistencia de la vía aérea superior⁽³⁵⁾. Sin embargo, tal como muestra la figura 3⁽³⁵⁾, la resistencia pulmonar o laríngea no se incrementa. En los individuos normales el aumento de la resistencia que acontece durante el sueño contribuye a la aparición del ronquido y, en las personas más predispuestas, favorece la aparición de apneas e hipopneas durante el sueño.

Bomba ventilatoria y patrón ventilatorio

Durante el sueño se producen cambios que dan lugar a alteraciones en el funcionamiento de la bomba ventilatoria y en el patrón ventilatorio. Un primer fenómeno es la reducción general del tono muscular, que provoca un descenso en la capacidad residual funcional del aparato respiratorio⁽³⁶⁾, lo que ocasiona modificaciones en el intercambio de gases como consecuencia de trastornos en la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares y la reducción en los depósitos de oxígeno. Además, la disminución del tono muscular en decúbito, que es más acusada en la fase REM del sueño⁽³⁷⁾, origina un descenso en la actividad de los músculos de

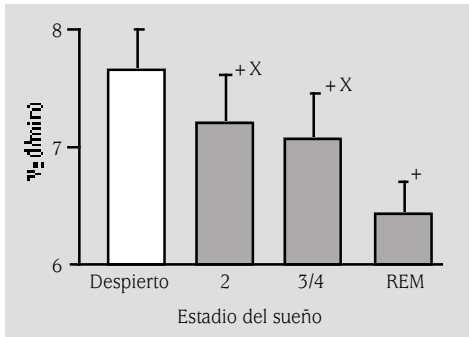


FIGURA 4. La ventilación durante las diferentes fases del sueño. Nótese que durante el sueño la ventilación se reduce, especialmente durante la fase REM. Tomado de Douglas et al. (Thorax 1982; 37: 840-4).

la caja torácica, lo que contribuye de modo considerable a la hipoventilación que ocurre durante la fase REM del sueño. En esta fase REM, la caída del tono muscular es más intensa, excepto para el diafragma y los músculos de los ojos.

Un segundo fenómeno que ocurre durante el sueño es que, a su inicio, durante la transición, la ventilación es irregular. Durante la fase no REM del sueño la respiración es regular, especialmente en el sueño delta (fases 3 y 4). Sin embargo, durante la fase REM del sueño la respiración es muy irregular, con respiraciones en ocasiones muy superficiales y un volumen corriente también muy bajo en algunos momentos⁽³⁸⁾. Esta reducción del volumen corriente y de la frecuencia cardíaca propia de la fase REM suele relacionarse con la intensidad de los movimientos de los ojos que es característica de esta fase^(56,58). Tal como muestra la figura 4, el resultado final de los cambios descritos, especialmente en los enfermos, es el siguiente:

1. Una reducción de la ventilación minuto durante el sueño, en especial en la fase REM.
2. Una mayor vulnerabilidad de la fase REM, lo que favorece la aparición de apneas más prolongadas, descensos de la ventilación más importantes y desaturaciones de la oxihemoglobina más intensas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat. Total deprivation. Sleep 1989; 12: 13-21.
2. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Guilleland MA. Sleep deprivation in the rat. Integration and discussion of the finding. Sleep 1989; 12: 68-87.
3. Horne JA, Reyner LA. Sleep related vehicle accidents. Br Med J 1995; 310: 565-7.
4. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC. Catastrophes, sleep and public policy: consensus report. Sleep 1988; 11: 100-9.
5. National commission on sleep disorders research. Wake up America: a national sleep alert. Washington: US Government printing office. 1995.
6. Aldrich MS. Sleep medicine. New York: Oxford University Press. 1999.
7. McGinty D, Szymusiak R. The sleep-wake switch: a neuronal alarm clock. Nature Med 2000; 6: 510-1.
8. Bonnet MH, Moore SE. The threshold of sleep: perception of sleep as a function of time asleep and auditory threshold. Sleep 1982; 5: 267-76.
9. Cartwright RD. Dreaming in sleep-disordered patients. En: Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects. 2nd ed. Boston: Butterworth/Heinemann. 1999. p. 127-34.
10. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 2001; 24: 726-31.
11. Maquet P, Péters JM, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature 1996; 383: 163-6.
12. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Gwady F, Carson RE, Varga M, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. Brain 1997; 120: 1173-97.
13. Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R, Kahn D. To dream or not to dream? Relevant data from new neuroimaging and electrophysiological studies. Curr Opin Neurobiol 1998; 8: 239-44.
14. Gallopin T, Fort P, Eggemann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. Nature 2000; 404: 992-5.

15. Reinoso Suárez F, de Andrés I, Rodrigo Angulo M, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med Rev* 2001; 5: 63-77.
16. Peyron C, Tighe DK, Van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
17. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 381-8.
18. Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, Rubin BK, Pratt G, Karin J, et al. Fluctuation in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology* 1995; 45: 1183-7.
19. Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama Y, Watanabe T. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology* 1991; 41: 1961-6.
20. Noll G, Elam M, Kunimoto M, Karlsson T, Wallin BG. Skin sympathetic nerve activity and effector function during sleep in humans. *Acta Physiol Scand* 1994; 151: 319-29.
21. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
22. Taylor WB, Moldovsky H, Furedy JJ. Heart rate deceleration in REM sleep: an orienting reaction interpretation. *Psychophysiology* 1985; 22: 110-5.
23. Goo RH, Moore JG, Greenberg E, Alazraki NP. Circadian variation in gastric emptying of meals in man. *Gastroenterology* 1987; 93: 515-8.
24. Brabant G, Prank K, Ranft U, Schuermeyer T, Wagner TO, Hauser H, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 403-9.
25. Pollmacher T, Mullington J, Korth C, Hinze-Selch D. Influence of host defense activation on sleep in humans. *Adv Neuroimmunol* 1995; 5: 155-69.
26. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol* 1993; 265: R1148-1154.
27. Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 1994; 265: 679-82.
28. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 909-39.
29. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW, et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 286-9.
30. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 758-62.
31. White DP. Occlusion pressure and ventilation during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1279-87.
32. Wiegand L, Zwillich CW, White DP. Sleep ventilatory response to resistive loading in normal men. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1186-95.
33. Gugger M, Molloy J, Gould GA, Whyte KF, Raab GM, Shapiro CM, et al. Ventilatory and arousal responses to added inspiratory resistance during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1301-7.
34. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influences of NREM sleep on activity of palatoglossus and laryngeal palatini muscles in normal men. *J Appl Physiol* 1995; 78: 689-95.
35. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 56: 133-7.
36. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1319-22.
37. Millman RP, Knight H, Kline LR, Shore ET, Cheung DCC. Changes in compartmental ventilation in association with eye movements during REM sleep. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1196-202.
38. Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. Breathing pattern and eye movements density during REM sleep in man. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 874-7.

EL RONQUIDO: PREVALENCIA, FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO

F. del Campo Matías, C. Zamarrón Sanz, J.L. Quesada Martínez

El ronquido es un fenómeno acústico complejo, que tiene lugar durante el sueño como consecuencia de la vibración de las estructuras orofaríngeas. Expresa la existencia de una resistencia al flujo aéreo en la vía aérea superior. Su prevalencia es elevada en la población general, estimándose en un 40% en los varones y en un 20% en las mujeres, y aumenta con la edad. Se asocia con la presencia de obesidad, tabaquismo, alcoholismo y obstrucción nasal.

La importancia del ronquido tiene una doble vertiente. Por un lado, es un fenómeno social, por las implicaciones que tiene sobre la pareja, ya que llega a producir situaciones inaceptables o difícilmente compatibles con una convivencia normal. Por otra parte, es un fenómeno médico, por su asociación con diversas enfermedades, tales como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, la hipersomnia diurna y la alteración de la calidad de vida.

El tratamiento inicial del ronquido se basa, sobre todo, en la eliminación de los factores de riesgo asociados. En los últimos años se han desarrollado diversos procedimientos, sobre todo quirúrgicos, como la uvulopalatofaringoplastia, la uvulopalatoplastia asistida por láser (LAUP), la somnoplastia o ablación del paladar blando por radiofrecuencia, la cirugía del paladar y los tratamientos ortésicos. A estos procedimientos debe añadirse la disponibilidad en el mercado de múltiples remedios anti-ronquidos, como los dilatadores nasales, las almohadas anti-ronquidos, los *sprays*, etc., todos ellos de eficacia y resultados dudosos. En este artículo se revisan los mecanismos patogénicos y la fisiopatología del ronquido

y se analizan las distintas opciones terapéuticas actualmente disponibles para evitarlo.

INTRODUCCIÓN

El hecho de que el ronquido sea un fenómeno muy frecuente e inexorablemente unido al sueño hace que no sorprenda que las primeras aproximaciones a su descripción hayan aparecido antes en la literatura que en los propios textos médicos, en los que durante muchos años apenas se ha tenido en consideración. Incluso el ronquido, popularmente, se ha asociado a la idea de un sueño profundo y reparador. Hoy en día se admite que el ronquido tiene importantes implicaciones, no sólo para la propia salud del individuo ronquidor, sino también para la persona con la que convive, cuyo ámbito familiar puede verse alterado. Así, el ronquido en muchas ocasiones constituye una molestia para la pareja o el compañero de habitación, creando problemas conyugales, lo que ha motivado que el ronquido se haya convertido, en muchas ocasiones, en el motivo más frecuente de consulta por trastornos respiratorios del sueño, especialmente en el área otorrinolaringológica.

Pero el ronquido también tiene implicaciones sobre el estado de salud del propio sujeto. En las dos últimas décadas múltiples estudios han demostrado que el ronquido puede tener connotaciones patológicas, pudiendo producir un incremento de la presión negativa intratorácica y de la presión arterial pulmonar durante el sueño⁽¹⁾, somnolencia diurna⁽²⁾, alteraciones de la eficacia del sueño⁽³⁾ y modificaciones de la calidad de vida⁽⁴⁾. Por otra parte, múltiples trabajos han relacionado al ronquido con diversas enfermedades, funda-

mentalmente cardiovasculares, como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares⁽⁵⁻⁸⁾, lo que ha dado lugar a que el ronquido se considere como una entidad patológica⁽⁹⁾.

DEFINICIÓN DEL RONQUIDO

El ronquido es un fenómeno acústico complejo, que tiene lugar durante el sueño como consecuencia de la vibración de las estructuras orofaríngeas. Expresa la existencia de una resistencia al flujo aéreo en la vía aérea superior⁽¹⁰⁾. Aparece predominantemente durante la inspiración, aunque también puede acompañar a la espiración. El ronquido debe distinguirse del resto de sonidos o ruidos que se producen durante el sueño. Para la Real Academia de la Lengua Española el ronquido es “hacer ruido bronco con el resuello cuando se duerme”, en clara referencia al ronquido como productor de ruido. En la *Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño* el ronquido primario se define como una “respiración sonora de la vía aérea superior durante el sueño, sin apnea o hipoventilación, causado por las vibraciones de los tejidos faríngeos”⁽¹¹⁾.

No existe una definición ni una clasificación del ronquido universalmente aceptada, fundamentalmente como consecuencia de su carácter subjetivo, de tal forma que al ronquido se le han ido añadiendo adjetivos según el criterio que se considere. Así, puede ser clasificado como leve, moderado o grave, en función de su frecuencia, la posición del cuerpo y las molestias que origina a otras personas. La frecuencia con que se ronca, en cuanto al número de días a la semana, hace que se hable de “roncadores ocasionales” y de “roncadores habituales o crónicos”. Estos últimos son a los que más atención se ha prestado, si bien no todo el mundo emplea los mismos criterios a la hora de diferenciarlos. En general, se consideran roncadores habituales a aquellas personas que roncan todas o casi todas las noches. La presencia o no de episodios de pausas respiratorias entre los ronquidos permite

distinguir a los roncadores simples o primarios, cuyo ronquido es continuo y de igual amplitud y que no presentan síntomas diurnos, de los roncadores apnéicos, en los que los ronquidos son intermitentes o cíclicos, de intensidad variable y con intervalos silenciosos de apnea.

La presencia de un ronquido intermitente con apneas debe hacer pensar en la posibilidad de un síndrome de apnea del sueño. Lugaresi et al.⁽¹²⁾ emplearon el término de *heavy snoring* para designar a los roncadores más graves en cuanto a los síntomas acompañantes. Recientemente se ha popularizado en la literatura anglosajona el término de “ronquido socialmente inaceptable”, en clara referencia a sus implicaciones conyugales o sociales, como consecuencia de la dificultad para mantener el sueño al lado de una persona que ronca⁽¹³⁾. La medición objetiva del ronquido ha dado origen, asimismo, a múltiples clasificaciones. Para algunos autores la presencia de ronquidos, al menos en un 10% de la duración del registro nocturno, permite catalogar al roncador de importante⁽¹⁴⁾. El análisis espectral del ronquido puede identificar el origen del ruido y clasificar el ronquido en nasal, oral u oronasal⁽¹⁵⁾. Para autores como Lugaresi et al.⁽¹²⁾ o Chouard et al.⁽¹⁶⁾, el ronquido no sería un síntoma sino un síndrome, al que denominan “roncopatía crónica”.

GÉNESIS DEL RONQUIDO

Es importante tener en cuenta que el ronquido es un fenómeno acústico complejo, que puede ser consecuencia de la vibración y el colapso de cualquier estructura orofaríngea. Su origen está en la interacción de múltiples factores, como la geometría y la distensibilidad de la vía aérea y las propiedades del flujo aéreo y del gas que lo compone y cuya interacción se modifica por la activación neuronal de los diferentes músculos de la vía aérea superior. Incluso, se han llegado a usar modelos matemáticos y bioquímicos para explicar su generación⁽¹⁷⁾. La endoscopia respiratoria bajo sedación⁽¹⁸⁾ ha permitido observar cómo

hasta un 35% de los individuos con ronquidos presenta una obstrucción a un solo nivel, mientras que el 65% de los sujetos muestra obstrucciones en múltiples zonas, siendo la orofaríngea la más frecuente. En este sentido, la vía aérea se comportaría de forma inestable y heterogénea, ya que su colapsabilidad y las vibraciones repetidas podrían ocurrir a diferentes niveles⁽¹⁹⁾.

Con respecto a los estadios del sueño, el ronquido aparece fundamentalmente durante las fases de sueño profundo, disminuyendo notablemente durante el período de movimientos oculares rápidos (REM), lo que podría tener implicaciones sobre la calidad del sueño y, especialmente, sobre su eficacia⁽³⁾. Los varones roncan más intensamente que las mujeres⁽²⁰⁾, independientemente de la obesidad y la gravedad de los trastornos respiratorios del sueño que estén presentes. Sin embargo, la intensidad del ronquido también es distinta según se acompañe o no de apneas. El ronquido tiene un rango muy amplio de frecuencias, que oscila entre 60 y 2.000 hercios, pudiendo alcanzar intensidades superiores a los 50 decibelios. El análisis espectral del ronquido permite estudiar sus características. Así, el ronquido nasal muestra una frecuencia fundamental y una serie de armónicos, mientras que el orofaríngeo es más variable. De igual forma, el ronquido tiene características distintas según exista o no un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)⁽²¹⁾.

MÉTODOS DE MEDIDA ACÚSTICA DEL RONQUIDO

El ronquido es una señal acústica compleja, que puede describirse en términos de calidad y, sobre todo, de cantidad. La medición de esta señal puede proporcionar información sobre el mecanismo y la intensidad del ronquido, y el lugar de obstrucción de la vía aérea superior en el que se produce. Los métodos empleados para su registro han sido muy diversos. Sin embargo, estos procedimientos no se han estandarizado, por lo que existe una gran controversia acerca de cómo evaluar objeti-

vamente el ronquido, cómo debe realizarse su medida y qué parámetros deben investigarse y considerarse.

Habitualmente la señal del ronquido se encuentra incorporada en los registros de los estudios del sueño (polisomnografía, poligrafía cardiorrespiratoria), junto con el resto de variables fisiológicas. De esta forma, estos registros proporcionan información y datos, como el índice de ronquidos, el carácter de su intensidad, el porcentaje de tiempo del registro en el que el paciente ha roncado y la relación del ronquido con otros parámetros, fundamentalmente con la posición corporal. Para algunos autores la señal proporcionada por el ronquido sería muy útil en la valoración de las hipopneas, así como para poner de manifiesto la presencia de un incremento del esfuerzo respiratorio⁽²²⁾. La señal producida por el ronquido se ha utilizado para ajustar el nivel de la presión continua en la vía aérea (CPAP) en las llamadas CPAP automáticas o inteligentes.

PREVALENCIA DEL RONQUIDO

El ronquido es un fenómeno muy común, tal como lo evidencian las series publicadas en la literatura al respecto, si bien los resultados encontrados son muy dispares. La prevalencia del ronquido puede variar del 16,8% hasta un 65,5%^(23,24). De forma general, su frecuencia puede cifrarse en un 40% en los varones y en un 20% en las mujeres⁽²⁵⁾. La prevalencia del ronquido es difícil de estimar con precisión debido a múltiples factores: su carácter subjetivo, la utilización de cuestionarios muy diversos, la ausencia de definiciones precisas, la falta de estandarización a la hora de objetivarlo, la diversidad de las poblaciones seleccionadas, muy diferentes en cuanto a sus características, etc. Todo ello hace muy difícil la comparación de los trabajos publicados.

En España, Marín et al.⁽²⁶⁾ han descrito en Zaragoza una prevalencia de roncodores graves del 63,6% en los hombres y del 36,3% en las mujeres, considerando sólo a los indi-

viduos que roncaban siempre o usualmente. Zamarrón et al.⁽²⁷⁾ han encontrado una prevalencia del 38%. Durán et al.⁽²⁸⁾ han referido una prevalencia del 35% en las personas de edades comprendidas entre los 30 y los 70 años, en las que roncaba un 46% de los varones y un 25% las mujeres. Vela Bueno et al.⁽²⁹⁾ han hallado, en un estudio transversal realizado en la población de Madrid, una prevalencia de ronquido diario de un 11,9%. En todo caso, la mayoría de los estudios realizados han evaluado fundamentalmente la prevalencia del ronquido habitual o crónico, mientras que apenas ha habido interés por el ronquido ocasional. Este último se ha incluido, la mayoría de las veces, en el grupo de los sujetos no roncadores cuando se han estudiado las características de los roncadores habituales, lo que de alguna forma puede haber dado lugar a la aparición de errores. En realidad, la prevalencia del ronquido ocasional es muy variable según las series. Teculescu et al.⁽³⁰⁾ han encontrado una prevalencia del 9% en los varones, mientras que en el trabajo de Koskenvuo et al.⁽³¹⁾ se señalan porcentajes del 60%. En general, los individuos roncadores ocasionales tienen unas características antropométricas muy similares a las de los roncadores habituales⁽³²⁾.

La mayoría de los estudios de prevalencia realizados se han basado en la utilización de cuestionarios clínicos, cuya ventaja fundamental estriba en su sencillez, ya que permiten analizar grupos de población amplios. Sin embargo, dada la subjetividad del ronquido, tienen como principal inconveniente el de que es posible que no se valore adecuadamente la prevalencia real del fenómeno, dado que los datos se obtienen de lo que refiere la persona entrevistada o su acompañante. Esta limitación se pone especialmente de manifiesto cuando se emplean métodos objetivos para detectar el ronquido. Autores como Stradling y Crosby⁽³³⁾ han señalado que la simple presencia de la mujer en la entrevista incrementa la prevalencia del ronquido habitual de un 10,9 a un 23,9%.

RONQUIDO Y FACTORES DE RIESGO

La edad, el sexo y la obesidad son los factores de riesgo que con más frecuencia se asocian, en la mayoría de los estudios, al ronquido habitual. La prevalencia del ronquido aumenta con la edad^(7,23), incrementándose progresivamente a partir de los 20 años en los varones y de los 40 años en las mujeres. De esta forma, a partir de los 60 años un 50% de los varones y un 40% de las mujeres roncan. Esta frecuencia tiende a disminuir a partir de los 65 o 70 años. La prevalencia general del ronquido oscila entre el 3 y el 12%. Todos los estudios ponen de manifiesto que los varones roncan más que las mujeres⁽¹⁰⁾, fundamentalmente cuando los individuos tienen menos de 60 años. Esta diferencia entre sexos se ha asociado a múltiples circunstancias: distinto comportamiento de la vía aérea superior, distribución de la grasa corporal, factores hormonales o, incluso, distinta percepción del ronquido según el sexo.

La obesidad es un factor típicamente asociado al ronquido, cuya prevalencia aumenta en función del índice de masa corporal. Para algunos autores, el diámetro del cuello tiene una mejor correlación con el ronquido que la obesidad generalizada⁽³³⁾. La inflamación y el edema de la vía aérea causado por el efecto irritante del tabaco también se han relacionado con el ronquido, aunque esta posibilidad no se han descrito en todas las series⁽²⁵⁾. El alcohol es un factor favorecedor del ronquido por su efecto relajante de la musculatura faríngea. Especial importancia tiene a este respecto el consumo de alcohol durante la cena, sobre todo si el paciente se acuesta al poco tiempo. Con frecuencia, en el interrogatorio se detecta que el compañero de cama refiere que el ronquido se exagera en las noches en las que la ingesta de alcohol es más intensa, como puede ocurrir coincidiendo con una cena festiva.

Las alteraciones anatómicas o funcionales también pueden contribuir a la aparición de ronquidos, tal como puede suceder cuando existen desviaciones del tabique nasal, congestión nasal crónica, pólipos nasales, aumen-

to de la úvula o del paladar, micrognatia, macroglosia, excesivo desarrollo de los pilares faríngeos, hipertrofia amigdalina o pólipos laríngeos^(32,34). El ronquido es más frecuente si se adopta la posición de decúbito supino, ya que la base de la lengua se desplaza hacia atrás, estrechando la vía aérea. La toma de hipnóticos o de relajantes musculares también agrava el ronquido.

La posibilidad de que el ronquido tenga una influencia genética, modulada por los factores ambientales externos, se ha estudiado mucho en los últimos años, ya que es un hecho clínicamente sabido que los roncodores tienen, con frecuencia, importantes antecedentes familiares al respecto. Jennum et al.⁽⁵⁵⁾ han encontrado una fuerte asociación entre el ronquido habitual y la presencia de una historia familiar de ronquido en los abuelos, los padres o los hermanos. En un estudio reciente, Carmelli et al.⁽⁵⁶⁾ han hallado una correlación genética entre la obesidad y el ronquido, señalando que la influencia genética supondría el 23% de la variabilidad del ronquido, independientemente de los factores genéticos que se asocian con la obesidad.

EL RONQUIDO COMO PROBLEMA DE SALUD

Diferentes estudios epidemiológicos han tratado de esclarecer la relación entre el ronquido y la enfermedad cardiovascular⁽⁵⁷⁾. En el estudio de San Marino⁽⁷⁾, la asociación entre el ronquido y la hipertensión arterial fue significativa en el grupo de personas con edades comprendidas entre los 41 y los 60 años, en el que la hipertensión arterial estaba presente en el 15,2% de los roncodores habituales y en el 7,5% de los no roncodores. En un estudio finlandés, realizado en 3.847 varones y en 3.664 mujeres con edades entre 40 y 69 años, el riesgo relativo ajustado de padecer una hipertensión arterial por los sujetos roncodores habituales fue de 1,5 en los varones ($p < 0,05$) y de 2,8 en las mujeres ($p < 0,001$)⁽⁵¹⁾. En los pacientes con un ronquido ocasional no se observó incremento alguno del riesgo⁽⁵⁸⁾.

Sin embargo, en otros estudios no se ha atribuido al ronquido una relación directa con la hipertensión arterial, sino que se ha señalado que serían los factores asociados al primero, como es la obesidad, la edad, el sexo masculino, el hábito tabáquico o la ingesta de alcohol, los que determinarían la aparición de una asociación^(59,40). Hoffstein⁽⁴¹⁾ monitorizó durante el sueño la presión arterial, el sonido, la saturación de oxígeno y los movimientos toracoabdominales en 372 individuos roncodores. Comprobó que la presión arterial diastólica no se correlacionaba significativamente con el ronquido, sino con el índice de masa corporal, el índice de apnea e hipopnea y la saturación media de oxihemoglobina. En otro trabajo, realizado en 1.415 sujetos (389 mujeres y 1.026 varones), no se detectaron diferencias en la prevalencia de la hipertensión arterial entre los roncodores habituales y los no roncodores⁽⁴²⁾.

La disparidad en los resultados de los distintos estudios puede deberse a las diferentes poblaciones estudiadas o a factores de confusión incluidos en el análisis final, así como al método utilizado para clasificar a los sujetos en los diversos grupos. En este sentido, la definición de hipertensión arterial y de ronquido no es coincidente en todos los casos. Algunos autores usan únicamente la presión arterial sistólica⁽⁴³⁾, mientras que otros utilizan la presión arterial sistólica y diastólica^(44,45) o los registros ambulatorios continuos⁽⁴²⁾. Además, los puntos de corte varían entre 140 y 160 mmHg para la presión arterial sistólica y entre 90 y 100 mmHg para la presión arterial diastólica^(5,45). Igualmente la definición de ronquido está sometida a importantes variaciones. En bastantes es subjetiva y se basa meramente en la descripción del enfermo^(7,44). Sólo en algunos trabajos se cuantifica, con métodos objetivos, el sonido del ronquido⁽⁴¹⁾.

También es motivo de discusión la posible relación existente entre el ronquido y la enfermedad cardiovascular. Estudios iniciales mostraron que la mayoría de los enfermos con enfermedad coronaria (76%) y sin

enfermedad pulmonar sintomática asociada presentaba alteraciones respiratorias durante el sueño⁽⁴⁶⁾. Asimismo, se ha comprobado que el ronquido habitual aumenta en los hombres, pero no en las mujeres, el riesgo de padecer una cardiopatía isquémica⁽³¹⁾, independientemente de la hipertensión arterial y de la obesidad⁽⁴⁴⁾. D'Alessandro et al.⁽⁴⁷⁾, en un estudio de casos y controles (50 pacientes con un infarto agudo de miocardio y 100 individuos control), también han demostrado dicha asociación, independientemente de circunstancias como el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la ingesta de alcohol. Zamarrón et al.⁽⁴⁸⁾, en un trabajo en el que se siguió una cohorte de roncadore, también hallaron una asociación con la enfermedad cardiovascular. Seppälä et al.⁽⁴⁹⁾ estudiaron 460 casos consecutivos de muerte súbita mediante un cuestionario realizado a la familia y el informe de la necropsia. En el 40,4 % de los casos la muerte fue de origen cardiovascular y se asoció de forma significativa con el ronquido habitual.

La asociación entre el ronquido y los accidentes cerebrovasculares también ha sido motivo de consideración desde hace algunos años. En un estudio de casos y controles, efectuado en 50 pacientes varones y en 100 sujetos control, se encontró en los roncadore un incremento significativo del riesgo de presentar accidentes cerebrovasculares⁽⁵⁰⁾. En contraste, en un análisis prospectivo de tres años, llevado a cabo por Koskenvuo et al.⁽⁴⁴⁾ en 42 personas que desarrollaron una enfermedad cerebrovascular, no se observaron incrementos significativos del riesgo de padecer esta enfermedad, tras considerar y controlar el factor edad, en los individuos roncadore. En una investigación efectuada en 167 pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular, se constató que en 70 casos (41,9 %) esta enfermedad se había presentado durante el sueño. En 48 de los 70 enfermos (68,6 %) existía el antecedente de ronquidos habituales. Por el contrario, sólo un 41 % de los pacientes en

los que la enfermedad se había presentado durante el día eran roncadore⁽⁵¹⁾.

Smirne et al.⁽⁵²⁾ investigaron a un grupo de 630 sujetos que habían acudido a un servicio de urgencias hospitalario durante un período de dos años. A todos ellos se les realizó un estudio clínico ordinario y un cuestionario de sueño. El grupo control estaba constituido por 30 individuos, 164 de los cuales habían sido diagnosticados de enfermedad vascular cerebral y 136 de enfermedad cardiovascular. Los autores llegaron a la conclusión de que el ronquido habitual es un factor de riesgo para la enfermedad vascular aguda, independientemente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la diabetes mellitus, la dislipemia, el hábito tabáquico, la ingesta de alcohol o la hipertensión arterial.

Por tanto, aunque en la mayoría de los estudios se señala que la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en los roncadore es superior a lo encontrado en los individuos no roncadore, esta relación es bastante compleja y no lineal. Deben considerarse otros factores, como la edad, el sexo, la obesidad, el hábito tabáquico y la ingesta de alcohol, para discriminar si existe o no una relación independiente^(53,54). Además, ha de tenerse en cuenta que el ronquido es un síntoma que se presenta de forma habitual en el SAOS y que, en algunos casos, podría considerarse como un estado preapneico⁽⁴¹⁾, que representaría uno de los extremos de un espectro de posibilidades, en el que el SAOS florido sería el otro extremo. Ambas circunstancias responderían a un mismo hecho patogénico.

Sin embargo, es difícil saber *a priori* qué pacientes roncadore no padecen un SAOS asociado, por lo que es aventurado concluir si la asociación entre el ronquido y la enfermedad vascular es el resultado directo del primero o de la presencia de un SAOS subyacente^(53,54). En este sentido, en algunos estudios⁽⁵⁵⁾, en los que los pacientes con un ronquido o un SAOS se han estudiado con un registro polisomnográfico, no se ha observado asociación independiente alguna entre el

ronquido y la enfermedad vascular. Tampoco en un trabajo prospectivo de 10 años realizado sobre una cohorte de roncadores, este síntoma, por sí solo, incrementaba el riesgo de muerte sino se acompañaba de somnolencia diurna⁽⁵⁶⁾. Por otra parte, no debe olvidarse que las enfermedades cardiovasculares pueden contribuir al desarrollo de alteraciones respiratorias durante el sueño, al prolongarse el tiempo de circulación como resultado de una insuficiencia cardíaca asociada.

También se ha señalado que los individuos roncadores refieren pirosis con cierta frecuencia. Este síntoma puede originarse como resultado del incremento de las presiones intratorácicas que surge como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea superior⁽⁵⁷⁾. Esta obstrucción podría aumentar la carga de trabajo respiratorio, alterando el equilibrio existente, a veces precario, en algunos sujetos que sufren una enfermedad pulmonar de base⁽⁵⁸⁾. Por otro lado, en estudios realizados en la población general no se ha podido demostrar la existencia de alteraciones en la función pulmonar en los individuos roncadores con respecto a los no roncadores⁽⁵⁹⁾. En algunos trabajos se ha relacionado el ruido del ronquido con la pérdida auditiva⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, recientemente Hoffstein et al.⁽⁶¹⁾ realizaron una audiometría a 219 pacientes (63 mujeres y 156 hombres) con un SAOS y no encontraron asociación alguna entre las pérdidas auditivas y la intensidad del sonido del ronquido medido durante el registro polisomnográfico. El ronquido también se ha relacionado recientemente con la aparición de hipertensión y diabetes en el embarazo, así como con el bajo peso fetal al nacer⁽⁶²⁾.

Por todo lo anteriormente señalado, no debe olvidarse que el ronquido no sólo es una molestia o un problema social, sino también un signo de enfermedad, que en muchos casos debe valorarse de forma independiente (Tabla 1).

EL RONQUIDO Y EL SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

El ronquido es uno de los síntomas más frecuentemente referidos por los enfermos

TABLA 1. El ronquido y las enfermedades y alteraciones con las que puede asociarse

Alteración de la arquitectura del sueño
Disminución en el rendimiento intelectual
Cefalea matutina
Hipertensión arterial
Cardiopatía isquémica
Accidentes cerebrovasculares
Alteración en la calidad de vida
Hipersomnia diurna
Reflujo gastroesofágico
Presbiacusia
Diabetes mellitus
Hipertensión arterial gravídica

con un SAOS. Además, en muchas ocasiones es el principal motivo de consulta como consecuencia de las implicaciones que tiene sobre la pareja o cónyuge del individuo. El ronquido simple y el SAOS serían los dos extremos del espectro de los trastornos respiratorios del sueño producidos por un incremento en la resistencia de la vía aérea superior. Ambos se han estudiado, invariablemente, en paralelo en todo lo que se refiere a los trastornos respiratorios del sueño. Esto determina que, con frecuencia, el médico tenga que predecir cuáles entre sus pacientes son sólo roncadores simples y cuáles, por el contrario, pueden padecer un SAOS. El ronquido tiene, por sí mismo, escaso valor a la hora de efectuar tal predicción⁽⁶³⁾, si bien el hecho de roncar triplica la probabilidad de tener un SAOS en comparación con el riesgo que tienen los sujetos no roncadores. La prevalencia del SAOS entre las personas roncadoras no se conoce bien, pero en algunas series alcanza aproximadamente hasta un 50 % de los casos en el grupo de los

roncadores que son socialmente inaceptables^(18,64).

HISTORIA NATURAL DEL RONQUIDO

La historia natural del individuo roncador es poco conocida, ya que la mayoría de los estudios publicados tiene un carácter transversal. Para autores como Lugaresi et al.^(1,7,58) el ronquido simple y el SAOS representarían los extremos opuestos de un mismo hecho patogénico. Es cierto, sin embargo, que no todos los sujetos roncadores llegan a desarrollar un SAOS. De ahí que una de las consideraciones más importantes sea la de establecer cuál es el nexo de unión entre ambos fenómenos. Por otra parte, es probable que los roncadores tempranos estén más predispuestos a sufrir formas más graves de la enfermedad apneica. Algunos trabajos indican que los pacientes con un SAOS roncan desde los 20 años (en casi el 70% de los casos) o presentan un paladar blando hipotónico o hipertrófico, que podría ser el resultado de una alteración mecánica inducida por los ronquidos actuando a lo largo de muchos años. En su modelo, Lugaresi et al.^(1,7,58) establecen en esta evolución varias etapas, que van desde el roncador continuo, al roncador intermitente que tiene apneas ocasionales, hasta llegar, finalmente, al enfermo con un SAOS. Guillemínault et al.⁽⁶⁵⁾ también conciben el ronquido y el SAOS como los extremos de un mismo fenómeno. Al respecto han publicado varios trabajos sobre el síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior o roncopatía crónica con fragmentación del sueño, entidad relacionada con el ronquido y el SAOS, aunque en dicho síndrome el ronquido no siempre está presente.

Son muy pocos los trabajos publicados sobre el seguimiento, a largo plazo, del ronquido, por lo que no es fácil establecer cuáles son los factores de riesgo más importantes en la progresión o disminución del ronquido. Martikainen et al.⁽⁶⁶⁾ han llevado a cabo un estudio de seguimiento de cinco años. Han encontrado un aumento de la prevalen-

cia del ronquido en relación con la edad, pero con una disminución a partir de los 60 años. Lindberg et al.⁽⁶⁷⁾, en un trabajo en el que han seguido durante 10 años a roncadores varones, han encontrado que la prevalencia del ronquido está en estrecha relación con la edad y que los factores de riesgo para su desarrollo difieren con ella. En las personas de 30 a 49 años la incidencia del ronquido se relaciona con la persistencia del hábito tabáquico, el índice de masa corporal y la ganancia de peso, mientras que en las personas de 50 a 69 años este último factor es el más importante, lo que subraya una vez más la trascendencia de la obesidad.

Honsberg et al.⁽⁶⁸⁾ han valorado la incidencia y la remisión del ronquido en pacientes tras un período de seguimiento de 6 años. En su muestra observaron que la incidencia del ronquido habitual era del 10,5%, con una remisión del 35% en ese período de tiempo. Asimismo, constataron que la obesidad, el sexo masculino y los síntomas respiratorios, pero no la edad, eran un factor de riesgo para la aparición del ronquido habitual. La remisión del ronquido aparecía fundamentalmente en las personas no obesas mayores de 65 años.

La historia natural del ronquido en los niños tampoco se conoce bien. Topol y Brooks⁽⁶⁹⁾, en un estudio realizado en niños de 11 meses a 12 años que presentaban un ronquido primario, no evidenciaron que en un plazo corto de tiempo (3 años) estos niños desarrollaran un SAOS. Por el contrario, en los niños más pequeños el crecimiento rápido del tejido linfóide puede hacer que se produzca un empeoramiento y, por tanto, la aparición de un SAOS.

TRATAMIENTO DEL RONQUIDO

Modificaciones en el estilo de vida

El ronquido se asocia a la existencia de una serie de factores de riesgo bien conocidos, como es el caso de la obesidad, el tabaquismo, el alcoholismo y la toma de hipnóticos. De ahí que las primeras medidas en el trata-

miento del ronquido deban dirigirse a eliminar estos factores, todos los cuales están en íntima relación con el estilo de vida.

Uno de los pilares más importantes del tratamiento es la pérdida de peso, ya que el adelgazamiento determina una disminución significativa del ronquido. Sin embargo, su eficacia a largo plazo es baja, dada la dificultad de adelgazar y de mantenerse en el peso adecuado. La eliminación de las bebidas alcohólicas a partir de las seis de la tarde puede tener un efecto beneficioso, ya que el alcohol produce un aumento de la intensidad del ronquido y favorece la aparición de apneas en los individuos roncadores.

En las personas que sólo roncan en la posición de decúbito supino está indicado iniciar un tratamiento postural. Debe recomendarse que durante el sueño se mantenga el decúbito lateral, lo que podría contribuir de forma notable a la eliminación del ronquido. Incluso en estos casos la elevación de la cabeza puede ser de utilidad. En tal sentido se han comercializado múltiples tipos de almohadillas (*sandler pillow, cradle sleep pillow, makuira miracle pillow, pillow positive, etc.*), cuyo uso tiene como finalidad contribuir al cierre de la boca y a la propulsión de la mandíbula hacia fuera. No obstante, su efecto y el control postural que determinan disminuye una vez que el paciente se queda dormido. Kushida et al.⁽⁷⁰⁾ estudiaron, en un pequeño número de enfermos, los efectos de la posición cervical con el uso de una almohada que producía una extensión del cuello. Observaron que esta almohada podía reducir el ronquido y las apneas en los casos leves, pero no en los moderados o graves.

También existen en el mercado estimuladores eléctricos que, al detectar un ronquido, emiten un ruido intenso o descarga eléctrica (*snore-stopper*), con lo que se obliga al sujeto a despertarse o a cambiar de postura. Finalmente, también se han intentado técnicas de relajación, de hipnosis y de *tai-chi*, al objeto de conseguir una respiración más relajada.

Tratamiento farmacológico

No existe un tratamiento farmacológico útil para la supresión del ronquido. Los medicamentos que se han utilizado han dado resultados muy pobres. En el mercado homeopático existen productos “antirronquidos”, cuya finalidad es evitar la congestión de las mucosas y su sequedad y que se presentan bajo la forma de comprimidos, gotas, *sprays (snorease, silent nite pills, homeo-s spray, snorecontrol, snorestop)*, si bien su eficacia es dudosa. En este sentido se han empleado *sprays* orofaríngeos al objeto de evitar la sequedad de la mucosa, que se basan en la utilización de aceites naturales. No existen estudios científicos que demuestren su eficacia, si bien subjetivamente algunos individuos refieren una disminución del ronquido.

Dilatadores nasales

Este tipo de dispositivos tiene como finalidad la de mantener la nariz abierta, facilitando el flujo aéreo. Por ello, inicialmente su uso tendría interés cuando existiera alguna alteración obstructiva nasal. Los dilatadores nasales pueden ser externos o internos. Los primeros son unas bandas de plástico que se colocan sobre la nariz para favorecer el paso del aire (*breathe right*), mientras que los internos promueven la apertura nasal evitando su colapso (*breath EZ, snore nose clip, nose-caps, noseworks, nozovent, snoreftee, etc.*).

Entre los dilatadores nasales, el modelo *breathe right* y el *nozovent* son los más populares. El dilatador *nozovent*, del que existen tres tamaños diferentes y que se ha desarrollado en Suecia, incrementa el flujo aéreo en un promedio del 24 %⁽⁷¹⁾. En los enfermos con una rinitis crónica la utilización del dilatador nasal *breathe right* mejora el índice del ronquido, con respecto a un placebo, pero no mejora la calidad del sueño⁽⁷²⁾. En el mismo sentido, en un estudio realizado sobre una muestra pequeña de roncadores crónicos la utilización del *nozovent* mejoró la calidad de vida, valorada por el cuestionario de salud del *Nottingham health profile*, especialmente en la

dimensión de la energía⁽⁷³⁾. Otra aproximación al problema nasal es la utilización de *sprays* que reducen la secreción nasal (*snore no, nasa-cort*).

El efecto de los dilatadores nasales sobre el ronquido es inconsistente. En general, la reducción del ronquido es pequeña y variable cuando llega a objetivarse. Sin embargo, la satisfacción del cónyuge suele ser alta, así como la aceptación por parte del paciente, por lo que el cumplimiento a largo plazo también es elevado. En los enfermos con una rinitis crónica podrían tener especial utilidad.

Correctores de la respiración bucal

La respiración bucal crónica apenas se ha estudiado en los pacientes roncadores. Existen en el comercio dispositivos correctores de la respiración bucal, que tienen como finalidad evitar la misma. Entre estos productos se incluyen los siguientes: *chin-up strip*, *sleep angel*, *minisnore guard* y *snorgon*.

Cirugía del ronquido

Antes de recurrir a cualquier tratamiento quirúrgico de la roncopatía crónica, tanto si se trata de un individuo roncador simple, como de un enfermo afecto de un SAOS, es preciso valorar cada caso de forma rigurosa, detallada e individual. Con la cirugía se pretende corregir las modificaciones anatómicas, con el fin de impedir la vibración o el cierre de la vía aérea superior. En la faringe es donde se encuentran los elementos anatómicos que participan en la vibración u obstrucción. Fundamentalmente son el velo del paladar, las amígdalas y la base de la lengua. La finalidad del tratamiento quirúrgico se centra en disminuir el volumen de estas estructuras, bien a través de una resección quirúrgica o bien desplazándolas hacia adelante, al objeto de liberar la vía aérea.

La eficacia de la cirugía está ligada a la posibilidad de determinar preoperatoriamente con exactitud la localización de la obstrucción. Además, depende de que esta obstrucción pueda corregirse quirúrgicamente sin producir

yatrogenia. Por desgracia, no siempre es posible determinar con exactitud ni la localización de la obstrucción ni el porcentaje de participación de cada una de las estructuras faríngeas en la oclusión. Es posible, incluso, que cuando se cree que se ha localizado la obstrucción de la vía aérea superior, la correspondiente corrección quirúrgica no obtenga buenos resultados.

La nasofaringoscopia es una técnica que se debe realizar de forma sistemática, ya que puede ser útil en la identificación de la topografía de la obstrucción, máxime cuando, además, es una exploración simple y de bajo coste. La cefalometría, la tomografía computarizada (TC) y la ENM, si bien no son válidas para valorar la gravedad de la roncopatía crónica, pueden ser útiles si se interpretan con precaución y de forma conjunta con el resto de las técnicas exploratorias. Por tanto, a la hora de plantear el tratamiento quirúrgico siempre han de tenerse en cuenta las siguientes circunstancias:

1. Debe realizarse la técnica más conservadora y con la menor yatrogenia posible.
2. La cirugía de la roncopatía crónica y, sobre todo, del ronquido simple debe estar exenta, al máximo posible, de riesgos y complicaciones y, además, tiene que ser bien aceptada por el paciente.

Si se valoran las presiones faríngeas durante la respiración obstructiva puede apreciarse que las estructuras que más intervienen en la obstrucción son el paladar blando y la base de la lengua. Esta última es el substrato etiológico más frecuente de la roncopatía crónica y, sobre todo, del SAOS. También es indiscutible la importancia de la hipertrofia del velo del paladar, asociada o no a una obesidad. Shepard et al.⁽⁷⁴⁾ objetivaron un colapso del velo faríngeo en un 56 % de los enfermos que estudiaron. Morfológicamente puede encontrarse una hipertrofia simple del paladar blando, pero también pueden hallarse otras alteraciones, como la implantación posterior del paladar blando, unos pilares amigdalinos o la hipertrofia de la úvula, que en ocasiones se acom-

paña de edema. La hipertrofia de las amígdalas palatinas se considera, sobre todo en los niños, como la causa más frecuente de trastornos respiratorios del sueño⁽⁷⁵⁾. La base de la lengua y, también, la hipertrofia de la amígdala lingual condicionan una disminución de la luz de la vía aérea. La localización de la obstrucción en la hipofaringe es menos frecuente. En la génesis de la roncopatía crónica y, sobre todo, del SAOS, la hipertrofia del velo del paladar tiene una importancia extraordinaria, aunque no exclusiva⁽⁷⁶⁾.

La cirugía faríngea puede clasificarse, atendiendo a las estructuras sobre las que se actúa, de la siguiente forma: a) cirugía de las amígdalas y/o de las adenoides; y b) cirugía del velo del paladar.

– *Cirugía de las amígdalas y/o de las adenoides.*

En la roncopatía crónica y, sobre todo, en el SAOS secundario a una hipertrofia amigdalal y/o adenoidal, circunstancia que se presenta fundamentalmente en los niños, la indicación quirúrgica de la extirpación es absoluta. Con ella se evitan las desagradables consecuencias de estos síndromes. Además de considerar el tamaño de las amígdalas, también ha valorarse su posición y sostén, ya que en ocasiones, a pesar de no ser muy hipertrofiadas, tienden a caer hacia atrás y hacia la línea media, provocando la obstrucción⁽⁷⁷⁾. Tras la amigdalectomía puede producirse una hipertrofia compensatoria de la amígdala lingual, que siempre ha de valorarse ante una posible recidiva del SAOS. Aparte, también debe actuarse sobre el velo del paladar, dependiendo de sus características, aunque nosotros somos partidarios de extirpar la úvula, incluso en los paladares blandos normales.

Ha de tenerse en cuenta que algunas hipertrofias amigdalares, sobre todo en los adultos, pueden deberse a procesos tumorales, fundamentalmente linfomas. La hipertrofia de las adenoides puede producir una insuficiencia respiratoria nasal, que puede condicionar un crecimiento facial y, por tanto, ser un factor

que predisponga a la roncopatía crónica. Por ello, su extirpación está indicada⁽⁷⁸⁾. La hipertrofia amigdalal en la edad pediátrica viene agravada por la frecuente obstrucción del cavum secundaria a la hipertrofia de las adenoides^(79,80).

– *Cirugía del velo del paladar.*

• *Palatofaringoplastia* (método de Ikematsu). Ikematsu⁽⁸¹⁾, en 1964, describió la palatofaringoplastia con uvulectomía parcial, una técnica que se basa en la resección en forma de cuña de la mucosa del pilar posterior en ambos lados. Además, disecciona y extirpa parte de la mucosa y de la submucosa de la raíz de la úvula, con la intención de adelantarla, y realiza una resección parcial de su extremo caudal. Así no desaparece la úvula totalmente, debido a que en algunos países esta pérdida no está bien vista socialmente. A continuación se suturan con puntos sueltos los bordes de las mucosas de la raíz y del extremo de la úvula y de los pilares, para cerrar la superficie cruenta. Esta técnica estaría indicada, según dicho autor, en el ronquido simple y conseguiría un 81,6% de mejoría con respecto al ronquido, sin que en la casuística aportada se refieran complicaciones significativas.

• *Resección parcial del paladar* (método de Quesada-Perelló). En 1974 empezó a tratarse con esta técnica no sólo el problema del ronquido, como hecho patológico aislado, sino fundamentalmente el SAOS, como entidad nosológica completa, con una clínica y unas consecuencias que comenzaron a despertar el interés de los clínicos y los cirujanos de diversas especialidades^(82,83). Esta intervención quirúrgica se está practicando desde entonces, con buenos resultados. Sus autores la denominan resección parcial del paladar (RPP). Después de introducir varias modificaciones, desde 1975 hasta 1979, la técnica de la RPP ha evolucionado mucho, pero luego no ha variado desde esa fecha hasta la actualidad (Fig. 1).

La intervención puede llevarse a cabo bajo anestesia local o general. Nosotros, por preferencia de los enfermos, la realizamos casi siempre bajo anestesia general. Incluso cuan-

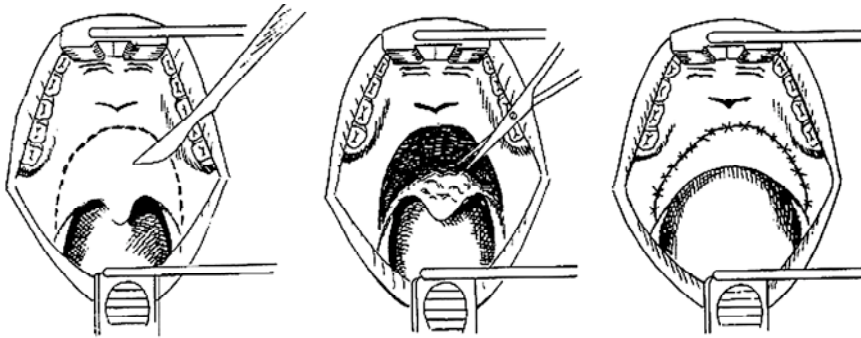


FIGURA 1. Aspecto de una resección parcial del paladar (método de Quesada-Perelló).

do se efectúa bajo anestesia general y para mejorar la disección, la hemostasia y el dolor postoperatorio, puede infiltrarse el velo del paladar con anestesia local con adrenalina. Si se hace con anestesia general se coloca al enfermo en la posición de Rose, con intubación nasotraqueal si es posible.

Debe realizarse una incisión arciforme que, partiendo de la unión superior de los pilares de un lado, llegue al punto homólogo del otro lado, pasando 1 cm por detrás de la unión del paladar blando con el duro (Fig. 2). Luego se despeja la mucosa oral, conjuntamente con el tejido adiposo y el tejido conjuntivo subyacente, hasta llegar al plano muscular. Con esta misma exéresis también se reseca la úvula, con lo que sólo se extirpa, en conjunto, una pieza, lo que hace que la intervención sea muy rápida y sencilla. Queda pues, a la vista, una

cara cruenta con la musculatura del velo completamente preservada y la mucosa de la zona nasofaríngea pegada a esa musculatura por su parte posterior, ya que ésta no se ha extirpado. El borde libre que queda se vierte hacia delante, situándolo en la línea de la incisión, de manera que la zona cruenta se cierra de forma que parte de la mucosa de la zona nasofaríngea del velo viene a pasar a la zona oral. La hemostasia se hace simultáneamente (Fig. 3). En algún caso, si se lesiona alguna de las ramas de la arteria palatina, puede electrocoagularse o suturarse.

Por poner un símil, sería como la sutura de los dos pilares una vez hecha la amigdalectomía, pero en la parte horizontal del velo del paladar, procurando siempre que el borde de la incisión de la mucosa faríngea pueda evertirse cubriendo la zona cruenta y sutu-



FIGURA 2. Incisión arciforme en la resección parcial del paladar.

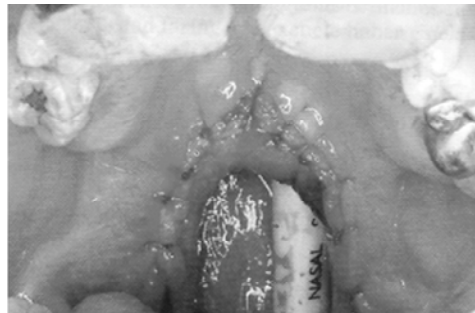


FIGURA 3. Resultado final tras la sutura en una resección parcial del paladar.

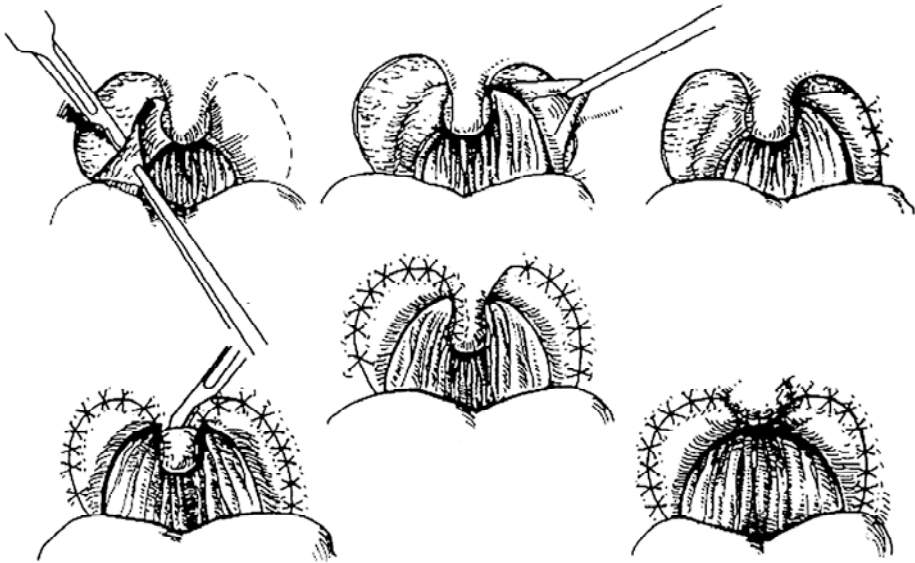


FIGURA 4. Aspecto de una uvulopalatofaringoplastia (método de Fujita).

rándose al borde de la mucosa oral. Al final queda un velo más corto, más delgado y con cierta tensión lateral, lo que hace que se separe su parte central de la pared posterior de la faringe. Con ello se impide la posible obstrucción mecánica de las vías aéreas superiores por la interposición del velo entre la base de la lengua y la pared posterior de la faringe. Se evita así el ronquido. Lo que se pretende es pasar de la posición A a la B, de modo que las vías aéreas superiores queden permeables, conservándose siempre al máximo la musculatura del velo del paladar.

Los esquemas que aquí se presentan son orientadores, ya que en cada paciente deben valorarse las dimensiones y las características funcionales del velo, para reseca lo máximo posible, conservando siempre el tejido muscular, con lo que se evitan las secuelas. Los resultados no sólo son excelentes sobre el ronquido y las apneas, sino también sobre la mortalidad de estos pacientes^(84,85).

• *Uvulopalatofaringoplastia (método de Fujita)*. En 1981 Fujita et al.⁽⁸⁶⁾ describieron la técnica de la uvulopalatofaringoplastia (UPPP), inspirándose para ello en los trabajos de Ike-

matsu (Fig. 4). Al publicarse este procedimiento en una revista norteamericana la difusión mundial de la técnica ha sido mayor que la de las otras técnicas. En el esquema publicado por los mencionados autores se observa, como reconoció Fujita en sus primeros congresos, que habían conocido los trabajos de Ikematsu y que en ellos se habían inspirado. La resección de la úvula era parcial y también se actuaba en las partes laterales. Con los años, Fujita ha ido modificando y ampliando la zona de exéresis para mejorar los resultados.

El láser de CO₂ puede utilizarse de dos formas: como bisturí, que es como comenzó a emplearse en la técnica clásica, para paliar la hemorragia de la intervención, y sustituyendo el bisturí o la electrocoagulación, técnica prácticamente abandonada, ya que no se han demostrado ventajas significativas con ella. Sin embargo, la facilidad de manejo del láser y el poder operar a la misma distancia a la que se realiza una faringoscopia ha hecho que el método con láser se desarrolle ampliamente⁽⁸⁷⁾. Estos procedimientos, englobados por los autores norteamericanos como LAUP (*laser assisted uvulo-palatoplasty*)^(88,89), vienen

a definir un procedimiento casi independiente de los clásicos. La ventaja de esta técnica está en que puede realizarse con anestesia local y de forma ambulatoria, además de en la superioridad del sistema frente a las técnicas convencionales de resección del velo del paladar. Asimismo, está evidentemente en el efecto seductor que, para cierto tipo de pacientes, tiene el utilizar una técnica de láser. El mayor inconveniente de la LAUP está en que, si bien es válida en la roncopatía simple, su utilidad es dudosa en el SAOS⁽⁹⁰⁾.

Entre las técnicas más utilizadas, con pequeñas variaciones según los diferentes autores, se encuentra la UPPP progresiva de Kamm⁽⁹¹⁾, en la que se efectúan dos incisiones transfixiantes a ambos lados de la úvula, para posteriormente vaporizar ésta con la finalidad de disminuir su longitud. En el caso de úvulas muy hipertróficas, la parte distal debe researse. Este procedimiento tiene la desventaja de que es necesario llevarla a cabo en varias sesiones. Blassin⁽⁹²⁾ ha propuesto una técnica que se basa en realizar una serie de incisiones radiales desde el paladar duro hasta el borde libre del paladar blando.

Para efectuar una LAUP se precisa un láser de CO₂ con pieza de mano y con algunos accesorios, que deben permitir la ablación del tejido con mínima carbonización térmica, al aplicarse una repetición de impulsos de menos de un milisegundo. Es imprescindible contar con un aspirador, para aspirar los humos y poder mantener la visibilidad, así como también es necesario evitar la oxigenoterapia local nasal. En caso de hemorragia puede requerirse la utilización de un bisturí eléctrico o de una sutura hemostática. El dolor postoperatorio debe controlarse con analgésicos. Aunque las sinequias cicatriciales son raras, han de tenerse en cuenta para evitarlas.

Dispositivos de presión positiva continua en la vía aérea

La aplicación de una presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección del SAOS, al eliminar tan-



FIGURA 5. Silensor: dos férulas de policarbonato unidas por bielas de plástico.

to las apneas como el ronquido. Sin embargo, una de las limitaciones más importantes de este procedimiento es su cumplimiento. De ahí que sea difícil mantener este tipo de tratamiento en los pacientes que únicamente presentan ronquidos. En este sentido, la *American Thoracic Society Consensus Statement* no recomienda el empleo rutinario de la CPAP nasal en los roncadores simples.

Tratamientos ortésicos

Los dispositivos orales se han constituido en los últimos años en una de las mejores alternativas en el tratamiento de los enfermos roncadores no apneicos⁽⁹³⁾, especialmente cuando la obstrucción se produce a nivel hipofaríngeo. En realidad, la roncopatía simple es una de las situaciones en las que la Sociedad Americana de Trastornos del Sueño (ASDA) recomienda este tipo de dispositivos y establece su indicación⁽⁹⁴⁾. En el mercado existen distintos modelos de dispositivos orales: retenedores de la lengua y dispositivos de avance mandibular. Los dispositivos de avance mandibular (Fig. 5) tratan, como objetivo, de producir un adelantamiento de la mandíbula, con la intención de incrementar el volumen de la vía aérea (*snoreguard, klearway*). La mayoría de los trabajos que se han realizado con estos dispositivos se han dirigido a estudiar su utilidad en el tratamiento del SAOS. En este caso la tasa de éxitos se sitúa alrededor de un 54 %.

Los efectos secundarios más habituales suelen ser de carácter leve. Los descritos con mayor frecuencia son la salivación excesiva, la sequedad de mucosas, el disconfort dental y la disgeusia. El efecto indeseable más grave es la alteración de la articulación temporomandibular⁽⁹⁵⁾. No se sabe si su uso a largo plazo puede tener alguna consecuencia sobre la estructura de los dientes. La aceptación de este tipo de dispositivos por el enfermo suele ser buena y oscila al año entre un 48 y un 81 %, disminuyendo con el paso del tiempo.

Somnoplastia

La somnoplastia es un procedimiento que utiliza la radiofrecuencia para crear unas lesiones submucosas controladas en el velo del paladar, con lo que se pretende dejar un velo más tenso y reducido de volumen. Esta técnica se realiza bajo anestesia local y de forma ambulatoria⁽⁹⁶⁾. Es poco invasiva, por lo que las complicaciones son escasas, si bien en ocasiones se precisa más de una sesión. Puede ser útil en el ronquido simple.

En los estudios iniciales, en los que no existía una medición objetiva del ronquido, la reducción conseguida se indicaba como importante. Sin embargo, muchos pacientes presentaban una recidiva a los 14 meses del tratamiento. Estudios posteriores, comparando esta técnica con los dispositivos intraorales y la cirugía, han puesto de manifiesto que los resultados de estos procedimientos son similares⁽⁹⁷⁾. Recientemente, en un estudio multicéntrico europeo, se ha evidenciado que el efecto reductor sobre el ronquido es más bien modesto⁽⁹⁸⁾.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a los doctores P. Quesada Marín, Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario Valle de Hebrón de Barcelona, y al profesor T. Labella, Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico de Santiago.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P, Sforza E. Snoring: pathogenic, clinical and therapeutic aspects. En: Principles and practice of sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Philadelphia: WB Saunders Co. 1994. p. 621-9.
2. Billiard M, Alperovitch A, Perot C, Jammes A. Excessive daytime somnolence in young men: prevalence and contributing factors. *Sleep* 1987; 10: 297-305.
3. Hoffstein V, Mateika JH, Mateika S. Snoring and sleep architecture. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 92-6.
4. Loth S, Petrusson B, Wiren L, Wilhelmsen L. Evaluation of the quality of life of male snorers using the Nottingham Health profile. *Acta Otolaryngol* 1998; 118: 723-7.
5. Jennun P, Schultz-Larsen K, Christensen N. Snoring, sympathetic activity and cardiovascular risk factor in a 70 year old population. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 477-82.
6. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Álvarez Dobaño JM, Salgueiro Rodríguez M, Rodríguez Suárez JR. El ronquido y los factores de riesgo vascular. Una encuesta epidemiológica. *Neumosur* 1998; 10: 155-8.
7. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3: 221-4.
8. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Curless RH, Bates D, James OFW. Snoring increase the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med* 1992; 83: 555-62.
9. Hoffstein V. Is the snoring dangerous to your health. *Sleep* 1996; 19: 506-16.
10. Hoffstein V. Snoring. *Chest* 1996; 109: 201-22.
11. Thorpy MJ. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Lawrence: Allen Press Inc. 1990. p. 195-7.
12. Lugaresi E, Cirignotta F, Gerardi R, Montagna P. Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snorers disease. En: Guilleminault C, Partinen M, eds. Obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment. New York: Raven Press. 1990. p. 25-36.
13. Hessel NS, Laman M, van Ammers VC, Van Duijn H, de Vries N. Diagnostic work-up of socially unacceptable snoring. I. History or sleep registration. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 154-7.

14. Bearpark H, Elliot L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1459-65.
15. Pérez-Padilla JR, Slawinski E, Difrancesco LM, Feige RR, Remmers JE, Whitelaw WA. Characteristics of the snoring noise in patients with and without sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 635-44.
16. Chouard CH, Meyer B, Chabolle F, Fleury B, Vericel R, Laccourreye O, et al. La rhoncho-pathie chronique ou ronflement. *An Oto Laryng* 1986; 103: 319-27.
17. Huang L, Williams JE. Neuromechanical interaction in human snoring and upper airway obstruction. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1759-63.
18. Hessel N, de Vries N. Diagnostic workup of socially unacceptable snoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 158-61.
19. Skatvedt O. Location of site obstruction in snorers and patients with obstructive sleep apnea syndrome: a comparison of fiberoptic nasopharyngoscopy and pressure measurement. *Acta Otolaryngol* 1993; 113: 206-9.
20. Wilson WK, Stoohs RA, Mulrooney TF, Johnson LJ, Guilleminault C, Huang Z. The snoring spectrum. Acoustic assessment of snoring sound intensity in 1139 individuals undergoing polysomnography. *Chest* 1999; 115: 762-70.
21. Fiz JA, Abad J, Jané R, Riera M, Mañanas MA, Caminal P, et al. Acoustic analysis of snoring sound in patients with simple snoring and obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1996; 9: 2365-70.
22. Broughton WA. Nasal dilation, sleep and what is hypopnea. *Chest* 2000; 118: 571-2.
23. Bloom JW, Kaltemborn WT, Quan SF. Risk factor in a general population for snoring. *Chest* 1988; 93: 678-83.
24. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 711-6.
25. Hoffstein V. Apnea and snoring: state of the art and future directions. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2002; 56: 205-36.
26. Marín JM, Gascón JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spain adult population. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 381-6.
27. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Rodríguez Suárez JR. Snoring and ischaemic heart disease: a 4 year follow-up study. *Respir Med* 1999; 93: 108-12.
28. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
29. Vela Bueno I, de Iceta M, Fernández C. Prevalencia de los trastornos del sueño en la ciudad de Madrid. *Gac San* 1999; 13: 441-8.
30. Teculescu D, Hannhart B, Aubry C, Montaut Verient B, Virion JM, Michaely JP, et al. Who are the occasional snorers? *Chest* 2002; 122: 562-8.
31. Koskenvuo M, Partinen M, Sarna S, Kaprio J, Langinvainio M, Heiknila M. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1: 893-6.
32. Teculescu D, Hannhart B, Cornette A, Montaut-Verient B, Virion JM, Michaely JP. Prevalence of habitual snoring in a sample of French males. Role of 'minor' nose-throat abnormalities. *Respiration* 2001; 68: 365-70.
33. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 aged men. *Thorax* 1991; 46: 85-90.
34. Young T, Finn L, Palta M. Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population based cohort study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1514-9.
35. Jennum P, Hein HO, Suadicani P, Sorensen H, Gyntelberg F. Snoring, family history, and genetic markers in men. The Copenhagen male study. *Chest* 1995; 107: 1289-93.
36. Carmelli D, Bliwise DL, Swan GT. Genetic factors in self reported snoring and excessive daytime sleepiness: a twin study. *Am J Respir Crit Care Med*.
37. Waller PC, Bhopal RS. Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review. *Lancet* 1989; 1: 143-6.
38. Gislason T, Abert H, Taube A. Snoring and systemic hypertension and epidemiological study. *Acta Med Scand* 1987; 222: 415-21.
39. Hoffstein V, Rubinstein I, Mateika S, Slutskym AS. Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet* 1988; 2: 992-4.
40. Stradling JR, Crosby JH. Relation between systemic hypertension and sleep hypoxaemia or snoring: analysis in 748 men drawn from general practice. *Br Med J* 1990; 300: 75-8.

41. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet* 1994; 344: 643-5.
42. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 382-8.
43. Jennun P, Schultz-Larsen K, Christensen N. Snoring, sympathetic activity and cardiovascular risk factor in a 70 year old population. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 477-82.
44. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J* 1987; 294: 16-9.
45. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins Ch, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a Hispanic-American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990; 150: 597-601.
46. Norton PG, Dunn EV. Snoring as a risk factor for disease: an epidemiological survey. *Br Med J* 1985; 291: 630-41.
47. D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, Bachelli S, Cristina E, Magnani B, et al. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *Br Med J* 1990; 300: 1557-8.
48. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Álvarez Dobaño JM, Salgueiro Rodríguez M, Rodríguez Suárez JR. El ronquido y los factores de riesgo vascular. Una encuesta epidemiológica. *Neumosur* 1998; 10: 155-8.
49. Seppälä T, Partinen M, Penttilä A, Aspholm R, Tiainen E, Kaukianen A. Sudden death and sleeping history among Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 23-8.
50. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 4: 1325-6.
51. Palomäki H, Partinen M, Juvela S, Kaste M. Snoring as a risk of sleep-related brain infarction. *Stroke* 1989; 20: 1311-5.
52. Smirne S, Palazzi S, Zucconi M, Chierchia S, Ferini-Strambi L. Habitual snoring as a risk factor for acute vascular disease. *Eur Respir J* 1993; 6: 1357-61.
53. Hoffstein V. Is snoring dangerous to your health? *Sleep* 1996; 19: 506-16.
54. Zamarrón C. El ronquido y las enfermedades vasculares. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 669-71.
55. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 717-20.
56. Lindberg E, Janson C, Svardsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax* 1998; 53: 631-7.
57. Kerr P, Shoenut JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 101: 1539-44.
58. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P, Zucconi M. Snoring: pathophysiology and clinical consequences. *Semin Respir Med* 1988; 9: 577-85.
59. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Rodríguez Suárez JR. Airway disorders and pulmonary function in snorers. A population based-study. *Respir Med* 2000; 94: 835-40.
60. Prazic M. Snoring and presbycusis. *Acta Otolaryngol* 1973; 75: 216-9.
61. Hoffstein V, Haight J, Cole P, Zamel N. Does snoring contribute to presbycusis? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1351-4.
62. Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000; 117: 137-41.
63. Bliwise DL, Nekich JC, Dement WC. Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest* 1991; 99: 600-8.
64. Woodhead CJ, Davies JE, Allen MB. Obstructive sleep apnea in adults presenting with snoring. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 401-5.
65. Stoohs R, Guilleminault C. Snoring during NREM sleep: respiratory timing, esophageal pressure and EEG arousal. *Respir Physiol* 1991; 85: 151-67.
66. Martikainen K, Partinen M, Urponen H, Vuori L, Laippala P, Hasan J. Natural evolution of snoring: a 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 437-42.
67. Lindberg E, Taube A, Janson CH, Gislason T, Svardsudd K, Boman G. A 10 year follow up snoring in men. *Chest* 1998; 114: 1048-55.
68. Honsberg AE, Dodge RR, Cline MG, Quan SF. Incidence and remission of habitual snoring over a 5 to 6 year period. *Chest* 1995; 108: 604-9.
69. Topol HI, Brooks LJ. Follow up of primary snoring in children. *J Pediatr* 2001; 138: 291-3.
70. Kushida CA, Rao S, Guilleminault C, Giraudo S, Hsieh J, Hyde P, et al. Cervical positional

- effects on snoring and apneas. *Sleep Res Online* 1999; 2: 7-10.
71. Petruson B. Snoring can be reduced when the nasal airflow is increased by the nasal dilator novozent. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 462-4.
 72. Pevernagie D, Hammans E, Van Cawenberge P, Pauwels R. External nasal dilation reduces snoring in chronic rhinitis patients: a randomized control trial. *Eur Respir J* 2000; 15: 996-1000.
 73. Loth S, Petruson B, Wiren L, Wilhelmsen L. Evaluation of the quality of life male snorers using de Nottingham health profile. *Acta Otolaryngol* 1998; 118: 723-7.
 74. Shepard JW, Thawley SE. Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Rev Respir Dis* 1990; 141: 1350-5.
 75. Partinen M, Guilleminault C, Quera-Salvá A, Jamieson A. Obstructive sleep apnea and cephalometric roentgenograms. The role of anatomic upper airway abnormalities in the definition of abnormal breathing during sleep. *Chest* 1988; 93: 1119-205.
 76. Quesada JL, Lorente J, Lirola JL, Rojo F, Quesada P. El velo del paladar en la roncopatía crónica. En: *Roncopatía crónica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño*. Quesada P, Perelló E, Lorente J, eds. Madrid: Editorial Garsi. 1998. p. 37-43.
 77. Eliaschar I, Lavie P, Halperin E et al. Sleep apneic episodes as indications for adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol* 1980; 06: 492-6.
 78. Grundfast KM, Whittich DJ. Adenotonsillar hypertrophy and upper airway obstruction in evolutionary perspective. *Laryngoscope* 1982; 92: 650-6.
 79. Kravath RE, Pollak CP, Borowiecki B. Hypoventilation during sleep in children who have lymphoid airway obstruction treated by nasopharyngeal tube and T and A. *Pediatrics* 1977; 59: 865-71.
 80. Rui L, Ferronato A, Menaldo G. Influenza delle stenosi nasali e dell'ipertrofia tonsillare sulla roncopatia. Risultati della chirurgia funzionale. *Acta Phoniatri Latina* 1989; 11: 316-8.
 81. Ikematsu T. Study of snoring, fourth report of therapy in Japan. *J Otorhinolaryngol* 1964; 64: 434-5.
 82. Quesada P, Pedro-Botet J, Fuentes E, Perelló E. Resección parcial del paladar blando como tratamiento del síndrome de hipersomnia y respiración periódica de los obesos. *ORL Dips* 1977; 5: 81-8.
 83. Quesada P, Perelló E, Pedro-Botet J, Roca A. Traitement chirurgical du syndrome de Pickwick. 75 Congrès de la Société d'ORL et de Pathologie Cervico-faciale. *Compt Rend Scéan* 1978; 359-99.
 84. Pedro-Botet J, Roca A, Quesada P, Perelló E, Sagalés MT, Vaqué J. Eficacia de la resección parcial velopalatina en el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Experiencia de 57 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 249-52.
 85. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloveres P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20: 1511-8.
 86. 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.
 87. Powell NB, Riley RW, Robert J, et al. Radiofrequency volumetric reduction of the tongue. A porcine pilot study for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1997; 111: 1348-55.
 88. Cañizo A, Dicenta M. Tratamiento de la roncopatía cónica con láser CO₂. En: *Roncopatía crónica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño*. Quesada P, Perelló E, Lorente J, eds. Madrid: Editorial Garsi 199. p. 258-66.
 89. Krespi Y. Laser-assisted uvulopalatoplasty for snoring. *Op Tech Otolaryngol* 1994; 5: 228-30.
 90. Thorpy M, Chesson A, Derderian S, Kader G, Millman R, Potolicchio S, et al. Practice parameters for the use of laser-assisted uvulopalatoplasty. *Sleep* 2001; 24: 599-619.
 91. Kamami Y. Láser CO₂ for snoring. Preliminary result. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1990; 44: 451-5.
 92. Blassin R. Traitement du ronflement par cintrage du voile au laser. *J Fr ORL* 1993; 42: 129-32.
 93. Stradling JR, Negus TW, Smith D, et al. Mandibular advancement devices for the control of snoring. *Eur Respir J* 1998; 11: 447-50.
 94. American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995; 18: 511-3.

95. Fritsch KM, Iseli A, Russi EW, Block KE. Side effects of mandibular advancement devices for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 813-8.
96. Powell NB, Riley RW, Troel RI. Radiofrequency volumetric reduction of tongue. A porcine pilot study for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1997; 111: 1348-55.
97. Cartwright R, Venkatesan TK, Caldarelli D, Diaz F. Treatments for snoring: a comparison of somnoplasty and an oral appliance. *Laryngoscope* 2000; 110: 680-3.
98. Boudewyns A, Van de Heyning P. Temperature controlled radiofrequency tissue volumen reduction of the soft palate (somnoplasty) in the treatment of habitual snoring: results of a European multicenter trial. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 981-5.

LA VÍA AÉREA SUPERIOR DURANTE EL SUEÑO: FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

P. de Lucas Ramos, J.M. Rodríguez González-Moro, J. de Miguel Díez

En este capítulo se describen la anatomía y la fisiología de la vía aérea superior (VAS) normal en vigilia, así como los cambios que pueden producirse en dicha vía durante el sueño. Se revisan tanto las modificaciones que pueden observarse en condiciones normales como las que favorecen y dan lugar a un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Las alteraciones de la VAS que pueden afectar a su calibre y favorecer la aparición de un SAOS son complejas y no se conocen adecuadamente. Se considera que pueden estar implicados tanto factores relacionados con las estructuras anatómicas, como otros de tipo funcional o neuromuscular, normalmente relacionados con el mantenimiento de la permeabilidad de la VAS. Se analiza el papel que en la oclusión de la VAS pueden desempeñar mecanismos como la obstrucción nasal, la disminución del volumen pulmonar, los cambios en la presión de colapso, las alteraciones en los arcos reflejos de la VAS, la distensibilidad de la faringe y las anomalías en el esqueleto y en los tejidos blandos que conforman la VAS. Por último, se dedica especial atención al desequilibrio entre la función de los músculos dilatadores, encargados de mantener la permeabilidad de la VAS, y los músculos inspiratorios del tórax (diafragma). La importancia de cada uno de estos factores o mecanismos varía de un individuo a otro. Sin embargo, ninguno de ellos parece capaz de causar un SAOS por sí mismo, lo que ha hecho que surjan numerosas teorías que intentan explicar, de forma integradora, la fisiopatología del SAOS. En todo caso, es probable que, en el futuro, el desarrollo de nuevas formas terapéuticas deba tener en cuenta estos

hechos, para adaptar cada tratamiento a cada enfermo en particular.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño (SAOS) se caracteriza por la existencia de episodios repetitivos de colapso de la vía aérea superior (VAS), que ocurren durante el sueño y que ocasionan una interrupción del flujo aéreo parcial (hipopneas) o total (apneas)⁽¹⁾. Las causas de este colapso no son del todo conocidas, aunque probablemente son múltiples y podrían no ser las mismas en todos los individuos⁽²⁻⁵⁾. Este capítulo está dedicado al estudio en profundidad de la importancia que tiene la VAS en la génesis del SAOS. Para ello se ha estructurado en dos partes. En primer lugar, se realiza una revisión de la anatomía de la vía aérea (fundamentalmente de la VAS) y se estudian los cambios fisiológicos que ésta experimenta durante el sueño en condiciones normales. Una vez conocidos estos aspectos anatomofisiológicos, en la segunda parte se analizan cuáles son los factores que pueden influir en su colapso y los mecanismos implicados en la producción y terminación de las apneas e hipopneas, eventos respiratorios que caracterizan al SAOS.

La VAS es una región anatómica que está implicada en tres acciones fisiológicas fundamentales: la ventilación, la deglución y la fonación. Para la realización de estas funciones está formada tanto por estructuras rígidas como por otras flexibles, reguladas por un sofisticado sistema sensorial y neuromuscular que hace posible que, durante la ventilación, la VAS permanezca abierta, mientras que para la deglución y la fonación se estreche y se cie-

re. La integración de estas funciones en una misma región anatómica resulta, por tanto, muy complicada, por lo que no debe sorprender que puedan ocurrir alteraciones periódicas en el funcionamiento de algunas de ellas, en especial de la ventilación, que es la que más interesa en lo que concierne a este trabajo^(6,7). Durante el sueño, la ventilación continúa produciéndose mientras que, lógicamente, se asiste al cese de la fonación y de la deglución. En los individuos normales, durante la vigilia,

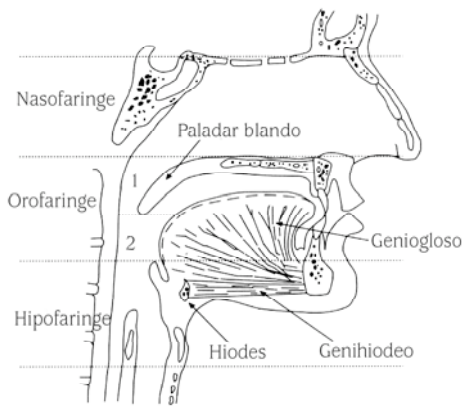


FIGURA 1. Anatomía de la vía aérea superior en un corte sagital. Obsérvense el área retropalatina (zona 1) y el área retrolingual (zona 2), lugares en los que tiene lugar el colapso de la vía aérea superior. Modificada de Deegan y McNicholas⁽¹⁾.

la resistencia al paso del aire a través de la VAS es baja, pero durante el sueño normal esta resistencia se incrementa de forma fisiológica, aunque de manera muy variable de unos individuos a otros. En circunstancias patológicas, el aumento de la resistencia puede llegar a inducir el colapso de la VAS y, como consecuencia, puede producirse el cese parcial o completo de la ventilación⁽⁸⁻¹⁰⁾.

ANATOMÍA DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Con el objetivo de facilitar el estudio de la VAS debe imaginarse un corte sagital de la misma (Figs. 1 y 2). Con esta visión puede dividirse la VAS en tres regiones: a) nasofaringe, que va desde los cornetes nasales hasta el paladar duro; b) orofaringe, que puede a su vez subdividirse en una región retropalatina (que va desde el paladar duro hasta la región más caudal del paladar blando y se llama también velofaringe) y otra retrolingual (que va desde la porción caudal del paladar blando hasta la base de la epiglotis); y c) hipofaringe, que se extiende desde la base de la lengua hasta la laringe. Como luego se señala, en la mayoría de los pacientes con un SAOS, el cierre de la VAS durante el sueño que ocasiona la apnea se produce en las regiones retropalatina y retrolingual, lo que origina el colapso velofaríngeo y orofaríngeo, respectivamente (más frecuente

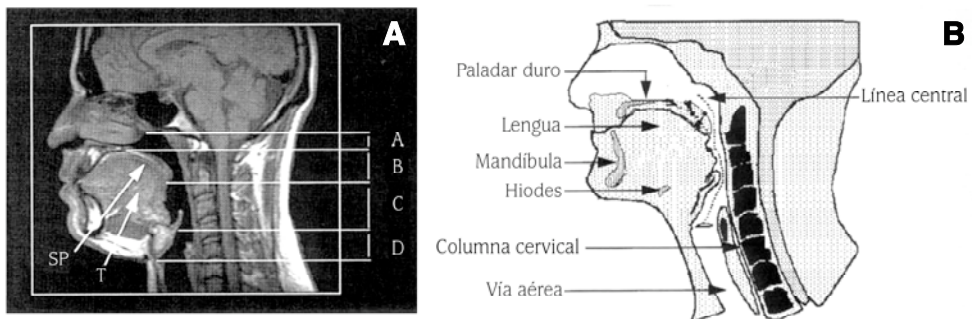


FIGURA 2. La figura 2A (izquierda) corresponde a una resonancia magnética que muestra un corte sagital de la vía aérea superior de un individuo sano, con las regiones que la conforman: A o nasofaringe, B o zona retropalatina, C o zona retrolingual, D o hipofaringe, SP o paladar blando y T o lengua. La figura 2B (derecha) muestra un esquema de las estructuras más importantes al respecto, de acuerdo con la imagen de la figura 2A. Modificada de Badr⁽⁹⁾.

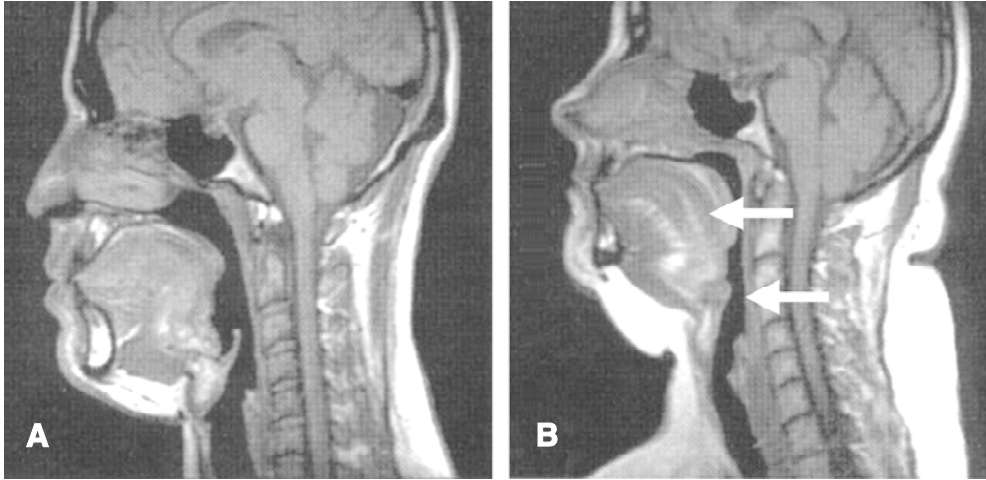


FIGURA 3. Resonancia magnética de la vía aérea superior en un corte sagital. En la figura 3A se muestra el aspecto de un individuo normal. En la figura 3B se muestra la imagen correspondiente a un enfermo con un síndrome de apnea obstructiva del sueño. Obsérvese cómo en este último el paladar blando y la lengua son mayores y, por el contrario, el área faríngea es menor (flechas). Modificada de Badr⁽⁹⁾.

el primero, aunque ambos suelen coexistir) (Figs. 1 y 3)^(6,11-13). A continuación se describe en detalle la región de la orofaringe, ya que es la más importante para poder conocer la fisiopatología del SAOS⁽⁶⁾.

Las paredes anterior, posterior y lateral de la orofaringe están formadas por las siguientes estructuras: en la pared anterior se encuentra el paladar blando, la lengua y las amígdalas linguales; en la pared posterior están los músculos constrictores superiores, medios e inferiores, que se extienden también hacia la porción lateral; y, por último, en la porción lateral se localiza, además, el tejido que está entre el borde lateral de la vía aérea y el borde medial de la almohadilla grasa parafaríngea en la región retropalatina. En la región retrolingual, las paredes laterales están constituidas por el tejido situado entre el borde lateral de la vía aérea y la mandíbula. En las paredes laterales, junto con las amígdalas palatinas, se sitúa una serie de músculos: el hipogloso, el estilogloso, el estilogloso, el estilogloso, el estilogloso, el estilogloso, el palatogloso, el palatofaríngeo y el constrictor faríngeo. La misión de estos músculos, todos constricto-

res, es la de facilitar el cierre de la glotis, permitir la tos y contribuir al estrechamiento espiratorio de la VAS. No desempeñan ninguna función importante en la ventilación normal que ocurre durante el sueño. Por último, quedan por describir los músculos dilatadores, que son el tensor del paladar, el geniohioideo, el esternohioideo y, sobre todo, el geniogloso, que es el más importante⁽¹⁵⁾. Estos músculos, como se indica más adelante, desempeñan una misión fundamental, ya que pueden modificar el tamaño y la configuración de la faringe, por lo que son los responsables de mantener la permeabilidad de la luz y el flujo aéreo^(14,15).

FISIOLOGÍA DE LA VÍA AÉREA NORMAL DURANTE EL SUEÑO

Se revisan sucesivamente, desde fuera hacia adentro, la nariz y la faringe, con un breve comentario final relativo a la vía aérea inferior y al pulmón.

Nariz

En los individuos normales la nariz es la principal vía a través de la cual se realiza la

ventilación durante la vigilia, aunque también cobra mucha importancia durante el sueño. La respiración nocturna se efectúa habitualmente por la nariz, ya que la situación de relación de la mandíbula, en la posición de supino, tiende a cerrar la boca⁽¹⁶⁾. La resistencia suele ser baja en una de las dos fosas nasales y elevada en la otra, por lo que, debido a la situación paralela de ambas cavidades, la resistencia nasal total no aumenta excesivamente aunque se produzca la obstrucción de una de las dos fosas. Por el contrario, cuando existe congestión u obstrucción nasal bilateral, sí se produce un importante aumento de las resistencias, con el consiguiente deterioro de la ventilación nasal⁽⁴⁾. En esta situación y puesto que la boca habitualmente permanece cerrada durante el sueño, la ventilación normal puede no recuperarse hasta que se produzca un microdespertar (*arousal*) que facilite su apertura. Lung⁽¹⁷⁾ también describió la existencia de determinados reflejos pulmonares que pueden modificar el calibre nasal. Todos estos hallazgos ponen de manifiesto que la nariz participa de forma activa en el control de la ventilación.

Faringe

En vigilia, el tono de los músculos dilatadores, sobre todo del geniogloso, es suficiente para mantener la permeabilidad de la luz faríngea y asegurar que el flujo aéreo sea correcto. Durante el sueño normal se produce una modificación de la actividad muscular, ya que disminuye la actividad tónica y fásica de los músculos dilatadores de la VAS, sin que apenas se altere la actividad del diafragma^(2,14,17). Esta situación lleva a que se generen presiones negativas similares a las de la vigilia, a las que deben oponerse unos músculos dilatadores de la faringe hipotónicos, produciéndose por ello un aumento importante de las resistencias faríngeas^(14,18). Este estrechamiento de la VAS no tiene lugar en toda la faringe, sino que se limita a segmentos específicos de la misma. En las personas normales, el estrechamiento ocurre de forma exclu-

siva a nivel retropalatalino o en la porción de la faringe posterior a la lengua (en la zona retrolingual o en la hipofaringe) y no suele tener traducción clínica⁽²⁾. Cuando la oclusión es mayor aparece el ronquido⁽¹⁹⁾ y, finalmente, conforme la oclusión va progresando aparecen las hipopneas y las apneas (Figs. 1 y 3). Como puede apreciarse, en los pacientes con un SAOS el colapso de la VAS tiene lugar en los mismos lugares que en los individuos normales, si bien variando su intensidad. Aunque estos cambios pueden producirse con cualquier postura adoptada durante el sueño, son más marcados en la posición de decúbito supino, la más habitual.

El aumento de las resistencias faríngeas también es responsable, en parte, de la disminución del volumen corriente y de la ventilación minuto que tiene lugar durante el sueño. Se ha podido demostrar que el descenso de la ventilación durante la fase del sueño no asociada a movimientos oculares rápidos (NREM) no se debe a una disminución de la actividad de los músculos respiratorios, ya que incluso existen trabajos que ponen de relieve un aumento del trabajo respiratorio con activación del diafragma y, sobre todo, de los músculos de la pared torácica (intercostales). En la fase REM (movimientos oculares rápidos) del sueño tiene lugar un cambio en este patrón, ya que la actividad del diafragma aumenta mientras que desciende la actividad de los músculos intercostales, manteniéndose así el volumen corriente. Sin embargo, la falta de una compensación completa de la carga resistiva y la relativa hipercapnia que se desarrolla durante el sueño puede contribuir a que disminuya el volumen corriente. La VAS tiende a abrirse durante el sueño por la hipoxia y la hipercapnia, estímulos que activan los músculos inspiratorios (dilatadores) (Fig. 4). Con altos niveles de estímulo químico, pueden desencadenarse *arousals*, en los cuales se produce una activación completa de los músculos inspiratorios, lo que lleva a una mayor dilatación de la VAS. Tiende así a compensarse la hipoxemia y la hipercapnia⁽²⁰⁾.

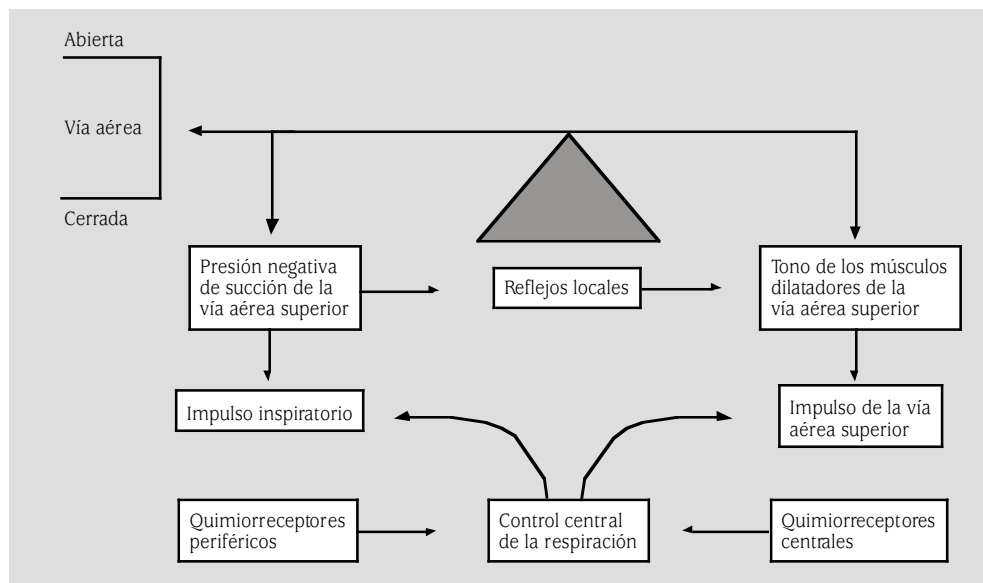


FIGURA 4. Balance de fuerzas implicado en la permeabilidad de la vía aérea superior.

Vía aérea inferior y pulmón

Las resistencias de la laringe, del árbol traqueobronquial y del pulmón, así como la distensibilidad dinámica, no cambian durante el sueño. Aunque no existen demasiados estudios que analicen el pulmón normal durante el sueño, se sabe que éste produce alteraciones en la relación entre la ventilación y la perfusión, como consecuencia del decúbito que suele adoptarse. En esta posición existe una tendencia a que la distribución del aire y del flujo sanguíneo en las bases sea menos uniforme que en bipedestación⁽⁴⁾. En condiciones normales, estos cambios apenas se traducen en el intercambio pulmonar de gases, pero pueden tener relevancia en los individuos obesos. En la obesidad son frecuentes las atelectasias basales y la disminución de los volúmenes pulmonares. La alteración de la relación entre la ventilación y la perfusión en las bases, agravada por las atelectasias y por los menores volúmenes pulmonares que presentan estos enfermos, contribuye a rápidas y graves desaturaciones de oxígeno cuando se producen períodos apnéicos^(21,22).

Los volúmenes pulmonares disminuyen sólo de forma muy leve durante el sueño en

los individuos sanos no obesos. El mecanismo responsable del mantenimiento de estos volúmenes durante la vigilia se relaciona con la actividad continuada de los músculos inspiratorios del tórax (accesorios de la respiración) y del diafragma. La disminución de los volúmenes pulmonares durante el sueño que puede aparecer en las personas sanas y en los enfermos con un SAOS o con otros trastornos como, por ejemplo, el asma, puede contribuir al estrechamiento de la VAS a través de mecanismos mecánicos o reflejos, como se describe más adelante.

Hasta aquí se ha referido cuál es el comportamiento de la VAS normal. La exageración de los cambios que normalmente suceden en la VAS durante el sueño, por ejemplo, el aumento de la resistencia al flujo aéreo, puede llevar a la aparición de fenómenos respiratorios obstructivos. El conocimiento del funcionamiento nocturno de la VAS es, por tanto, de gran importancia. En efecto, es posible que la fisiopatología del SAOS sea simplemente una exageración de las alteraciones respiratorias que ocurren durante el sueño normal.

FISIOPATOLOGÍA DEL COLAPSO DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR DURANTE EL SUEÑO

Diversas alteraciones patológicas pueden contribuir al cierre de la VAS durante el sueño. En la tabla 1 se recogen los mecanismos que pueden estar implicados en la fisiopatología del colapso de la VAS que se produce en los enfermos con un SAOS. Estos mecanismos son, básicamente, de tipo mecánico (anatómico) o funcional (control de la respiración y arcos reflejos).

Permeabilidad de la vía aérea

Los fenómenos obstructivos pueden producirse por la existencia de una obstrucción nasal, aunque el mecanismo no está totalmente aclarado⁽²³⁾. Los receptores de presión o de flujo que existen en las fosas nasales parecen ser importantes a la hora de mantener la respiración normal durante el sueño. El estímulo de estos receptores incrementaría la actividad de los músculos faríngeos, al objeto de compensar la tendencia a su estrechamiento. Sin embargo, a pesar de esta hiperactivación de los músculos dilatadores las apneas aparecen durante la obstrucción nasal, lo que demuestra que no ocurren por disminución del impulso ventilatorio hacia los músculos dilatadores⁽⁴⁾. Estos hallazgos sugieren que la obstrucción nasal fuerza al individuo a respirar por la boca, normalmente cerrada durante el sueño. La respiración bucal estrecha la faringe por el desplazamiento hacia atrás de las estructuras suprahioideas, lo que dificulta el paso del aire. Los mecanismos compensatorios que abren la boca durante el sueño parecen ser incompletos, lo que obliga a la producción de *arousals* periódicos, que posibilitan una mayor apertura y restauran la ventilación⁽¹⁶⁾.

Volúmenes pulmonares

Cuando el volumen del pulmón disminuye desde la capacidad pulmonar total al volumen residual se produce una reducción del área transversal de la faringe y un aumento

TABLA 1. Factores implicados en la fisiología de la vía aérea superior

Permeabilidad de la vía aérea
Volúmenes pulmonares
Control respiratorio y músculos respiratorios
Balance entre los músculos dilatadores/inspiratorios
Tiempo de activación de los músculos de la vía aérea
Presión de colapso
Reflejos y calibre de la vía aérea
Flujo aéreo y presión
Árbol respiratorio inferior
Factores cardiovasculares
Distensibilidad
Anatomía torácica
Esqueleto óseo y cartilaginoso
Tejido blandos

de la resistencia al flujo de la VAS. Hoffstein et al.⁽²⁴⁾ demostraron que este fenómeno es más intenso en los pacientes con un SAOS que en los individuos normales. El mecanismo responsable parece estar relacionado con los cambios en el desplazamiento que, durante el ciclo respiratorio, se originan en la tráquea y en las partes blandas ventrolaterales del cuello. Durante la inspiración, cuando aumenta el volumen pulmonar, se produce un movimiento caudal de estas estructuras, mientras que, por el contrario, el desplazamiento es hacia arriba cuando disminuye dicho volumen. En animales y en cadáveres se ha comprobado que el movimiento caudal disminuye la resistencia al flujo de la VAS, mientras que el desplazamiento craneal de la tráquea, que ocurre cuando los volúmenes pulmonares disminuyen, ocasiona una reducción del calibre de la VAS y, como consecuencia, un aumento de su resistencia al flujo. El descenso en los volú-

menes pulmonares que se produce durante el sueño, sobre todo en las personas obesas, puede condicionar la reducción del calibre de la faringe, predisponiéndola al colapso y a la aparición de apneas⁽⁵⁻⁷⁾.

Control de la respiración y de los músculos de la vía aérea superior

El flujo inspiratorio se produce por la contracción del diafragma que, al originar una presión negativa en las vías aéreas, succiona el aire del exterior. Esta presión negativa tiende a atraer las paredes de la VAS hacia el centro de su luz y, por tanto, a colapsarla. Para evitarlo, las vías aéreas de conducción tienen, en toda su longitud, un esqueleto rígido (óseo en la nariz y cartilaginoso en el árbol traqueo-bronquial), salvo en la faringe, que carece de este soporte. Los músculos regionales son, en consecuencia, los encargados de estabilizar sus paredes⁽¹⁵⁾. Esta circunstancia hace que sea fundamental el que exista un adecuado balance en la contracción de los músculos dilatadores de la VAS y la de los inspiratorios. Obviamente, es imprescindible que el momento en el que se produce la activación de la musculatura dilatadora sea también el adecuado para lograr la estabilización antes señalada^(11,25).

Balance de fuerzas entre los músculos de la vía aérea superior (dilatadores) y los músculos torácicos (inspiratorios)

Como se ha referido al analizar la fisiología de la faringe, cuando se produce la contracción de los músculos inspiratorios (fundamentalmente la del diafragma), la presión negativa que se genera tiende a provocar la oclusión de la VAS. Esto hace que sea de gran importancia que, de forma casi simultánea, tenga lugar la activación de los músculos dilatadores de la VAS, sobre todo la del geniogloso, para hacer posible que se mantenga la permeabilidad de la vía aérea^(2-5,18) (Fig. 4). Si por alguna razón esta activación no es la adecuada, se origina un desequilibrio de fuerzas entre el diafragma y los músculos dilatadores, cuya consecuencia es el colapso de la VAS. Estudios

realizados en animales anestesiados y en animales y en individuos dormidos han demostrado que cuando el impulso inspiratorio está disminuido, la actividad del nervio hipogloso y de los músculos de la VAS es menor que la actividad del frénico y del diafragma, lo que favorece el colapso de dicha vía^(2-4,26). Por el contrario, cuando este impulso aumenta, la actividad de las neuronas motoras de la VAS se incrementa más que la de las motoneuronas del frénico y la VAS se dilata. Es decir, la relación existente entre las fuerzas generadas por la VAS y la debida a la bomba torácica es curvilínea. Las situaciones que producen oscilaciones entre los niveles altos y bajos del impulso ventilatorio ocasionan un desequilibrio en las fuerzas dilatadoras y constrictoras, lo que contribuye al colapso de la VAS⁽²⁷⁾.

Por su importancia, conviene recordar la secuencia de acontecimientos que aparecen en el período de transición entre la vigilia y el sueño. Cuando se inicia el sueño, se produce una hipocapnia relativa, que se asocia a un impulso ventilatorio ligeramente menor que el que existe durante la vigilia. Esto puede ocasionar apneas centrales o una disminución de la actividad de las neuronas motoras de la VAS, con el consiguiente aumento local de la resistencia al flujo aéreo. El aumento del anhídrido carbónico (CO₂) se acompaña de un incremento del esfuerzo respiratorio, en presencia de una elevación de la resistencia de la VAS, lo que lleva a la hipoventilación, la hipoxemia y la hipercapnia, y puede llegar a producir un *arousal*. En este momento surge una hiperpnea, con activación completa de los músculos dilatadores de la VAS y recuperación de la permeabilidad de la misma. La respiración hiperpneica de nuevo ocasiona una hipocapnia, que a su vez puede llevar a la aparición de apneas centrales y a que todo el ciclo se repita nuevamente^(2-4,7,8). Por esta razón, las situaciones que se acompañan de un impulso respiratorio oscilante y de fluctuaciones en el calibre de la VAS y en la ventilación pueden facilitar la aparición de apneas obstructivas recurrentes.

Activación en el tiempo de los músculos de la vía aérea superior

El momento en el que tiene lugar la activación de los músculos de la VAS y la de los torácicos también puede afectar al calibre de la VAS. Tanto en los animales como en los seres humanos la actividad inspiratoria de las motoneuronas que inervan los músculos dilatadores de la VAS comienza antes que la del nervio frénico y de los músculos torácicos. En los enfermos con un SAOS se ha demostrado que el momento en el que tiene lugar esta activación se correlaciona con los cambios de resistencia que se producen en la VAS. Después de la apnea, la resistencia es baja y la activación de los músculos de la VAS precede a la de los músculos del tórax. Antes de la apnea, la resistencia aumenta de forma progresiva y el tiempo entre la activación de los músculos dilatadores de la VAS y la de los músculos inspiratorios del tórax se reduce. Durante una apnea obstructiva la actividad de los músculos de la VAS se continúa con la de los músculos torácicos. De forma simultánea, cuando finaliza la apnea, la actividad inspiratoria de los músculos de la VAS no sólo se incrementa en amplitud respecto a la de los músculos torácicos, sino también la precede en el tiempo^(28,29).

Presión de colapso de la vía aérea superior

Algunos autores han comparado lo que ocurre durante el sueño en la vía respiratoria con el denominado “resistor de Starling”, que está formado por dos tubos rígidos unidos por una porción colapsable intermedia (Fig. 5). La parte no rígida se correspondería con la zona orofaríngea (base de la lengua y paredes musculares) y la resistencia en la parte superior y la presión de colapso en la faringe determinarían el pico de flujo en este segmento, limitante del flujo en la VAS⁽⁵⁾. Durante la vigilia, el tono muscular equilibra las presiones, mientras que durante el sueño, al disminuir el tono muscular aumenta la flaccidez y la faringe se convierte en un segmento colapsable. La contracción enérgica de los

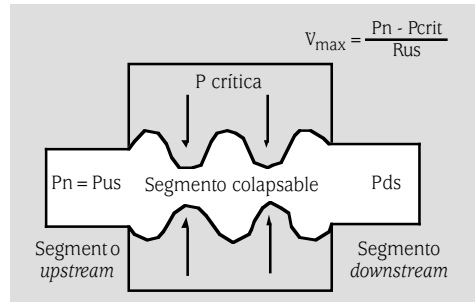


FIGURA 5. Modelo del resistor de Starling. El flujo máximo (V_{\max}) depende de la presión nasal (P_n) y de la presión crítica (P_{crit}) o presión alrededor del tubo y de la resistencia al flujo (R_{us}). Abreviaturas: P_{us} presión en el segmento anterógrado; P_{ds} presión en el segmento retrógrado producida por el diafragma. Tomada de Durán Cantolla et al⁽⁵⁾.

músculos inspiratorios (diafragma) genera una presión negativa (subatmosférica) intratorácica, que se transmite por toda la VAS, tendiendo a producir su colapso. Una presión de colapso muy elevada, originada por una resistencia alta en la VAS, o un incremento en la presión necesaria para conducir el aire por una faringe excesivamente hipotónica, puede contribuir al cierre de la misma durante el sueño, produciéndose así un cese ventilatorio total (apnea) o parcial (hipopnea). Se ha visto que en los enfermos con un SAOS la presión necesaria para ocasionar el colapso de la VAS es muy inferior a la que se requiere en los individuos sanos⁽¹⁸⁾.

Arcos reflejos y calibre de la vía aérea superior

Los reflejos que se originan en la vía aérea laríngea y supralaríngea o en el pulmón y en el sistema cardiovascular pueden actuar sobre los músculos respiratorios, alterando el calibre de la VAS. Sin embargo, el verdadero papel que estos reflejos pueden tener en la fisiopatología del SAOS no es bien conocido, aunque parece marginal^(2,4). Es posible que el edema y la inflamación de la mucosa faríngea, que ocurren como consecuencia del ronquido y del SAOS, puedan alterar los receptores de los

mencionados reflejos y hacer que éstos funcionen de forma anómala.

Reflejos de flujo y presión en la vía aérea superior

A nivel nasal y faríngeo se han descrito reflejos que afectan al calibre de la VAS^(1,50,51). La oclusión de una fosa nasal aumenta el flujo e incrementa la presión nasal al estimularse la actividad inspiratoria de los músculos que dilatan la VAS. La importancia de estos reflejos queda demostrada por el hecho de que la anestesia local de esta zona puede provocar la aparición de episodios obstructivos en personas sanas, así como aumentar la frecuencia de las apneas en los enfermos con un SAOS. Estos reflejos también pueden actuar sobre los músculos torácicos, de forma que su estímulo, ante un descenso del flujo en la VAS, puede disminuir su contracción y, por tanto, reducir la presión de colapso.

Reflejos del árbol respiratorio inferior

No están claros los efectos sobre la VAS de los reflejos que se localizan en el tracto respiratorio inferior. Así, mientras que hay autores que señalan que un aumento del volumen pulmonar disminuye la resistencia nasal, al activarse un reflejo vagal, otros no encuentran ningún efecto significativo a este respecto⁽²⁻⁴⁾. En el sueño NREM la resistencia del sistema respiratorio disminuye con la insuflación pasiva del pulmón.

Reflejos cardiovasculares

Diversos reflejos originados en el sistema cardiovascular pueden afectar al calibre de la VAS, aunque su importancia en la génesis del SAOS no parece ser muy relevante. Así, por ejemplo, se ha visto que cambios en la presión arterial afectan más a la actividad del nervio hipogloso que a la del recurrente o del frénico. Zwillich et al.⁽⁵²⁾ hacen referencia a que varios reflejos cardiovasculares pueden modificar la permeabilidad de la VAS e influir así en el SAOS.

Distensibilidad de la vía aérea superior

Cuando las paredes de la faringe son más distensibles de lo habitual puede ocurrir que durante la inspiración, cuando la presión faríngea disminuye (se hace más negativa), se favorezca el colapso de la VAS. Diversos estudios realizados en enfermos afectados de un SAOS sugieren que la VAS es muy distensible cerca del punto en el que se alcanza la presión de colapso, pero menos distensible por encima de este punto. En este sentido, se ha referido el establecimiento de fuerzas de tensión superficial entre la mucosa de las paredes faríngeas opuestas⁽⁵³⁾ y el incremento de la perfusión regional durante el sueño, lo que puede reducir la distensibilidad de la VAS⁽⁵⁴⁾.

Alteraciones anatómicas

Cualquier alteración anatómica que reduzca el calibre de la luz faríngea favorece su colapso. En ocasiones, estas alteraciones son evidentes durante la exploración física del paciente (malformaciones óseas, como la micrognatia, o de las partes blandas, como la macroglosia, el síndrome de Down o la hipertrofia amigdalara)^(2,35,36). Sin embargo, estos casos son poco frecuentes y la mayoría de los enfermos con un SAOS no presentan malformación estructural alguna obvia, aunque quizás sí trastornos sutiles más difíciles de identificar en la práctica clínica⁽⁵⁷⁾.

Alteraciones óseas

Como ya se ha señalado, las partes blandas que conforman la VAS se encuentran rodeadas de un esqueleto óseo (rígido), del que forman parte la columna cervical, la base del cráneo, la arcada dentaria y la mandíbula (Figs. 1-3). Si el tamaño de este esqueleto está reducido o presenta anomalías y, por otro lado, se mantiene el volumen de las partes blandas, por lógica se produce la compresión y estrechez de la luz de la VAS. Así, por ejemplo, existen estudios radiológicos que encuentran que en los pacientes con un SAOS, pero sin micrognatia evidente, a veces existen alteraciones, como una arcada mandibular más pequeña o

un desplazamiento posterior más marcado que el que puede observarse en los individuos sanos⁽³⁵⁾. Por tanto, el área comprendida dentro de la mandíbula es menor, por lo que las partes blandas que contiene se desplazan hacia atrás y limitan el diámetro anteroposterior de la luz faríngea. También se ha visto que puede existir un desplazamiento inferior del hueso hioides, lo que puede condicionar una retrognatía, una recolocación de la base de la lengua en la hipofaringe o una estrechez de la faringe. Este descenso del hioides podría deberse al acúmulo de grasa en el cuello, aunque la causa y los efectos reales de esta alteración del hioides no están totalmente aclarados^(4,14).

Alteraciones de los tejidos blandos

En concordancia con lo señalado en el apartado anterior, aunque a la inversa, el aumento de los tejidos blandos faríngeos, al no poder desbordar el esqueleto rígido en el que se encuentran colocados, lleva a una disminución de la luz de la VAS. Los hallazgos más frecuentemente encontrados en los enfermos con un SAOS son los siguientes: úvula larga y flácida, paladar blando alargado, lengua grande localizada más hacia atrás de lo habitual, etc. Especial importancia reviste la distribución de la grasa corporal, ya que la obesidad es el trastorno metabólico más frecuentemente ligado al SAOS. Sin embargo, el compromiso funcional de la VAS depende más de la forma en que se distribuye esta grasa que del índice de masa corporal⁽³⁸⁾. Estudios realizados con resonancia magnética demuestran que en el SAOS el tejido graso adyacente a las paredes anterior y lateral de la faringe está aumentado, en comparación con lo observado en los individuos obesos sanos, lo que compromete los diámetros anterolateral y transversal de su luz^(36,39) y contribuye a aumentar la resistencia al flujo en la VAS (Fig. 3)⁽⁴⁰⁾.

Disposición anatómica de la luz faríngea

Aunque el área transversal de la luz faríngea es similar en los sujetos sanos y en los

enfermos con un SAOS⁽⁴¹⁾, sí se han objetivado diferencias en cuanto a su forma (más elíptica) y a su disposición espacial. En efecto, su eje mayor es coronal en los individuos sanos y sagital en los pacientes con un SAOS⁽⁴²⁾. Estos cambios tienen importancia, ya que los músculos dilatadores de la VAS se insertan en la pared anterior de la faringe y actúan sobre el eje anteroposterior, por lo que su contracción incrementa de forma mucho más eficaz el área faríngea en las personas normales que en los enfermos con un SAOS, en los que predomina el eje anteroposterior⁽¹⁸⁾.

TEORÍAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR EN EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

En la actualidad se conocen bien los acontecimientos que tienen lugar en el SAOS, pero las causas que llevan a él siguen sin estar totalmente clarificadas. Responder a la pregunta ¿por qué estos enfermos sufren una obstrucción de la VAS durante el sueño? sigue constituyendo el reto frente al que se encuentran los expertos en esta materia. Existe evidencia de que diversos factores pueden contribuir al SAOS y, lo que resulta más importante, cada uno de ellos puede ser el predominante en determinados pacientes. En otras palabras, mientras que en unos enfermos el SAOS puede ser el resultado de anomalías estructurales, en otros es por entero consecuencia de alteraciones neuromusculares o de trastornos en el control de la ventilación⁽⁴³⁾.

A continuación se integran todos los datos que se han expuesto detalladamente en los apartados anteriores, para conocer mejor como se produce la oclusión de la VAS que constituye el hecho central en la fisiopatología del SAOS. La teoría clásica del “balance de fuerzas”, promovida por Remmers et al.⁽²⁸⁾ en 1978, simplificaba la situación, ya que defendía que la causa de la obstrucción estaría en la presión inspiratoria negativa que aparece en la faringe por la contracción diafragmática. Durante el sueño, los músculos dilatado-

res faríngeos, que evitan el cierre de la VAS durante la vigilia, disminuyen su actividad, mientras que el diafragma permanece activo.

Más recientemente, se ha destacado que el papel desempeñado por los músculos dilatadores en la génesis de las apneas puede ser de gran importancia. Así, una teoría reciente postula que estos músculos aumentan su actividad tónica y fásica en la vigilia en los individuos con apneas, en relación con lo que sucede en los sujetos control, lo que sería el resultado de una “hipercompensación neuromuscular” de una faringe susceptible al colapso⁽¹⁸⁾. Durante el sueño se produciría un cese de esta compensación y se originaría el colapso faríngeo (“teoría de la hipercompensación”)^(44,45). Por otro lado, una sofisticación de esta teoría propone que los músculos dilatadores se encontrarían crónicamente activados durante la vigilia en los pacientes con un SAOS, lo que provocaría una hipertrofia muscular y una sustitución de las fibras musculares tipo I (resistentes al esfuerzo, pero “poco explosivas”) por las de tipo II, de características opuestas, al objeto de generar más fuerza (“teoría de los cambios adaptativos”)⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Estos cambios, de carácter adaptativo, tendrían a largo plazo efectos secundarios indeseables, esencialmente dos: a) la hipertrofia muscular ocuparía más espacio y comprometería aún más la luz faríngea; y b) la mayor fuerza generada por las fibras tipo II y su hiperactividad mantenida acabaría por dañarlas, lo que llevaría a su sustitución por tejido fibroso que, además de ocupar espacio, ocasionaría una disminución de la eficiencia de estos músculos dilatadores y favorecería la tendencia al colapso⁽¹⁸⁾.

Un estudio reciente de Carrera et al.⁽⁴⁹⁾ corrobora estos hallazgos, al demostrar tres hechos principales: a) la fatigabilidad *in vitro* del músculo geniogloso está aumentada en los enfermos con un SAOS; b) este hecho se debe a la existencia de una mayor proporción de fibras tipo II, más potentes pero menos resistentes que las de tipo I; y c) la estructura y la función del músculo geniogloso se normalizan

después de un año de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), lo que sugiere que las alteraciones histológicas y electrofisiológicas son consecuencia de los episodios de colapso de la VAS y no su causa.

Estas teorías, denominadas “unifactoriales”, tienen algunas limitaciones, al no ser capaces de explicar varios hechos experimentales. Una de estas limitaciones es que sólo tienen en cuenta algunos determinantes de la permeabilidad faríngea, como la presión extraluminal y la función de los músculos dilatadores, mientras que excluyen otros, como la presión intraluminal, la distensibilidad faríngea, la tracción caudal torácica, el tono vascular, las fuerzas adhesivas de la mucosa y el tamaño y la forma de la VAS. Tampoco valoran como mecanismos de obstrucción el estrechamiento espiratorio o la disminución de las descargas ventilatorias motoras eferentes. Tratando de obviar estas deficiencias se ha propuesto que la VAS funciona como el resistor de Starling, ya comentado en un apartado anterior, es decir, como un tubo de paredes elásticas delgadas, dentro de un compartimento en el que la presión externa al tubo puede exceder a la interna y provocar su cierre (Fig. 5). Con este modelo se han propuesto las teorías multifactoriales, que intentarían relacionar los mecanismos centrales y periféricos causantes de la obstrucción de la VAS en el SAOS^(1,3,7,9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Monogr* 1998;10: 28-62.
2. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 541-9.
3. Durán Cantolla J, Rey de Castro J, de la Torre Muñecas, Aguirregomoscorta JI. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. En: Villasanté C, ed. *Enfermedades respiratorias*. Madrid: Aula Médica. 2002; 1: 265-81.
4. Hudgel DW, Suratt PM. The human airway during sleep. En: *Sleep and breathing*. Saunders NA, Sullivan CE, eds. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc. 1994. p. 191-208.

5. Kuna ST, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991; 266: 1384-9.
6. Schwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998; 1: 33-54.
7. McNicholas WT. Implications of pathophysiology for management of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 524-9.
8. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 56: 133-7.
9. Badr SW. Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. *Clin Chest Med* 1998; 1: 21-32.
10. Wiegand L, Zwillich C, White DP. Collapsibility of the human upper airway during normal sleep. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1800-9.
11. Krieger J. Breathing during sleep in normal subjects. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd ed. Londres: WB Saunders Co. 1994. p. 212-23.
12. Series F. Upper airway muscles awake and asleep. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 229-42.
13. Isono S, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd ed. Londres: WB Saunders Co. 1994. p. 642-56.
14. Hudgel DW. The role of upper airway anatomy and physiology in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 383-98.
15. Van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airway. *Clin Chest Med* 1986; 7: 171-81.
16. Hollowell DE, Suratt PM. Mandible position and activation of submental and masseter muscles during sleep. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1254-8.
17. Lung MA. Effects of lung inflation on nasal airway resistance in the anesthetized rat. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1339-43.
18. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. The influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal subjects. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2574-81.
19. Carrera M, Barbé F, Agustí AGN. Papel de la vía aérea superior en la patogenia del síndrome de apneas obstructivas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 574-9.
20. Skatrud JB, Dempsey JA. Airway resistance and respiratory muscle function in snorers during NREM sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59: 328-35.
21. Series F, Desmeules CM, LaForge J. Effects of respiratory drive on upper airways in sleep apnea patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1989; 67: 973-9.
22. Grunstein RR, Wilcox I. Sleep-disordered breathing and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol* 1994; 8: 601-28.
23. Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986; 90: 324-9.
24. Hosfftein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 175-8.
25. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983; 54: 773-7.
26. Sherry JH, Merigian D. Respiratory EMG activity of the posterior cricoarytenoid, cricothyroid and diaphragm muscles during sleep. *Respir Physiol* 1990; 39: 355-65.
27. Dempsey JA, Smith CA, Harms CA, Chow C, Saupe KW. Sleep-induced breathing instability. *Sleep* 1996; 19: 236-47.
28. Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-8.
29. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344: 653-5.
30. Wheatley JR, White DP. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. *Sleep* 1993; 16: S87-S89.
31. Deegan PC, Mulloy E, McNicholas WT. Topical oropharyngeal anesthesia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1108-12.
32. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martín R. Bradycardia during sleep apnea: characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 60: 1286-92.
33. Joki R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick F. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1522-5.
34. Rowley JA, Zahn BR, Babcock MA, Badr M. The effect of rapid eye movement (REM) sle-

- ep on upper airway mechanics in normal human subjects. *J Physiol* 1998; 510: 963-76.
35. Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE, Woodson H, Suratt PM. Mandible enclosure of upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 195-200.
 36. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2: 613-22.
 37. Bradley TD, Brown IG, Gossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986; 315: 1327-31.
 38. Whittle IT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; 54: 323-8.
 39. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 280-3.
 40. Koenig JS, Thach B. Effects of mass loading on the upper airway. *J Appl Physiol* 1998; 64: 2294-9.
 41. Rodenstein DO, Dooms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culée C, et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1990; 45: 722-7.
 42. Leiter JC. Upper airway shape. Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 894-8.
 43. Rodríguez González-Moro JM. Estudio de los centros respiratorios en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. Tesis Doctoral. Madrid: Editorial de la Universidad Complutense. 1999.
 44. Hendricks JC, Petrof BJ, Panckeri K, Pack AI. Upper airway dilating muscle hyperactivity during non-rapid eye movement sleep in English bulldogs. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 185-94.
 45. Petrof BJ, Hendricks JC, Pack AI. Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep* 1996; 19: 465-71.
 46. Sériès F, Simoneau JA, St Pierre S, Marc I. Characteristics of the genioglossus and musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1870-4.
 47. Sériès F, Côté C, Simoneau J-A, Gélinas Y, St Pierre S, Leclerc J, et al. Physiologic, metabolic, and muscle fiber type characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J Clin Invest* 1995; 95: 20-5.
 48. Ferini-Strambi L, Smirne S, Moz H, Sferrazza B, Iannaccone S. Muscle fibre type and obstructive sleep apnea. *Sleep Online* 1998; 1: 24-7.
 49. Carrera M, Barbé F, Saulea J, Tomás M, Gómez C, Agustí AGN. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1960-6.

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR, APNEA CENTRAL DEL SUEÑO Y RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

M. de la Peña Bravo, F. Barbé Illa

La hipoventilación alveolar es una característica común en las enfermedades que cursan con alteración en el control ventilatorio y se define por un aumento de las cifras de anhídrido carbónico (CO₂) en sangre. Las enfermedades que producen hipoventilación alveolar tienen características clínicas, analíticas, funcionales respiratorias y polisomnográficas comunes, pero es importante conocer cada una de ellas para plantear un esquema diagnóstico correcto y aplicar la terapéutica más adecuada en cada caso. El presente capítulo se divide en tres partes. En primer lugar se analiza la patogenia de la hipoventilación alveolar, de la apnea central del sueño y de la respiración de Cheyne-Stokes. En segundo lugar se revisan las entidades clínicas en las que predomina la hipoventilación alveolar, en las que se incluye el síndrome de Ondina, la hipoventilación alveolar de origen conocido, el síndrome de obesidad-hipoventilación (quizás el cuadro clínico más frecuente), el síndrome de la muerte súbita del lactante y la hipoventilación inducida por fármacos y por alcalosis metabólicas. En tercer lugar se estudia el síndrome de la apnea central del sueño y la respiración de Cheyne-Stokes. En cada situación se discute la patogenia, la epidemiología, las manifestaciones clínicas, las exploraciones complementarias, el diagnóstico y el tratamiento.

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Fondo de Investigación Sanitaria, número de expediente CM0300049.

INTRODUCCIÓN

La hipoventilación alveolar se define por el incremento de la presión parcial arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂) por encima del límite normal (45 mmHg⁽¹⁾). De causa multifactorial, en este capítulo se describe principalmente la hipoventilación alveolar de origen central (centros y vías nerviosas) y en la pared torácica.

El síndrome de la apnea central del sueño se caracteriza por la presencia de apneas que no se acompañan de esfuerzo ventilatorio. Al igual que en las apneas obstructivas, una apnea se define como ausencia de flujo aéreo que dura más de 10 segundos. La presencia de apneas centrales únicas no es frecuente. En la mayoría de los enfermos suelen encontrarse apneas obstructivas y mixtas. Esto sugiere que los mecanismos patogénicos de los diferentes tipos de apneas pueden ser, al menos en parte, comunes. De hecho, en las apneas centrales se ha descrito un colapso parcial de la vía aérea superior (VAS)⁽²⁾.

La respiración periódica, también denominada de Cheyne-Stokes, se caracteriza por oscilaciones periódicas en la amplitud de la ventilación. La ventilación decrece de forma progresiva (incluso pueden aparecer auténticas apneas centrales), para aumentar en amplitud posteriormente, también de forma progresiva, hasta que se inicia una nueva disminución y se repite el ciclo (Fig. 1)⁽³⁾. La respiración periódica se debe a fluctuaciones en el control central de la ventilación y puede ser una manifestación de la misma causa subyacente a una apnea central o, por el contrario, aparecer de forma independiente.

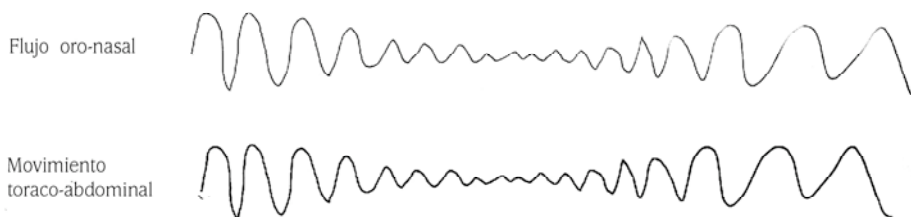


FIGURA 1. Ejemplo de respiración de Cheyne-Stokes.

Los tres procesos señalados, hipoventilación alveolar, apneas centrales y respiración de Cheyne-Stokes, están patogénicamente relacionados y tienen características clínicas, analíticas, funcionales respiratorias y polisomnográficas comunes. Sin embargo, es importante diferenciar en cada paciente cuál de los tres procesos predomina, puesto que las opciones diagnósticas y terapéuticas pueden ser diferentes según el caso.

PATOGENIA DE LA HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR, LA APNEA CENTRAL DEL SUEÑO Y LA RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

Los tres procesos referidos pueden deberse a una falta de actividad del sistema respiratorio, cuyo origen puede situarse en alguno de los tres niveles que se describen a continuación⁽⁴⁻⁶⁾.

Defectos en el control ventilatorio o en los músculos respiratorios

El control de la ventilación depende de la integración de diferentes mecanismos. En primer lugar, existe un sistema de control metabólico o automático, que depende de los quimiorreceptores y de los receptores vagales, que responden a estímulos químicos o mecánicos. Este sistema de control automático ajusta la ritmicidad ventilatoria a las necesidades metabólicas del organismo. Los quimiorreceptores periféricos (ubicados en la bifurcación de la carótida y en el cayado aórtico) recogen información de las presiones parciales de oxígeno (PaO_2) y de anhídrido carbónico (PaCO_2), así como del

equilibrio ácido-base de la sangre, y envían su información a través de los nervios glossofaríngeo y vago. Los quimiorreceptores centrales (situados en la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo) responden a la PaCO_2 y al pH del líquido cefalorraquídeo. Las señales recogidas por los quimiorreceptores llegan a los centros respiratorios medulares (los más importantes en la regulación del ritmo respiratorio) y supra-medulares (neumotáxico y apnéusico), localizados en la parte superior de la protuberancia y cuya función es la de regular los centros medulares. Los nervios eferentes de los centros respiratorios cruzan la línea media y descienden hasta llegar a las motoneuronas del asta anterior por la región ventrolateral de la médula. Inervan los músculos ventilatorios a través de los nervios periféricos. Los principales estímulos aferentes provienen de la PaO_2 y de la PaCO_2 , así como del balance ácido-base. El sistema de control automático ajusta la ritmicidad ventilatoria a las necesidades metabólicas del organismo.

En segundo lugar, existe un sistema de coordinación ventilatoria (*behavioral control system*), que integra la ventilación con otras actividades fisiológicas, como hablar, deglutir o bostezar. Finalmente, sobre estos dos sistemas de control ventilatorio (metabólico o automático y de coordinación) se superpone el efecto estimulatorio que supone la vigilia. El mecanismo responsable del efecto de la vigilia sobre la ventilación es poco conocido, pero se relaciona con el sistema reticular. Durante el sueño se anula el efecto estimulatorio de la vigilia sobre la ventilación, por lo que el con-

trol ventilatorio depende principalmente del control metabólico o automático. Las alteraciones de este sistema de control ventilatorio pueden provocar la aparición de una hipoventilación alveolar o de apneas e hipopneas centrales (falta de impulso central) durante el sueño. Así ocurre en el síndrome de hipoventilación alveolar central.

De forma similar, las alteraciones de los músculos respiratorios, que pueden ser compensadas durante la vigilia por la estimulación que ésta conlleva, pueden manifestarse durante el sueño cuando el “efecto vigilia” desaparece. Ello explicaría la frecuencia de episodios de hipoventilación y de apneas centrales que presentan los enfermos afectados de alteraciones neuromusculares, como la miastenia gravis o la distrofia muscular de Duchenne⁽⁷⁾. En estos enfermos, los trastornos respiratorios suelen aparecer o agravarse durante la fase de movimientos oculares rápidos (REM), puesto que es en esta fase del sueño cuando existe una mayor atonía de los músculos respiratorios, siendo entonces el diafragma el único músculo respiratorio activo.

Inestabilidad transitoria en el control ventilatorio

Fluctuaciones en el impulso ventilatorio, independientes de cualquier defecto del sistema de control ventilatorio, pueden ser la causa de apneas centrales o de una respiración periódica. El ejemplo más típico de inestabilidad transitoria en el control ventilatorio es el período transicional entre la vigilia y el sueño. Durante la vigilia, de forma fisiológica, los niveles de la PaCO₂ son inferiores a los que aparecen durante el sueño. Al iniciarse este último se produce una hipoventilación alveolar, hasta que se alcanzan los niveles de PaCO₂ propios del sueño. En la fase inicial del sueño, cuando éste no está aún bien establecido, puede producirse una alternancia entre los estados de sueño y vigilia y, por tanto, cambios en el ritmo respiratorio (respiración periódica o de Cheyne-Stokes), que puede llegar a producir apneas centrales. Una vez que se ha con-

solidado el sueño, la respiración es regular y desaparecen los cambios de ritmo. Este fenómeno se acentúa con la edad.

La fluctuación de la ventilación depende, en gran medida, de las diferencias existentes entre la PaCO₂ en vigilia y la que aparece durante el sueño. Cualquier factor que magnifique estas diferencias acentúa las fluctuaciones mencionadas. Así sucede cuando se asciende a grandes alturas o cuando se producen trastornos que cursan con hipoxemia e hiperventilación. Asimismo, incluso en ausencia de hipoxemia o de hiperventilación, también puede observarse una respiración periódica si existe un enlentecimiento de la circulación sanguínea (por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca), al prolongarse el tiempo que transcurre entre el intercambio de gases en el pulmón y su detección por parte de los quimiorreceptores centrales o periféricos. Esta hipótesis explicaría por qué la insuficiencia cardíaca se asocia con frecuencia a una inestabilidad en el sistema de control respiratorio.

Reflejos inhibitorios del impulso ventilatorio

Se han descrito varios reflejos, tanto en los animales como en el hombre, capaces de abolir la ventilación. El mejor conocido es el reflejo de Hering-Breuer. Consiste en la abolición de la ventilación debida a la insuflación pulmonar. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, tienen más importancia en la génesis de apneas centrales los quimiorreflejos y los mecanorreflejos originados en la VAS. Aunque todos estos reflejos se acentúan durante el sueño, no se conoce el impacto real que pueden tener en la clínica. Se ha demostrado que el reflujo gastroesofágico o el colapso de la VAS pueden ser responsables de la aparición de apneas centrales durante el sueño en algunos pacientes.

ENTIDADES CLÍNICAS EN LAS QUE PREDOMINA LA HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR

Las enfermedades que cursan con una alteración en la ventilación alveolar y en las que

predomina la hipoventilación son las siguientes: la hipoventilación alveolar primaria (síndrome de Ondina), la hipoventilación alveolar secundaria, el síndrome de obesidad-hipoventilación, la hipoventilación inducida por fármacos, la hipoventilación inducida por alcalosis metabólicas y el síndrome de la muerte súbita del lactante.

Hipoventilación alveolar primaria o síndrome de Ondina

- *Definición y epidemiología.* El síndrome de la hipoventilación alveolar primaria (SHAP) se caracteriza por un fracaso ventilatorio crónico causado por una disminución de la sensibilidad del centro respiratorio a la hipoxia y a la hipercapnia^(8,9). Es una entidad poco frecuente.

- *Patogenia.* El SHAP se caracteriza por una falta de respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia. Esta insensibilidad es mayor durante el sueño e incluso posibilita la aparición de apneas centrales, ya que durante el sueño el sistema de control metabólico o automático de la ventilación es el que regula el patrón ventilatorio. Los enfermos que padecen un SHAP son capaces de normalizar sus gases respiratorios mediante una hiperventilación voluntaria, debido a que sus pulmones, la caja torácica y la musculatura respiratoria son normales. La enfermedad puede diagnosticarse en los primeros meses de vida y entonces se denomina síndrome de la hipoventilación congénita central (SHCC). Los niños afectados por este síndrome presentan, mientras duermen, hipercapnia e hipoxemia progresivas⁽⁸⁾. El SHCC se ha relacionado con enfermedades como el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y la enfermedad de Hirschsprung.

- *Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio.* Las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes son somnolencia, cefalea, disnea, *cor pulmonale* y alteraciones del sueño. En la exploración física es frecuente encontrar cianosis y los signos propios del *cor pulmonale*. En la gasometría arterial se

observa hipoxemia e hipercapnia, con un gradiente alvéolo-arterial de oxígeno normal, todo ello empeora durante la noche. Por definición existe una disminución de la respuesta ventilatoria a la inhalación de anhídrido carbónico (CO₂), pero el paciente es capaz de normalizar su gasometría mediante una hiperventilación voluntaria. En el hemograma puede apreciarse policitemia y en el electrocardiograma (ECG) y en la radiografía de tórax no es infrecuente constatar la existencia de los signos característicos del *cor pulmonale*⁽¹⁰⁾. La espirometría objetiva una función pulmonar normal, incluyendo las presiones inspiratorias y espiratorias máximas. La polisomnografía muestra la inexistencia de apneas obstructivas.

- *Diagnóstico.* El diagnóstico suele realizarse en la tercera o cuarta década de la vida, ante un enfermo que presenta las manifestaciones clínicas anteriormente citadas y en el que se observan las alteraciones de las pruebas complementarias antes comentadas. Los niños con un SHCC presentan cianosis durante el sueño, hipoxemia e hipercapnia y apneas que provocan la inmovilidad de la pared torácica y que deben hacer pensar en este síndrome y, en consecuencia, indicar la realización de los estudios necesarios para descartar enfermedades cardíacas, cerebrales, etc.

- *Tratamiento.* En los pacientes con un SHAP y, más concretamente, en los niños con un SHCC, que presentan una insuficiencia respiratoria crónica, pueden utilizarse los siguientes métodos de asistencia respiratoria^(11,12):

- La ventilación mecánica con presión positiva a través de una traqueotomía. Es el sistema más utilizado por su comodidad, efectividad, comodidad de uso y facilidad para el aprendizaje de la técnica y para el manejo de respiradores por el paciente y sus familiares.

- La ventilación mecánica no invasiva (VMNI), que es menos efectiva que la ventilación invasiva y es difícil de adaptar en los niños menores de un año. La VMNI a domicilio se usa preferentemente en los enfermos que requieren una asistencia respiratoria par-

cial, sobre todo durante el sueño, y no está indicada en los pacientes que requieren una ventilación durante la mayor parte del tiempo⁽¹³⁻¹⁵⁾.

- El marca pasos diafragmático⁽¹⁶⁾. Cuando es factible seguir al niño de forma ambulatoria, la posibilidad de implantar un marca pasos diafragmático debe considerarse para aumentar la movilidad y mejorar la calidad de vida del enfermo.

La aproximación terapéutica en los adultos es similar a la que se aplica en otras situaciones clínicas que cursan con una hipoventilación alveolar, tal y como se discute más adelante.

Hipoventilación alveolar secundaria o de origen conocido

- *Definición y epidemiología.* El síndrome de la hipoventilación alveolar secundaria se caracteriza por un fracaso ventilatorio crónico originado por la disminución de la sensibilidad del centro respiratorio a la hipoxia y a la hipercapnia, como consecuencia de una causa conocida, como puede ser enfermedad cerebrovascular, poliomielitis bulbar, encefalitis, una neoplasia o la malformación de Arnold-Chiari⁽¹⁷⁾.

- *Patogenia, manifestaciones clínicas y diagnóstico.* Tal y como se ha comentado antes, diversos trastornos pueden producir alteraciones durante el sueño que modifican el sistema de regulación metabólica o automática de la ventilación y pueden provocar la aparición de apneas e hipopneas centrales. En cuanto a los síntomas, las pruebas complementarias y el diagnóstico de la variación más importante, respecto al SHAP, es la existencia de una causa concreta, que siempre debe sospecharse ante la aparición de una hipoventilación alveolar de inicio brusco.

- *Tratamiento.* La VMNI es el tratamiento más utilizado. En el subgrupo de enfermos que padecen una hipoventilación secundaria a una lesión medular alta y que requiere una asistencia respiratoria continua, el marca pasos diafragmático puede ser útil.

Síndrome de obesidad-hipoventilación

- *Definición.* La obesidad es un problema de salud muy importante, ya que afecta a un gran porcentaje de la población. Puede definirse como un exceso de tejido adiposo, lo que condiciona un riesgo para la salud. La obesidad se ha relacionado con alteraciones endocrinas diversas, con la hipertensión arterial, con enfermedades cardiovasculares y con problemas psíquicos y respiratorios. La obesidad mórbida puede asociarse a alteraciones de la ventilación, que conducen a una hipoxemia crónica y a hipercapnia diurna. La hipoventilación alveolar grave asociada a hipoxemia y a largos períodos de somnolencia diurna, en un enfermo con una obesidad mórbida, recibe el nombre de síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH).

- *Patogenia.* Berger⁽¹⁸⁾ demostró que en el SOH se produce un conjunto de alteraciones fisiopatológicas, a las que contribuye la obstrucción parcial de la vía aérea superior. Existen múltiples teorías para explicar la etiología multifactorial del SOH. La mayor parte de los autores defiende que la alteración que presentan estos enfermos es un trastorno mixto, muscular y de la pared torácica, junto con una disminución del estímulo respiratorio. Los factores que contribuyen a desarrollar un SOH son los siguientes:

- Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva durante el sueño (SAHOS). Se desconoce el porcentaje de pacientes con un SOH que presentan un SAHOS. La mayor parte de los pacientes con un SAHOS no tienen un SOH. Sin embargo, hay algunos factores muy frecuentes en el SAHOS que pueden favorecer el que estos enfermos desarrollen un SOH. Algunos de ellos son, por ejemplo, los siguientes: la elevada frecuencia de las apneas e hipopneas durante el sueño, que pueden modificar el control de la ventilación, los episodios frecuentes de desaturación nocturna, la obesidad mórbida, la capacidad vital forzada baja, la existencia de una VAS estrecha, comprobable con una tomografía computarizada de tórax, la presencia de una PaO₂ diurna baja, la ingesta elevada de alcohol, etc.^(19,20).

- La obesidad. En los pacientes con un SOH, la pérdida de peso se correlaciona con una disminución de la PaCO₂. Hay numerosas consecuencias de la obesidad que pueden relacionarse con el SOH, incluyendo su efecto sobre la distensibilidad, la relación entre la ventilación y la perfusión y la respuesta ventilatoria.

- Alteración de la distensibilidad pulmonar. El aumento de peso corporal reduce la distensibilidad pulmonar y eleva el trabajo respiratorio, lo que puede atribuirse al cierre de la pequeña vía aérea y al incremento de sangre en el circuito pulmonar que se asocia con la obesidad mórbida.

- Alteraciones en la pared torácica. El trabajo respiratorio necesario para mover la pared torácica aumenta de forma importante en relación al peso corporal. La distensibilidad torácica en los pacientes con un SOH está disminuida, entre otros factores como consecuencia del acúmulo de grasa en la caja torácica. Ello conduce a una reducción en la fuerza de la musculatura inspiratoria, a un aumento del gasto energético y a una disminución de los volúmenes pulmonares, las presiones inspiratorias máximas y la ventilación voluntaria máxima.

- Alteraciones en la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares. Las alteraciones en esta relación son una de las causas de la hipoxemia que se observa en estos enfermos. Los lóbulos inferiores están peor ventilados debido a la baja distensibilidad pulmonar y a la dificultad para movilizar la pared torácica y el diafragma. Sin embargo, la perfusión a esos lóbulos está aumentada.

- Disminución de la fuerza de la musculatura respiratoria. Los pacientes con un SOH sufren una reducción en la fuerza de la musculatura respiratoria, probablemente causada por la infiltración grasa de los músculos.

- Depresión del centro ventilatorio. Se ha sugerido la existencia de una disminución en la respuesta respiratoria de estos enfermos, tanto ante una hipoxemia como ante una hipercapnia. Sin embargo, los enfermos obe-

sos con una ventilación alveolar normal responden correctamente a dichos estímulos⁽²¹⁾.

Teniendo en cuenta los factores anteriormente citados es probable que la insuficiencia respiratoria asociada al SOH tenga un origen multifactorial. Sobre una alteración de causa central se podría añadir el efecto de la obesidad sobre la pared torácica (alteraciones mecánicas) y sobre el sistema respiratorio. De hecho, en estos pacientes se ha observado que durante la fase de movimientos oculares rápidos (REM) del sueño se producen importantes caídas en la saturación arterial de oxígeno y elevaciones de la PaCO₂, que se deben a la hipoventilación y a las alteraciones en la relación ventilación-perfusión. Una característica del SOH consiste en que algunos pacientes son capaces de normalizar sus niveles elevados de CO₂ cuando hiperventilan de forma voluntaria. Basándose en este fenómeno, otra teoría apuesta por la elevación de las cargas elásticas y de las resistencias del sistema respiratorio, secundarias a la obesidad, como causa de la enfermedad. Algunos estudios recientes revelan que la leptina, una hormona que suprime el apetito actuando a nivel hipotalámico, podría tener un importante papel en la alteración ventilatoria observada en el SOH. Un déficit de esta hormona o la resistencia a su acción se asociaría a una hipoventilación alveolar⁽²²⁻²⁴⁾.

- *Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio.* El síntoma que con mayor frecuencia se encuentra en estos pacientes es la somnolencia diurna. Los enfermos con un SOH tienen hipersomnolencia y suelen quedarse dormidos cuando están inactivos⁽²⁵⁾. En la exploración física destaca una obesidad importante, un cuello corto, la cianosis, los signos de una insuficiencia cardíaca derecha y la pequeñez de la orofaringe.

La gasometría arterial muestra una hipercapnia y, generalmente, una hipoxemia. Los enfermos que no tienen una obstrucción al flujo aéreo pueden revertir su hipercapnia hiperventilando. En el hemograma se observa que el hematócrito está elevado hasta en la mitad

de los casos. En el ECG se aprecian los signos de una hipertrofia auricular y ventricular derechas. En la espirometría se evidencia una disminución de la capacidad vital forzada, del volumen de reserva espiratorio y de la ventilación voluntaria máxima. En la radiografía de tórax suele verse elevación de los hemidiafragmas y cardiomegalia a expensas del ventrículo derecho. La polisomnografía demuestra la existencia de hipoxemia durante el sueño y, cuando se asocia un SAHOS, un índice de apnea-hipopnea elevado.

– *Diagnóstico.* Ante la sospecha de un SOH debe realizarse una gasometría arterial, un ECG, un análisis de sangre (hematócrito y hemoglobina) y una radiografía de tórax. Debido a la frecuencia con la que se asocia un SAHOS conviene llevar a cabo una polisomnografía. Si se diagnostica un SAHOS hay que poner en marcha el tratamiento adecuado. Las pruebas referidas permiten llegar a un diagnóstico y, según la sospecha clínica, orientan en la realización de otras exploraciones para evaluar otras posibles causas de la hipercapnia.

– *Tratamiento.* Los objetivos que deben alcanzarse cuando se inicia el tratamiento de un SOH son los siguientes: normalización de la PaCO₂, prevención del *cor pulmonale* y del descenso de la saturación de oxígeno durante el sueño y normalización de la ventilación alveolar. En consecuencia, el tratamiento del SOH puede enfocarse desde los siguientes puntos de vista:

- **Tratamiento farmacológico.** La proges-terona es un estimulante respiratorio, por lo que se ha probado en el tratamiento del SOH con resultados dispares. No hay estudios controlados a largo plazo que demuestren su eficacia y seguridad en estos pacientes. Otros fármacos que tampoco han demostrado su utilidad son la fluoxetina, las teofilinas y la acetazolamida. En todo caso, en los enfermos con un SOH debe restringirse la ingesta de alcohol y el uso de barbitúricos, benzodiazepinas y narcóticos.

- **Tratamiento de la obesidad.** En el tratamiento del SOH la pérdida de peso es muy

importante. Para ello es básico reducir la ingesta calórica y aumentar el gasto energético. En este tratamiento juega un papel discutido la farmacoterapia y es mucho más importante la cirugía⁽²⁶⁾.

- **Ventilación mecánica no invasiva (VMNI).** La VMNI ha mostrado ampliamente su utilidad en la insuficiencia respiratoria debida a enfermedades neuromusculares y de origen central^(27,28). Los mecanismos por los que la VMNI es útil en estos casos son, principalmente, los siguientes: mejora de la distensibilidad pulmonar y de la eficacia muscular respiratoria, aumento en los volúmenes pulmonares y mejora de la sensibilidad de los quimiorreceptores ante la PaO₂ y la PaCO₂⁽²⁹⁾. La VMNI en el SOH puede usarse de forma aguda en los enfermos descompensados que requieren tratamiento durante el día, aunque su indicación principal está en el tratamiento crónico. En algunos pacientes con un SOH la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mejora la ventilación alveolar, eliminando la obstrucción al flujo aéreo en la VAS. Algunos autores han demostrado que el uso nocturno de la CPAP puede revertir la hipercapnia diurna^(30,31). Sin embargo, la CPAP no es útil en todos los pacientes, ya que puede asociarse con problemas de adaptación. Además, no todos los pacientes con un SOH presentan un SAHOS y en los enfermos con un SOH asociado a un SAHOS el inicio del tratamiento con una CPAP puede aumentar, de forma aguda, los niveles de la PaCO₂ durante el sueño⁽³²⁾.

La VMNI ha demostrado que mejora la hipercapnia nocturna y las manifestaciones clínicas diurnas en los pacientes en los que había fracasado la CPAP^(33,34). La VMNI se ha convertido en el tratamiento principal del SOH desde que en algunos trabajos, en los que se estudiaba su efectividad en otras enfermedades y se incluyeron enfermos con un SOH, se comprobó que conseguía resultados muy similares a los encontrados en los pacientes con una cifoescoliosis⁽³⁵⁾. En el estudio realizado por Masa et al.⁽³⁵⁾ se compararon dos grupos de enfermos con hipercapnia. En el primero

se incluyeron pacientes con un SOH y, en el otro, enfermos con una cifoescoliosis. A todos ellos se les siguió en su situación basal y durante los cuatro meses siguientes a haber iniciado la VMNI nocturna. La frecuencia de los síntomas (cefalea matutina, obnubilación diurna, disnea y edemas en las extremidades inferiores) disminuyó de forma significativa en ambos grupos de pacientes. La somnolencia mejoró más en los pacientes con un SOH. La mejoría de la PaO₂ fue estadísticamente significativa en ambos grupos, al igual que la disminución de la PaCO₂. Los autores concluyeron que la VMNI mejora los síntomas y la insuficiencia ventilatoria en los pacientes con un SOH en grado similar al que consigue en los enfermos con otros trastornos en los que el uso de la VMNI está completamente establecido, como es el caso en la cifoescoliosis.

Hipoventilación alveolar inducida por fármacos

Fármacos como los barbitúricos, las fenotiacinas, los antidepressivos tricíclicos, la difenhidramina, el meprobamato y la glutamida deprimen el centro respiratorio, por lo que su ingesta masiva puede ser la causa de un fallo respiratorio. La hipoventilación inducida por fármacos suele atenderse en las salas de urgencias de los hospitales y suele deberse a intentos de autólisis. Los efectos depresores de la ventilación deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir estos medicamentos a pacientes cuya enfermedad de base se caracterice por la tendencia a retener CO₂. El tratamiento de estos enfermos consiste, en primer lugar, en administrar el antídoto del fármaco que ha provocado la situación de hipoventilación, si existe o está disponible. Si ello no es posible y persisten las manifestaciones clínicas, debe instaurarse el apoyo ventilatorio necesario.

Hipoventilación alveolar inducida por alcalosis metabólicas

La alcalosis metabólica se caracteriza por un aumento del pH en el organismo, que puede ser secundario a múltiples causas, como la

hipopotasemia, los vómitos, algunas nefropatías, etc. Los quimiorreceptores detectan la alteración del pH y, a través del control que ejercen sobre la respiración, inducen una depresión del centro respiratorio, con el fin de aumentar la PaCO₂ y mantener la relación entre el bicarbonato (CO₃H) y el CO₂ (CO₃H/CO₂) y, como consecuencia, del pH. El tratamiento de esta situación se basa en la corrección de la causa desencadenante de la alcalosis metabólica.

Síndrome de la muerte súbita del lactante

Es un cuadro clínico que afecta a niños de edad comprendida entre 1 mes y 1 año. Se asocia a la presencia de apneas y a una respuesta anormal a la hipercapnia y a la hipoxia, tanto a nivel ventilatorio como en el despertar (*arousal*). Aunque su patogenia no está clara, en estos enfermos habría no sólo una alteración del impulso ventilatorio, por falta de respuesta a los estímulos químicos, sino también un trastorno en el mecanismo del despertar (*arousals*).

SÍNDROME DE LA APNEA CENTRAL DEL SUEÑO Y DE LA RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

- *Epidemiología*. La prevalencia real del síndrome de la apnea central del sueño en la población general no se conoce con certeza. Se sabe que aproximadamente el 10% de los pacientes con un SAHOS presenta también apneas centrales. En todo caso, estos trastornos respiratorios del sueño son frecuentes, afectan más a los hombres y a las mujeres postmenopáusicas y su prevalencia aumenta con la edad. En ocasiones las apneas centrales son asintomáticas, lo que dificulta el conocer su verdadera frecuencia.

- *Patogenia*. La apnea central se produce por la falta de actividad de los músculos respiratorios. Se han descrito varios mecanismos relacionados con el control ventilatorio como probables causas de esta falta de contracción de la musculatura respiratoria. Cada uno de ellos se relaciona con situaciones clínicas concretas (Tabla 1).

TABLA 1. Patogenia del síndrome de la apnea central del sueño y de la respiración periódica. Modificado de Phillipson⁽³⁶⁾

<i>Mecanismo patogénico</i>	<i>Ejemplo clínico</i>
Alteraciones en el control ventilatorio	Síndrome de hipoventilación alveolar central
Alteraciones en los músculos respiratorios	Enfermedades neuromusculares
Inestabilidad transitoria en el control ventilatorio	Inicio del sueño "Mal de las alturas" Insuficiencia cardíaca o renal
Reflejos inhibitorios del impulso ventilatorio	Reflujo gastroesofágico Colapso de la vía aérea superior

– *Manifestaciones clínicas.* Las apneas centrales dan origen a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, ya que pueden ser desde completamente asintomáticas hasta muy sintomáticas y producir importantes manifestaciones clínicas, todo ello en relación con la enfermedad de base existente en cada caso. Clínicamente, en función de la presencia o ausencia de hipercapnia diurna, pueden diferenciarse dos situaciones distintas (Tabla 2):

- Apnea central con hipercapnia diurna. En estos enfermos las apneas centrales se asocian a alteraciones del sistema nervioso central (por ejemplo, una hipoventilación alveolar primaria) o a enfermedades neuromusculares. Predominan los síntomas y signos secundarios a la insuficiencia respiratoria crónica, como la policitemia, el *cor pulmonale*, la cefalea matutina, la somnolencia diurna o los antecedentes de ingresos hospitalarios por una insuficiencia respiratoria aguda. En los pacientes con hiper-capnia diurna, las desaturaciones de la oxihemoglobina suelen ser importantes y las apneas se distribuyen de forma uniforme durante toda la noche, siendo más graves durante las fases REM del sueño.

- Apnea central sin hipercapnia diurna. Es más frecuente en los hombres ligeramente obe-

sos. Suelen ser individuos con enfermedades crónicas de base (por ejemplo, una insuficiencia cardíaca o renal) o residentes a grandes alturas, pero también pueden presentarse de forma idiopática. Son habituales los despertares nocturnos, la respiración periódica, el insomnio, el sueño no reparador, el ronquido y la somnolencia diurna. En algunos casos las apneas centrales se asocian a mioclonus nocturno. En los pacientes con normocapnia diurna predomina la respiración periódica sobre las apneas centrales y las alteraciones ventilatorias son más frecuentes en el inicio del sueño y desaparecen cuando éste se consolida.

Entre los síntomas que se encuentran en los pacientes con apneas centrales, a diferencia de lo que sucede en los enfermos con apneas obstructivas, la somnolencia diurna invalidante no es un síntoma importante. El ronquido nocturno, que siempre suele estar presente en el SAHOS, no es tan persistente, ni en cuanto a su intensidad ni en cuanto a su frecuencia, en el síndrome de las apneas centrales. Por el contrario, el insomnio es el síntoma más frecuente, así como el sueño interrumpido por crisis asfícticas o sensación de muerte inminente. La depresión es un trastorno muy habitual en todos estos casos.

TABLA 2. Clasificación clínica del síndrome de la apnea central del sueño (SACS) en función del valor de la presión arterial diurna de anhídrido carbónico (PaCO_2). Modificado de Bradley y Phillipson⁽³⁷⁾

<i>SACS con hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)</i>	<i>SACS con normocapnia ($\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mmHg}$)</i>
Hipoventilación alveolar central	Respiración de Cheyne-Stokes
Primaria (síndrome de Ondina)	Insuficiencia cardíaca
Secundaria	Lesiones cerebrales
Encefalitis	Insuficiencia renal
Lesiones vasculares o tumorales	Altitud
Cordotomía cervical	Apnea central del sueño idiopática
Poliomielitis bulbar	
Debilidad de los músculos respiratorios	
Neuromiopatías	
Distrofia miotónica	
Miastenia gravis	
Esclerosis lateral amiotrófica	
Deficiencia de maltasa ácida	
Parálisis diafragmática	
Síndrome post-poliomielitis	

En la exploración física suele encontrarse a un paciente no obeso, a diferencia de lo que ocurre en el SAHOS. En los enfermos en los que se demuestra este tipo de apneas se han observado resultados y respuestas comunes a ciertas situaciones. Las repercusiones de las apneas centrales sobre el organismo son menos graves que las que producen las obstructivas. Esto se aprecia en varias circunstancias:

- Saturación de la oxihemoglobina. Las apneas centrales son de menor duración que las obstructivas, lo que lleva a que no existan los fenómenos hemodinámicos secundarios a los cambios de presión intratorácica. Además, acontecen a volúmenes pulmonares mayores y mientras duran no existe consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios. Se cree que éstas son algunas de las razones por las que la desaturación arterial de la oxihemoglobina es menor.

- Trastornos del ritmo cardíaco. A pesar de que muchas de las alteraciones que ocurren en las apneas centrales son de menor

magnitud que las que ocurren en las obstructivas, en las primeras se han observado trastornos del ritmo cardíaco, principalmente bradicardias y pausas sinusales. Estas arritmias se deben a la hipoxemia y al estímulo vagal producido por la propia apnea o hipopnea y se abolen mediante la administración de oxígeno o de atropina. No se conoce la relación que estas alteraciones del ritmo cardíaco pueden tener con la muerte súbita que sucede durante el sueño.

- Arquitectura del sueño. La relación de las apneas centrales con las alteraciones de la arquitectura del sueño está mejor establecida. Cada episodio apneico finaliza con un despertar electroencefalográfico (*arousal*), que altera la estructura del sueño. En general, el hipnograma de los pacientes con apneas centrales no está tan alterado como el que se produce en los pacientes con un SAHOS.

- *Diagnóstico.* El diagnóstico de la apnea central del sueño se establece mediante el estudio polisomnográfico. Por definición, en las apneas centrales no existen movimientos tora-

co-abdominales. Si el estudio polisomnográfico muestra apneas centrales hay que comprobar que las bandas torácicas y abdominales se han colocado en la posición adecuada y que funcionan correctamente, si no se corre el riesgo de clasificar las apneas obstructivas como apneas centrales. La mejor forma de demostrar la existencia de apneas centrales es el registro de la presión pleural, que permite cuantificar el esfuerzo respiratorio. Esta presión se mide mediante un catéter colocado en el esófago. Sin embargo, al ser éste un método invasivo, no suele utilizarse en la práctica clínica. La hipopnea es una disminución del flujo aéreo superior al 50 % del flujo basal. Si no se mide el esfuerzo ventilatorio no se sabe si esta disminución es de origen central (disminución de la presión esofágica) o de origen obstructivo (aumento de la presión esofágica), puesto que en ambos casos las bandas toraco-abdominales proporcionan exactamente la misma señal.

– *Tratamiento.* En primer lugar hay que tratar la enfermedad de base (insuficiencia cardíaca, miastenia gravis, etc.). Con ello mejoran los trastornos respiratorios nocturnos. También hay que valorar el pronóstico de dicha enfermedad, ya que no es ético someter a los pacientes con un mal pronóstico a corto plazo a situaciones que no van a significar prácticamente mejoría alguna. En general se recomienda tratar a los pacientes que presentan alteraciones clínicas secundarias a los trastornos respiratorios nocturnos. Sin embargo, no existen indicaciones terapéuticas bien establecidas en atención a parámetros objetivos y que se acepten de forma universal. En cualquier caso, la indicación del tratamiento debe realizarse por personal experto. Una vez indicado el tratamiento existen dos niveles de actuación: el farmacológico y el mecánico.

- *Tratamiento farmacológico.* Consiste en la utilización de una serie de fármacos, entre los que están la teofilina, la naloxona, los anti-depresivos tricíclicos, la almitrina, la acetazolamida y la medroxiprogesterona, que se han usado con resultados diversos. Entre estos fár-

macos la acetazolamida y la medroxiprogesterona han mostrado mayor eficacia y pueden ensayarse antes de iniciar el tratamiento mecánico, especialmente si el enfermo padece un cuadro clínico leve o moderado.

- *Tratamiento mecánico.* Consiste en aportar un soporte ventilatorio mecánico para evitar la aparición de las apneas o la respiración periódica. La aplicación de una CPAP mediante máscara nasal se ha mostrado útil en el tratamiento del síndrome de las apneas centrales. Probablemente su mecanismo de acción se relaciona con el estímulo de los mecanorreceptores localizados en la VAS. Cuando el síndrome de las apneas centrales no se controla con una CPAP, hay que valorar el empleo de la ventilación mecánica con presión positiva intermitente. Puede aplicarse de forma invasiva (mediante traqueotomía) o no invasiva (en general por vía nasal). Esta última es la que más se emplea actualmente y asegura una ventilación eficaz durante el sueño. Es un procedimiento que se tolera muy bien por el paciente, que le confiere autonomía, que mejora su calidad de vida y que disminuye el número de ingresos hospitalarios. También se ha utilizado la administración de oxígeno a flujos bajos, pero hay que ser prudente con esta modalidad terapéutica puesto que el oxígeno no elimina las apneas por completo y puede empeorar la hipercapnia en algunos pacientes. Debe tenerse en cuenta que en estos enfermos los fármacos sedantes o hipnóticos y el alcohol están contraindicados, ya que pueden agravar los episodios nocturnos de hipoventilación alveolar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1974; 57: 402-20.
2. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Nino-Murcia G. Central sleep apnea and partial obstruction of the upper airway. *Ann Neurol* 1987; 21: 465-9.
3. Naughton MT. Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. *Thorax* 1988; 53: 514-8.

4. Wolkove N, Altose MD, Kelsen SG, Cherniack NS. Respiratory control abnormalities in alveolar hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1980; 22: 163-7.
5. Douglas NJ. Principles and practice of sleep medicine. En: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. Philadelphia: WB Saunders Co. 1994. p. 204-11.
6. Remmers JE, Lahiri S. Regulating the ventilatory pump. A splendid control system prone to fail during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S95-S100.
7. Barbé F. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 1994; 7: 1403-8.
8. Guilleminault C, McQuitty JM, Ariagno RL. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome in six infants. *Pediatrics* 1982; 70: 684-9.
9. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML, Hoo JJ. Congenital central hypoventilation syndrome: inheritance and relation to sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 360-7.
10. Ogawa T. Cardio-respiratory control in an infant with Ondine's curse: a multivariate autoregressive modelling approach. *J Auton Nerv Syst* 1993; 42: 41-52.
11. Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 1992; 120: 381-7.
12. Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, Silvestri JM. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. Diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-73.
13. Troyer A, Deisser P. The effects of intermittent positive pressure breathing on patients with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 132-7.
14. Ellis ER, Mccauley VB, Mellis C, Sullivan CE. Treatment of alveolar hypoventilation in a six-year-old girl with intermittent positive pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 188-91.
15. Bach JR, Alba AS. Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest* 1990; 97: 52-7.
16. Flageole H. Diaphragmatic pacing in children with congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *Surgery* 1995; 118: 25-8.
17. Bokinsky GE, Hudson LD, Weil JV. Impaired peripheral chemosensitivity and acute respiratory failure in Arnold-Chiari malformation and syringomyelia. *N Engl J Med* 1973; 288: 947-8.
18. Berger KI. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001; 120: 1231-8.
19. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987; 92: 807-15.
20. Krieger J. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; 96: 729-37.
21. Jokic R, Zintel T, Sridhar G, Gallagher CG, Fitzpatrick MF. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2000; 55: 940-5.
22. O'Donnell CP. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1477-84.
23. Fitzpatrick M. Leptin and the obesity hypoventilation syndrome: a leap of faith? *Thorax* 2002; 57: 1-2.
24. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002; 57: 75-6.
25. Teichtahl H. The obesity-hypoventilation syndrome revisited. *Chest* 2001; 120: 336-9.
26. Sugerma HJ. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55 (Suppl): 597S-601S.
27. Masa JF. Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. *Chest* 1997; 112: 207-13.
28. Barbé F, Quera-Salva MA, Gajdos P, De Lattre J, Agustí AGN. Long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest* 1996; 110: 1179-83.
29. Pankow W. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *Eur Respir J* 1997; 10: 2847-52.
30. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG. Remission of severe obesity-hypoventilation syndrome after short-term treatment during sleep

- with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 177-81.
31. Rapoport DM, Sorkin B, Garay SM, Goldring RM. Reversal of the "pickwickian syndrome" by long-term use of nocturnal nasal-airway pressure. *N Engl J Med* 1982; 307: 931-3.
 32. Martin TJ, Sanders MH. Chronic alveolar hypoventilation: a review for the clinician. *Sleep* 1995; 18: 617-34.
 33. Waldhorn R. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest* 1992; 101: 516-21.
 34. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994; 105: 434-40.
 35. Masa JF. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1102-7.
 36. Phillipson EA. Sleep disorders. En: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1988. p. 1841-60.
 37. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 493-505.

LAS HORMONAS, EL SUEÑO Y LA RESPIRACIÓN

M.A. Nieto Barbero, J.L. Rodríguez Hermosa, M. Calle Rubio, J.M.F. Sánchez Alarcos, J.L. Álvarez-Sala Walther

Las hormonas de la hipófisis anterior desempeñan importantes funciones metabólicas y regulan procesos bioquímicos, celulares y tisulares que son esenciales para el organismo. En este capítulo se revisan los aspectos más importantes de estas hormonas en lo que se refiere a sus ritmos de secreción y a su relación con el sueño, la respiración y los ciclos circadianos. Otras hormonas no hipofisarias también tienen ritmos de secreción que dependen del sueño e influyen, por diversos mecanismos, sobre la respiración. Así, por ejemplo, la insulina y el glucagón aumentan durante las fases del sueño que cursan con movimientos oculares rápidos (REM). Algunos neuropéptidos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), parece que pueden intervenir en la regulación del sueño o inducir estadios de sueño REM.

Por otro lado, también son importantes las alteraciones hormonales que pueden aparecer en los enfermos que presentan algún trastorno respiratorio del sueño, sobre todo en los que padecen un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Las anomalías que pueden encontrarse en estos casos son numerosas. En los varones, por ejemplo, se ha señalado la existencia de una disminución en la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, así como una caída en la síntesis y liberación gonadal de testosterona. Del mismo modo, tanto en los niños como en los adultos, se observa una pérdida del ritmo circadiano de producción de la hormona del crecimiento (GH), lo que tiene importantes consecuencias para el organismo, especialmente en el período infantil y en la adolescencia. Estas alteraciones no siempre se corrigen tras iniciar un

tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Finalmente, conviene recordar que en algunas enfermedades endocrinas, como el hipotiroidismo o la acromegalia, y en algunas situaciones que modifican la homeostasis hormonal, como la menopausia, la prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño, sobre todo la del SAOS, es mayor que la que se evidencia en la población general.

LAS HORMONAS Y SU RELACIÓN CON EL SUEÑO

Hormonas del eje hipotálamo-hipofisario

La hipófisis o pituitaria, ubicada en la silla turca, está integrada por dos partes embriológica y funcionalmente diferentes: la hipófisis anterior o adenohipófisis, de origen endodérmico, y la hipófisis posterior o neurohipófisis, de origen neuroectodérmico. La adenohipófisis segrega hormonas que desempeñan un papel muy importante en la regulación de múltiples funciones metabólicas en todo el organismo. La hormona del crecimiento o somatotropa (GH) estimula el crecimiento y modifica numerosas vías metabólicas, especialmente las de las proteínas. La hormona adrenocorticotropa (ACTH) ejerce su control sobre la secreción de algunas hormonas corticosteroides que, a su vez, intervienen en el metabolismo de la glucosa, de las proteínas y de las grasas. La hormona tiroestimulante (TSH) regula la producción de las hormonas tiroideas, que a su vez actúan sobre múltiples reacciones bioquímicas en el organismo. La prolactina (PRL) estimula el desarrollo de la glándula mamaria y la

producción de leche materna. Por último, la hormona estimulante de los folículos ováricos (FSH) y la hormona luteinizante (LH) modulan el crecimiento de las gónadas y de las actividades reproductoras. La hipófisis posterior o neurohipófisis segrega la hormona antidiurética (ADH), que modifica la excreción de agua por el riñón, y la oxitocina, que ayuda al transporte de leche desde las glándulas mamarias a los pezones y que, probablemente, favorece el nacimiento normal del feto a término tras la gestación. Casi toda la secreción de la hipófisis está regulada por señales transmitidas desde el hipotálamo y que llegan a la hipófisis siguiendo el tallo hipofisario.

Las hormonas hipofisarias se segregan en forma de pulsos, con una serie de ritmos periódicos superpuestos^(1,2). La periodicidad de algunos de estos ritmos está por debajo de las 24 horas y se denominan ultradianos. Más interesantes tienen los ritmos circadianos relacionados con la hora del día, cuya ritmicidad se aproxima a las 24 horas. Estos ritmos se sincronizan muy frecuentemente, por una parte, con un estímulo externo ambiental, como es el ciclo luz-oscuridad y, por otro lado, con un modo de “reloj interno”, con funciones de marcapasos circadiano y que está situado en el núcleo supraquiasmático. Uno de los factores más importantes que influye en el ritmo circadiano de producción hormonal es el ciclo sueño-vigilia. La secreción de las hormonas hipofisarias (GH, TSH, PRL, LH puberal y ACTH) depende más de este último ciclo que del marcado por los cambios periódicos de luz y oscuridad. Como consecuencia, una vez que se ha establecido el sueño, su liberación se incrementa progresivamente y tiene un pico máximo con un intervalo de tiempo específico para cada hormona (Fig. 1). Una modificación en la hora habitual de sueño cambia inmediatamente ese pico de secreción, excepto para la ACTH, que necesita que dicho cambio se mantenga durante 5 a 10 días antes de que se altere su ritmo de síntesis y liberación.

A su vez, el establecimiento del sueño se relaciona con el ciclo luz-oscuridad y con la

liberación de la melatonina por la epífisis. Así, por ejemplo, cuando se administra melatonina exógena por vía oral se produce un adelanto en el establecimiento de las horas de sueño y, por consiguiente, del despertar. Obviamente, el marcapasos interno que marca los ciclos periódicos del organismo puede anularse de forma consciente por la voluntad. A continuación se revisa la relación del sueño con la secreción de las principales hormonas hipotálamo-hipofisarias.

Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Uno de los ritmos hipofisarios más llamativos es el de la ACTH. Los niveles de esta hormona se elevan en las primeras horas de la mañana, para alcanzar un máximo entre las 07:00 y las 08:00 horas, siempre que el tiempo de sueño transcurra entre las 24:00 y las 07:30 horas. A partir de las 08:00 horas, estos niveles van decreciendo gradualmente durante el día, para volver a aumentar de forma paulatina, por la noche, a las dos o tres horas de instaurado el sueño. Los niveles plasmáticos del cortisol siguen a los de la ACTH con un mínimo retraso en el tiempo. El ritmo de secreción de la ACTH y del cortisol se mantiene constante y no se altera incluso aunque se produzcan modificaciones considerables, tanto en el medio interno como exógenas, incluyendo la privación de sueño, el ambiente con luz constante, la infusión continua de glucosa, etc. En realidad, la secreción de ambas hormonas depende, fundamentalmente, del “marcapasos” circadiano y parece que el sueño sólo ejerce al respecto un mínimo efecto.

Hormona tiroestimulante (TSH)

La secreción de la TSH generalmente es escasa durante la mayor parte del día. En las personas con hábitos de sueño normales se duplica hacia las 20:00 horas, poco antes de que comience el sueño. Las tasas plasmáticas de la hormona permanecen elevadas durante toda la noche, para disminuir las cifras diurnas hacia las 08:00 horas de la mañana. La

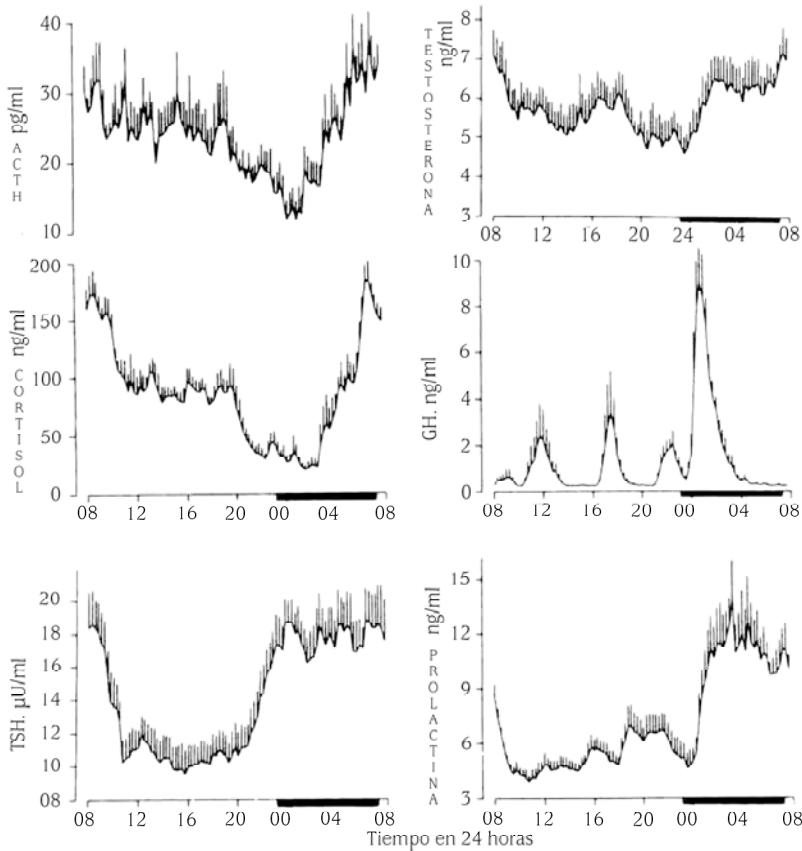


FIGURA 1. Valores séricos (media \pm desviación estándar) de las hormonas adrenocorticotropa (ACTH), cortisol, testosterona, somatotropa (GH) y prolactina (PRL) de un grupo de hombres normales, estudiados en intervalos de 15 minutos. El sueño está marcado con barras negras. Modificado de Molitch⁽¹⁾.

producción de la TSH está modulada, de manera significativa, por los ritmos circadianos del organismo, sobre todo por el del sueño, que actúa inhibiendo su síntesis.

Gonadotropinas (FSH y LH)

El cambio de la adolescencia a la edad adulta se acompaña de cambios muy interesantes en la secreción de las hormonas gonadotropas. Antes de la pubertad, la amplitud de los pulsos hormonales es baja. Cuando ésta se inicia, la amplitud de los pulsos se incrementa durante el sueño nocturno, especialmente la de la LH. En la edad adulta ese aumento nocturno se pierde. En los varones jóvenes duran-

te la noche también ascienden los niveles séricos de testosterona, en coincidencia con el primer episodio de sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

Hormona del crecimiento o somatotropa (GH o STH)

Inicialmente se creyó que sólo había entre dos y seis pulsos de secreción de GH al día. Sin embargo, pruebas más sensibles han demostrado que existen no menos de doce o catorce pulsos, además de un gran pico de secreción durante la noche. Este pico se produce poco tiempo después del establecimiento del sueño, en coincidencia con la primera

fase de ondas lentas. De esta forma, un 80% de la secreción total de GH ocurre en los estadios de sueño asociados a dichas ondas. A pesar de ello, los últimos episodios de sueño lento de cada noche pueden no acompañarse de la liberación de la hormona. Adicionalmente se sabe que, si bien la sincronización entre la síntesis de la GH y el sueño es muy fuerte, el retraso experimental de este último en cuatro o cinco horas determina el que la secreción de la hormona ocurra durante la primera hora de la vigilia y no, como es habitual, al comienzo del sueño. Esto hace pensar que existe un ritmo circadiano propio de la GH, que es independiente del sueño *per se*. Además, la liberación episódica de la hormona durante el sueño ocurre incluso en los individuos ciegos, lo que sugiere que la relación entre la producción de la GH y el ciclo luz-oscuridad no es muy importante.

Prolactina (PRL)

La PRL muestra un patrón de secreción similar al de la GH. En efecto, también tiene unos 13 a 14 pulsos al día y, asimismo, sus niveles se elevan sustancialmente durante el sueño nocturno. El incremento en la intensidad de los pulsos de secreción de la hormona comienza unos 60 a 90 minutos después del establecimiento del sueño. Los pulsos aumentan en las fases de sueño no REM y luego caen hasta alcanzar el siguiente período de sueño REM. Los niveles de PRL no ascienden mientras se permanece despierto y no comienzan a elevarse hasta que se establece el sueño. De esta forma puede afirmarse que las variaciones diurnas en la secreción de la hormona no responden a un ritmo propio, sino que dependen de la periodicidad del ciclo sueño-vigilia. En la actualidad se desconoce el significado de esta relación. Sin embargo, es interesante recordar que las variaciones diurnas de la PRL y el aumento inducido por el sueño persisten a pesar del influjo que pudieran ejercer cambios fisiológicos importantes, como los que ocurren durante la gestación o la lactancia.

Significado de los ritmos del eje hipotálamo-hipofisario

Los ritmos de secreción hormonal periódica del eje hipotálamo-hipofisario son la expresión de una función primitiva del sistema endocrino, que busca el ayudar a los animales en su adaptación al medio ambiente. La sincronización del ritmo circadiano con los ciclos luz-oscuridad y vigilia-sueño y de los ritmos infradianos con los cambios estacionales están presentes y pueden detectarse desde muy temprano en la escala filigenética. En la especie humana, el nivel más alto de esta escala, estos ritmos tienen una importancia fundamental para mantener las funciones hormonales normales. Sin embargo, el ser humano es capaz de alterarlos, al no estar tan sujeto a los cambios ambientales. Esta posibilidad ha dado lugar a la aparición de nuevos problemas, como el del *jet-lag* o el de los trastornos que derivan de los trabajos por turnos o nocturnos. Ambas situaciones conllevan una desestructuración inicial de los ritmos biológicos, que suelen resincronizarse luego rápidamente. No obstante, ya que no todos los ritmos biológicos tienen un mismo "tiempo interno" ni son capaces de ajustarse a una misma velocidad, es fácil que en esas situaciones ocurran a veces desajustes, que se manifiestan como síntomas diversos (cefaleas, desorientación, disminución de la capacidad intelectual, etc.).

Desde un punto de vista terapéutico, al objeto de evitar estos trastornos, se ha ensayado la administración de melatonina o de algunos de sus derivados, con resultados dudosos. La melatonina es una hormona de origen epifisario, cuya síntesis parte del L-triptófano y se realiza a través de una serie de pasos, con metabolitos intermediarios como la serotonina. En los animales la falta de luz activa la síntesis de melatonina, que se libera directamente a la sangre, ya que no es posible su almacenamiento. En este sentido, en algunos estudios realizados en modelos animales el triptófano se ha utilizado como tratamiento farmacológico del SAOS experimental^(3,4). En la especie humana, el sistema que regula la secreción de

la melatonina no se conoce adecuadamente, ni siquiera es seguro que persista o cumpla funciones similares a las que lleva a cabo en otras especies animales.

Hormonas y metabolitos ajenos al eje hipotálamo-hipofisario

Glucosa

Estudios recientes indican que el momento del día (ritmo circadiano) y el sueño no solamente influyen en la secreción hormonal hipofisaria, sino también en otros mecanismos metabólicos, como el de la regulación de la glucemia y el de la producción de insulina⁽⁵⁻⁷⁾. Así, por ejemplo, la tolerancia a la glucosa varía durante el día de manera significativa. Comienza a elevarse por la tarde y asciende hasta media noche. Está en discusión si estos cambios son el resultado del influjo del sueño o la expresión de un ritmo circadiano intrínseco.

Al respecto, en un estudio reciente⁽⁶⁾ se sometió a individuos normales, tras un período con un ciclo de sueño y vigilia normal, a una privación de sueño y luego a un tiempo de sueño durante el día. En este trabajo pudo observarse cómo el ritmo circadiano de la glucosa necesita varios días para volver a constituirse y para adaptarse a los cambios en el ciclo luz-oscuridad o sueño-vigilia. Además, el retraso en unas 12 horas en el establecimiento del sueño permitió analizar, en ausencia de sueño, el efecto directo de la hora del día sobre la glucemia. En sentido inverso, la acción inmediata del sueño sobre la glucosa pudo valorarse fácilmente, ya que los individuos estudiados dormían a horas del día en las que el sueño no es habitual. Las modificaciones en la glucemia debidas a la ingestión de alimentos o al ejercicio se evitaron manteniendo a todos los sujetos en ayunas, en reposo y con una infusión endovenosa continua de glucosa. El perfil horario obtenido para la glucosa durante las 24 horas del día se muestra en la figura 2. Además de las oscilaciones rápidas podían distinguirse tres picos bien definidos, uno durante el sueño nocturno normal,

otro durante el tiempo de privación del sueño y otro durante el sueño diurno. Los valores comenzaban a elevarse por la tarde, hasta alcanzar un pico máximo 3 a 5 horas después del establecimiento del sueño. La ausencia de sueño no evitaba la producción de este pico sérico, lo que sugiere la existencia de una variación circadiana intrínseca en la glucemia. El nivel matutino de la glucosa era similar después de una noche normal de sueño y tras una noche con privación de sueño. Además, el sueño diurno tras la privación nocturna de sueño no modificaba la elevación vespertina de la glucemia. En conclusión, en condiciones normales la tolerancia a la glucosa depende de la hora del día (ritmo circadiano) y no del ciclo del sueño, que simplemente se superpone y no es un factor determinante al respecto. La secreción de insulina y la insulínemia mostraban durante el sueño un perfil interesante. El establecimiento del sueño, con independencia de la hora del día en la que se produjera, se traducía por un incremento en la producción de insulina y en una elevación de sus niveles en sangre.

En relación con este trabajo⁽⁶⁾, se ha pensado en la posibilidad de que las variaciones circadianas de la glucosa sérica tengan su origen en una menor utilización de esta sustancia durante la noche o en un aumento de su liberación hepática. Adicionalmente, también se ha demostrado una correlación entre el incremento nocturno de la glucosa y la secreción de algunas hormonas, esencialmente la GH. El significado de esta relación es desconocido.

Insulina

La secreción de insulina también varía durante el sueño. Por una parte, experimenta oscilaciones rápidas, que ocurren cada 9 a 15 minutos. Por otro lado, muestra oscilaciones ultradianas, más lentas, que suceden cada 70 a 140 minutos. El origen de ambos tipos de oscilaciones es diferente. Las oscilaciones ultradianas tienen una periodicidad similar a la de otras hormonas hipofisarias (ACTH, GH, LH, TSH, PRL) y están en relación con las fases

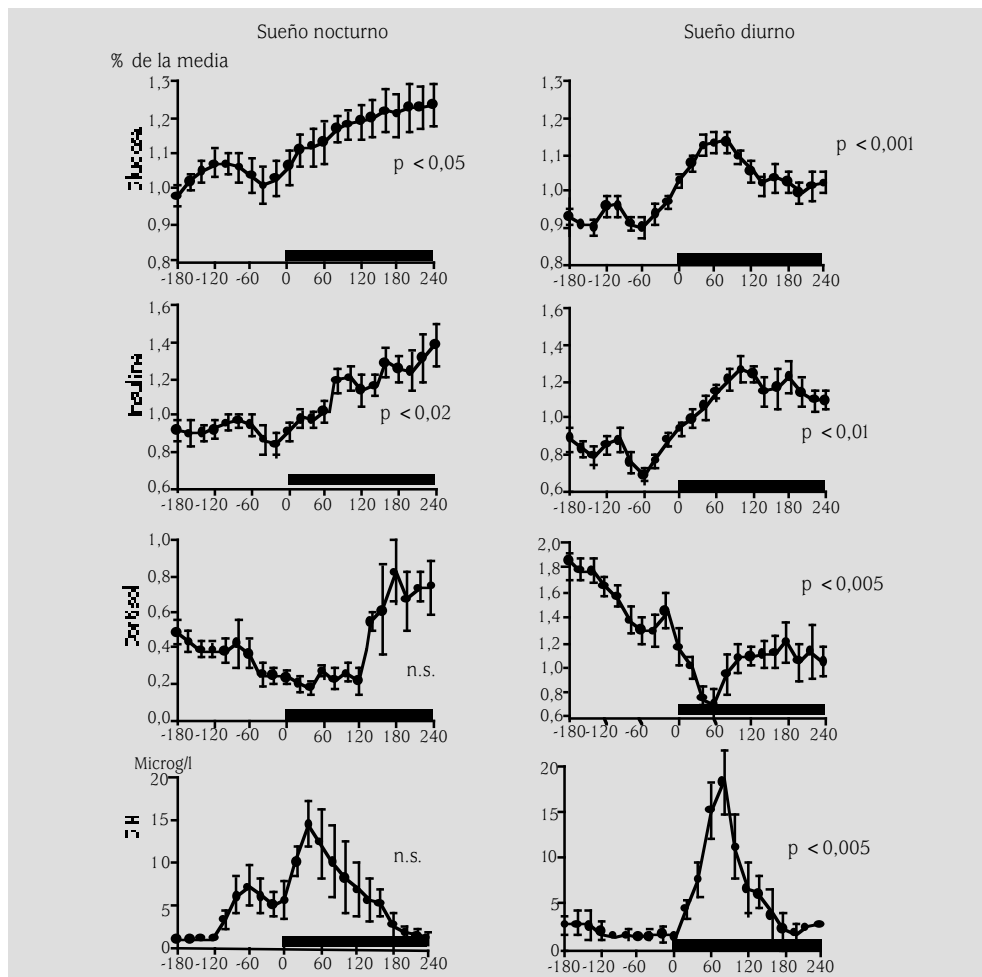


FIGURA 2. Efectos del establecimiento del sueño sobre algunas hormonas. Valores séricos (media \pm desviación estándar) de glucosa, insulina, cortisol y hormona del crecimiento antes y después del sueño nocturno (izquierda) y diurno, después de 28 horas de vigilia (derecha). Las barras negras corresponden al tiempo de sueño. Modificado de van Cauter et al.⁽⁶⁾.

REM y no REM del sueño. Según el trabajo de Kern et al.⁽⁸⁾ el sueño REM coincide con una disminución en los valores de insulina y el no REM con un aumento, sobre todo al inicio de esta fase del sueño. Los niveles de insulina decrecen coincidiendo con los despertares, generalmente cortos, que puedan producirse durante el sueño.

En algunos estudios^(9,10), aunque no en otros⁽⁸⁾, se ha encontrado que la administración parenteral de insulina puede influir en la

regulación del sueño. A este respecto se ha descrito tanto una disminución como un aumento de las fases REM.

Glucagón

En el trabajo de Kern et al.⁽⁸⁾ se valoraron los niveles de glucagón sérico y su relación con las fases del sueño. Tal y como ocurre con la insulina, el glucagón también disminuye durante las fases de sueño REM y aumenta durante el sueño no REM, con un pico máximo al

comienzo de cada una de las etapas no REM. Estos hallazgos sugieren la existencia de una interacción entre el sistema nervioso central y la actividad secretora del páncreas, en concreto con las células alfa, secretoras de glucagón, y con las células beta, secretoras de insulina. Los picos de liberación de ambas hormonas al inicio de las fases no REM hace pensar en la posibilidad de una inhibición activa durante los episodios REM precedentes. Recientemente, otros autores⁽⁷⁾ han señalado que las oscilaciones ultradianas de la insulina podrían deberse a factores intrapancreáticos, que influirían sobre el sueño y producirían oscilaciones suaves en la secreción insulínica⁽⁷⁾.

Hasta el momento hay muy poca información sobre la relación existente entre la insulina, el glucagón y el sueño. Menos aún sobre las posibles alteraciones de esta relación en situaciones patológicas como pueden ser los trastornos respiratorios del sueño. Spiegel et al.⁽¹¹⁾ han analizado las variaciones hormonales que ocurren después de un período de privación de sueño (4 horas de sueño al día durante 6 días consecutivos) y las han comparado con las que se observan tras un período de sueño normal (12 horas al día durante 6 días consecutivos). La privación de sueño produce las siguientes alteraciones: a) una intolerancia a la glucosa, cuyo origen pudiera estar en un aumento del tono simpático y en una disminución de la respuesta de las células beta del páncreas; b) un descenso de la captación de glucosa por el cerebro, no dependiente de la insulina; c) una disminución lenta de los niveles vespertinos del cortisol sérico, que parece deberse a un deterioro del sistema de retroalimentación negativo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; y d) un pequeño aumento de la secreción nocturna de la TSH.

Péptido intestinal vasoactivo (VIP)

El VIP es un neurotransmisor del sistema vegetativo no-adrenérgico no-colinérgico que puede detectarse en numerosos órganos y sistemas de la economía. Varios trabajos expe-

rimentales han demostrado que el VIP participa en la regulación del sueño, en particular en la inducción del sueño REM, al actuar sobre la formación reticular pontina. Su administración central a animales de experimentación (ratas, conejos y gatos) conlleva la rápida aparición de un sueño en fase REM⁽¹²⁻¹⁴⁾. En los seres humanos se ha comprobado que existe una fluctación circadiana de los niveles del VIP, que aumentan durante la noche. Curiosamente, este incremento está abolido en los ancianos.

Murk et al.⁽¹⁵⁾ administraron diferentes dosis de VIP a seres humanos por vía intravenosa durante el sueño (entre las 22:00 y las 01:00 horas). Según los mencionados autores el VIP determina que los ciclos de sueño sean más prolongados, con un aumento en la duración tanto del sueño REM como en la del no REM. Asimismo, el VIP produce un efecto de avance de fase en los ciclos de sueño REM y en la secreción endógena de cortisol.

Otros neuropéptidos del núcleo supraquiasmático, como el péptido de liberación gástrica (GRP), también se han implicado en la regulación del ciclo sueño-vigilia, aunque la información al respecto es aún muy escasa, además de confusa⁽¹⁶⁾.

LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Los repetidos episodios de obstrucción de la vía aérea superior que caracterizan al SAOS con frecuencia se asocian a fenómenos de hipoxemia y de fragmentación del sueño. Ambas circunstancias pueden modificar los ritmos de secreción de algunas hormonas. A su vez, son varios los trastornos endocrinos y metabólicos que pueden favorecer, por diversos mecanismos, el desarrollo de un SAOS o de algún trastorno respiratorio del sueño.

Menopausia, hormonoterapia y síndrome de apnea obstructiva del sueño

Los trastornos respiratorios del sueño son más frecuentes en el sexo masculino. El úni-

co estudio de prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño realizado hasta la fecha en mujeres, en una muestra obtenida a partir de la población general, ha evidenciado que la menopausia es un factor de riesgo para padecer un SAOS y que el tratamiento hormonal sustitutivo es un factor de protección al respecto^(17,18). En uno de esos trabajos⁽¹⁷⁾, llevado a cabo en 12.219 mujeres y 4.360 hombres, se objetivó que la prevalencia del SAOS, definido por la existencia de síntomas específicos y un índice de apnea-hipopnea (IAH) mayor de 10, era del 3,9% en los hombres, del 0,6% en las mujeres premenopáusicas, del 0,5% en las mujeres menopáusicas sometidas a un tratamiento hormonal sustitutivo y del 2,7% en las mujeres menopáusicas no tratadas en este sentido.

Varios ensayos clínicos llevados a cabo con muestras más pequeñas también han demostrado la eficacia del tratamiento con estrógenos, solos o asociados a progestágenos, para mejorar los síntomas y disminuir la prevalencia del SAOS en las mujeres menopáusicas^(19,20). La mejoría observada en estos estudios se traducía por un descenso del índice de eventos respiratorios nocturnos, un aumento total del sueño REM y un incremento del nivel medio de la saturación de oxígeno asociada a las desaturaciones. Sin embargo, pese a estos hallazgos, no parece que en el momento actual la evidencia científica sea suficiente como para proponer un ensayo clínico reglado que analice la eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo en la reducción del riesgo de padecer un SAOS en mujeres postmenopáusicas⁽¹⁹⁾.

Algunos trabajos clásicos, que surgieron de la observación de la distinta prevalencia del SAOS en las mujeres, postularon la posibilidad de que las hormonas sexuales femeninas, fundamentalmente la progesterona, tuvieran un efecto en la prevención de los trastornos respiratorios del sueño en los hombres. Estas hormonas actuarían estimulando la ventilación⁽²¹⁾. Efectivamente, se ha comprobado que un derivado de la progesterona, la medroxiprogesterona, es un estimulante respiratorio que

aumenta la respuesta ventilatoria a la hiper-capnia y a la hipoxia, probablemente a través de un mecanismo central. Sin embargo, los resultados derivados de la aplicación de estos fármacos al tratamiento del SAOS son, como mínimo, discutibles y poco ilusionantes. En el trabajo de Strohl et al.⁽²¹⁾, en el que cuatro de nueve enfermos mostraron cierta mejoría en algunos fenómenos respiratorios nocturnos, no está claro si esta circunstancia se debió a la pérdida de peso que los pacientes experimentaron en el transcurso del estudio. Además, otros autores no han podido reproducir estos hallazgos. Esta controversia dio lugar, en 1989, a un ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado, del que puede concluirse que la medroxiprogesterona carece de interés en el tratamiento del SAOS, pues no reduce el IAH de forma significativa^(22,23). Incluso los enfermos que experimentaron alguna mejoría mantuvieron valores muy alejados de la normalidad. Por otra parte, la medroxiprogesterona produce importantes efectos secundarios (impotencia, molestias en las mamas, hirsutismo, alopecia, etc.) y aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, todo ello posiblemente en relación con una caída en los niveles de testosterona en sangre.

Hipotiroidismo y síndrome de apnea obstructiva del sueño

Varios trabajos en los últimos años han estudiado la existencia de una posible relación entre el hipotiroidismo y el SAOS⁽²⁴⁻²⁷⁾. Y esto, no sólo para estimar la prevalencia del SAOS en el hipotiroidismo, sino también, a la inversa, para analizar si la disfunción tiroidea, clínica o bioquímica, es más frecuente en los enfermos que padecen un SAOS. La obesidad, la macroglosia, el depósito de mucopolisacáridos en los tejidos de la vía aérea superior, las anomalías en la regulación de la respiración y las alteraciones en la función de los músculos faríngeos, presentes en ambos procesos, podrían explicar esta asociación. Sin embargo, la información disponible es limitada. La mayor parte de los trabajos publicados son referen-

cias a casos aislados. Únicamente en algunos artículos se describen series más amplias^(24,27,29-32). En todos ellos se acepta la existencia de una asociación no casual entre el hipotiroidismo y el SAOS. En consecuencia, resulta lógico plantear la pregunta de si es necesario determinar los niveles séricos de las hormonas tiroideas en los enfermos con un SAOS o de si deben efectuarse estudios polisomnográficos en los pacientes diagnosticados de un hipotiroidismo.

Los estudios realizados hasta la fecha coinciden en señalar que, en general, la función tiroidea no está alterada en los pacientes con un SAOS. Winkelman et al.⁽²⁵⁾ valoraron esta función en 103 individuos con SAOS y en 135 sin un SAOS, todos ellos remitidos a la consulta para descartar un trastorno respiratorio del sueño. Los autores mencionados no encontraron diferencias significativas en el número de casos de hipotiroidismo que pudieron diagnosticar en uno y otro grupo de individuos (2,9% y 0,7%, respectivamente). Mickelson et al.⁽²⁶⁾ han referido resultados similares después de analizar la función tiroidea en 834 enfermos enviados consecutivamente a su consulta con la sospecha de padecer un SAOS. Sólo en 10 de ellos se objetivó un hipotiroidismo (1,2%) y sólo cuatro de éstos 10 tenían un SAOS asociado. También Casas et al.⁽²⁷⁾ han comunicado hallazgos semejantes. Cabe concluir, por tanto, que no parece que sea necesario el llevar a cabo, de forma rutinaria, determinaciones hormonales tiroideas en todos los pacientes con un SAOS.

Otra cuestión es conocer si la prevalencia del SAOS es mayor en los enfermos hipotiroideos que en la población general. En este sentido la información disponible es contradictoria. Algunos autores han hallado que los ronquidos y los episodios apneicos nocturnos son más frecuentes en estos enfermos, cuando aún no han sido tratados (se observan hasta en un 80% de los casos), que en las personas normales⁽²⁸⁻³⁰⁾. En el mismo sentido, Casas et al.⁽²⁷⁾ demostraron la existencia de un SAOS en ocho de doce enfermos con un hipotiroi-

dismo primario (66,6%), en seis de los cuales, además, el SAOS era grave. La presunta asociación del SAOS con el hipotiroidismo se ha puesto principalmente en relación con el estrechamiento de la vía aérea superior, ocasionado por el depósito de mucoproteínas, con la disfunción muscular faríngea (miopatía hipotiroidea) y con anomalías en el control de la respiración. Otros trabajos⁽²⁴⁾, sin embargo, no han conseguido confirmar estos resultados. El origen de estas discrepancias pudiera estar tanto en el pequeño tamaño de las series estudiadas como en la existencia de factores de confusión, tales como el distinto índice de masa corporal (BMI) o la diferente edad de los sujetos valorados en cada serie. En general, en los estudios en los que la prevalencia del SAOS en los pacientes hipotiroideos se encontró elevada incluyen individuos más obesos y de mayor edad.

Cuando coexiste un hipotiroidismo y un SAOS en un mismo enfermo, la hormonoterapia suele asociarse con una mejoría del SAOS^(24,27-29), si bien ésta no se produce hasta que no ha pasado un cierto tiempo y ha transcurrido más de un año desde que se alcanzó el estado eutiroideo^(24,26).

Hipogonadismo masculino y síndrome de apnea obstructiva del sueño

En los varones jóvenes normales los niveles séricos de testosterona aumentan 10 a 30 minutos después de que se produzca el primer episodio de sueño en fase REM. Luego siguen elevándose de forma progresiva durante toda la noche. Además, en cada fase REM la secreción de testosterona aumenta hasta un 15% con respecto a la liberación que se observa en las fases de sueño no REM⁽³³⁾. En relación con este fenómeno no resulta extraño, por tanto, que los hombres que padecen un SAOS tengan un importante trastorno en la producción de testosterona y en su ritmo de secreción. Del mismo modo, también es anormal la síntesis de otras hormonas sexuales, como la LH y la hormona sexual ligada a globulinas (Fig. 3)⁽³⁴⁻³⁶⁾. Tanto el pico de secreción de la tes-

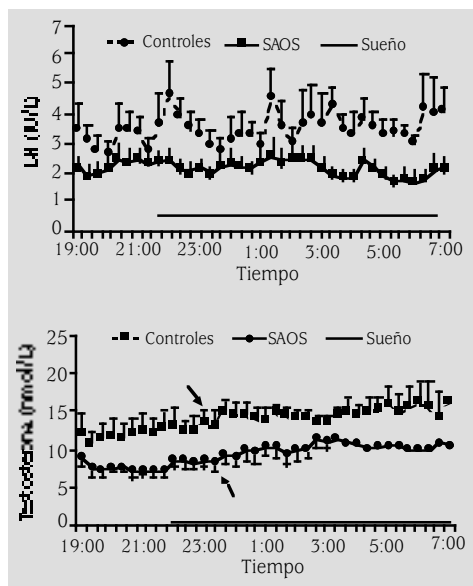


FIGURA 3. Efecto del síndrome de apnea obstructiva del sueño en la secreción nocturna de la testosterona y de la hormona luteotropa (LH) (media \pm desviación estándar). El primer episodio de sueño con movimientos oculares rápidos (REM) está indicado con una flecha. Modificado de Luboshitzky et al⁽⁵⁶⁾.

tosterona como su área bajo la curva durante el sueño son claramente menores en los pacientes con un SAOS que en los varones adultos normales. Estas alteraciones se mantienen, incluso, cuando se ajustan los resultados en atención a la edad y al BMI de los enfermos, detalle muy importante si se considera la frecuencia de la obesidad en el SAOS. A su vez, la obesidad mórbida se asocia con un hipogonadismo reversible y con una disminución de los niveles séricos de la hormona sexual ligada a globulinas y de la testosterona.

Los déficit hormonales descritos explicarían la prevalencia de la impotencia y de la disfunción sexual en el SAOS. Los mecanismos fisiopatológicos que pudieran estar implicados en el origen de esta alteración del eje hipotálamo-gonadal son la fragmentación del sueño, la hipoxia^(50,37) y la repetición de los microdespertares y de las apneas e hipopneas⁽⁵⁶⁾. El

tratamiento del SAOS con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) normaliza la testosterona sérica después de tres meses de comenzar⁽³⁴⁾.

Hormona del crecimiento y síndrome de apnea obstructiva del sueño

Secreción de la hormona del crecimiento (GH) en los enfermos con un síndrome de apnea obstructiva del sueño

La secreción de la GH está disminuida en los pacientes que padecen un SAOS^(52,36,37). El grupo de Krieger⁽⁵⁸⁾ ha demostrado, en una muestra de ocho enfermos con un SAOS, que los niveles nocturnos de GH, determinados cada 10 minutos, eran menores que los existentes después de una noche de tratamiento con CPAP. Estos últimos, además, tendían a correlacionarse con el tiempo de sueño transcurrido en fases definidas por ondas lentas. Adicionalmente, también se ha observado que la obesidad, muy frecuente en el SAOS, se asocia con una menor secreción nocturna de GH. Esta secreción se normaliza tras el tratamiento con CPAP⁽⁵⁸⁾.

En el mismo sentido, en un estudio reciente⁽⁵⁹⁾ se ha analizado la actividad de la GH, la del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (*insulin-like growth factor-I* o IGF-I) y la del eje GH-IGF-I en enfermos con un SAOS, en pacientes con una obesidad simple y en individuos normales, tanto en situación basal como tras el estímulo realizado con la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH-arginina) (Fig. 4). En los primeros la respuesta de las células somatotropas era menor que la observada en los pacientes con una obesidad simple, que a su vez respondían menos que los controles normales. Estos resultados se mantenían después de considerar y corregir el efecto de algunas variables de confusión, como la edad. En el SAOS parece que existe, por tanto, un trastorno en la capacidad secretora de las células somatotropas, que son menos sensibles a la acción de la GHRH como consecuencia de trastornos que no sólo

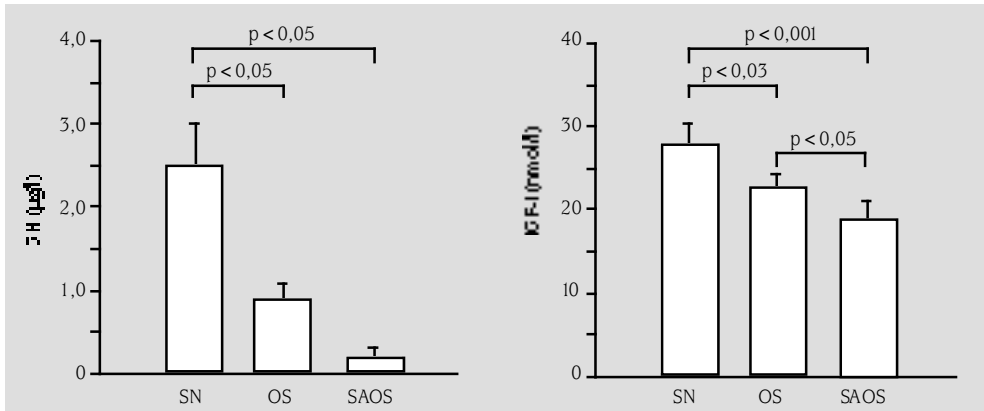


FIGURA 4. Valores basales de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) en individuos normales (SN), en obesos simples (OS) y en enfermos con un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Modificado de Gianotti et al⁽⁵⁹⁾.

dependen del posible sobrepeso que pueda coexistir. En conclusión, los mecanismos a los que se ha atribuido la menor secreción de GH en el SAOS son los siguientes: a) anomalías en la estructura del sueño, con menos tiempo de sueño en fases con ondas lentas, que son prácticamente las únicas en las que se sintetiza y libera la hormona; b) la obesidad o, simplemente, el sobrepeso; c) la resistencia a la insulina; y d) la hipoxia, que altera el normal funcionamiento de las células somatotropas.

En los niños la relación entre la GH y la respiración nocturna también es muy importante. Un grupo japonés⁽⁴⁰⁾ ha demostrado que la secreción de esta hormona, estudiada en niños con trastornos respiratorios del sueño, aumenta significativamente tras la tonsilectomía. Las consecuencias que pueden derivarse de estos hallazgos, en relación con el crecimiento infantil en estos casos, son evidentes. Algunos autores han investigado no sólo la GH, sino también el metabolismo del IGF-I en niños y adultos con un SAOS. Este factor se produce fundamentalmente en el hígado y se libera en respuesta al estímulo ejercido por la GH. Los niveles séricos del IGF-I también están disminuidos en los pacientes con un SAOS, en comparación con lo que se observa en las personas normales o en los indi-

viduos con una obesidad simple. El tratamiento con CPAP normaliza, además de los niveles de la GH, los del IGF-I^(54,59).

Prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en la acromegalia

En la literatura apenas se encuentran trabajos que hagan referencia a la asociación entre la acromegalia y el SAOS⁽⁴¹⁻⁴⁸⁾. Conociendo los rasgos clínicos de los enfermos acromegálicos, cabría pensar en su predisposición a presentar episodios apneicos. En la acromegalia existen anomalías en la vía aérea superior, fundamentalmente originadas por la macroglosia y por el estrechamiento faríngeo. La disminución del calibre del tracto respiratorio puede deberse tanto a la hipertrofia de las partes blandas del cuello y del suelo de la boca como al aumento de las estructuras óseas del macizo facial. Por otra parte, también pueden existir trastornos en el control de la ventilación^(41,42).

La prevalencia de la acromegalia es muy baja. Se estima en unos 35 a 70 casos por cada millón de habitantes. En consecuencia, no parece que se justifique la determinación sistemática de la GH sérica en todo SAOS. Por el contrario, si pudiera ser útil investigar la presencia de un SAOS en los enfermos acrome-

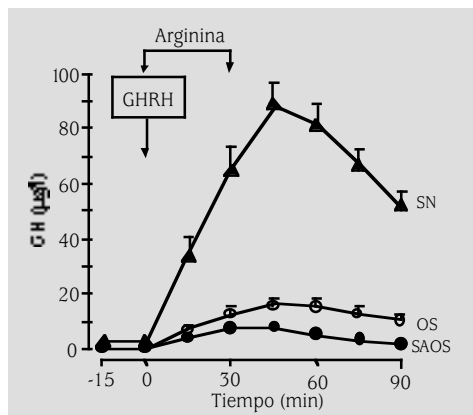


FIGURA 5. Respuesta de la hormona somatotropa (GH) (media \pm desviación estándar) a la hormona liberadora de GH (GHRH) más arginina en individuos normales (SN), en obesos simples (OS) y en enfermos con un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Modificado de Gianotti et al⁽⁵⁹⁾.

gálicos, ya que las repercusiones sobre el pronóstico y el tratamiento de esta enfermedad pudieran ser importantes.

Varios trabajos han demostrado que la prevalencia del SAOS está aumentada en los enfermos acromegálicos^(41-43,46). El porcentaje de pacientes que, padeciendo esta enfermedad, presenta simultáneamente un SAOS oscila entre un 70 y un 80%. A este respecto, en nuestro país Jiménez-Alfaro et al.⁽⁴⁹⁾ han encontrado que la prevalencia del SAOS, en 30 pacientes afectos de una acromegalia activa (GH sérica media: 24 ± 17 ng/ml; somatomedina C sérica media: 826 ± 207 ng/ml), previamente no tratada y con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de nueve años, alcanzaba un 66%. En estos enfermos el índice de desaturación (número de desaturaciones mayores de un 4% por cada hora de sueño) fue superior a 10 en un 53% de los casos. En cinco enfermos se comprobó que la saturación de oxígeno estaba por debajo del 85% más de un 10% del tiempo total del registro polisomnográfico.

Con respecto a la actividad de la acromegalia, es interesante señalar que la normali-

zación de la GH y del IGF-I, tras reseca el adenoma hipofisario, no siempre se acompaña, ni incluso años después, de la desaparición del SAOS^(44,49). Algo similar ocurre tras el tratamiento con octreotide, un análogo de la somatostatina. En este caso, el SAOS puede persistir durante mucho tiempo, una vez que se ha normalizado la GH, o puede, por el contrario, remitir por completo cuando aún sólo se ha producido una mejoría parcial en los niveles de la hormona⁽⁴⁵⁾. En general, por tanto, no suele observarse una relación directa entre la GH sérica y la mejoría del IAH de cada enfermo. Es posible que las alteraciones craneofaciales propias de la acromegalia, sobre todo las óseas, tarden en regresar tras el tratamiento o que, incluso, no desaparezcan, lo que podría explicar la persistencia del SAOS en algunos enfermos. En otros, con menos anomalías óseas y mayor afectación de las partes blandas, la corrección de los trastornos respiratorios del sueño sería más fácil.

En conclusión, el SAOS se asocia con mucha frecuencia a la acromegalia. Además, en esta última enfermedad también son muy habituales las desaturaciones nocturnas patológicas y la hipoxemia mantenida durante el sueño. Ello lleva a pensar en la conveniencia de realizar una polisomnografía o una poligrafía cardiorespiratoria en toda acromegalia conocida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molitch ME. Neuroendocrinology. En: Felig P, Frohman LA, eds. Endocrinology and metabolism. 4ª ed. Nueva York: McGraw-Hill. 2001. p. 111-71.
2. Kryger MH, Roth T, Carskadon M. Circadian rhythms in humans: an overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 2ª ed. Filadelfia: WB Saunders. 1994. p. 301-8.
3. Schmidt HS. L-tryptophan in the treatment of impaired respiration in sleep. Bull Eur Physio-pathol Respir 1983; 19: 625-9.
4. Vaesey SC, Fenik P, Panckeri K, Pack AI, Hendricks JC. The effects of trazodone with L-tryptophan on sleep-disordered breathing in the English bulldog. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1659-67.

5. Van Cauter E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res* 1990;34:45-53.
6. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991; 88: 934-42.
7. Simon C, Brandenberger G. Ultradian oscillations of insulin secretion in humans. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 1): S258-S261.
8. Kern W, Offenheuer S, Born J, Fehm HL. Entrainment of ultradian oscillations in the secretion of insulin and glucagon to the non-rapid eye movement/rapid eye movement sleep rhythm in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1541-7.
9. Obal F, Kapas L, Bodosi B, Krueger JM. Changes in sleep in response to intracerebral injection of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the rat. *Sleep Res Online* 1998; 1: 87-91.
10. De Saint Hilaire Z, Charnay Y, Mikolajewski R, Gaillard JM. Active immunization against insulin affects sleep and feeding in rats. *Physiol Behav* 1995; 57: 803-6.
11. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435-9.
12. Kohlmeier KA, Reiner PB. Vasoactive intestinal polypeptide excites medial pontine reticular formation neurones in the brainstem rapid eye movement sleep-induction zone. *J Neurosci* 1999; 19: 4073-81.
13. Bourgin P, Ahnaou A, Laporte AM, Hamon M, Adrien J. Rapid eye movement sleep induction by vasoactive intestinal peptide infused into the oral pontine tegmentum of the rat may involve muscarinic receptors. *Neuroscience* 1999; 89: 291-302.
14. Bourgin P, Lebrand C, Escourrou P, Gaultier C, Franc B, Hamon M, Adrien J. Vasoactive intestinal polypeptide microinjections into the oral pontine tegmentum enhance rapid eye movement sleep in the rat. *Neuroscience* 1997; 77: 351-60.
15. Murk H, Guldner J, Colla-Muller M, Frieboes RM, Schier T, Widemann K, et al. VIP decelerates non-REM-REM cycles and modulates hormone secretion during sleep in men. *Am J Physiol* 1996; 271: R905-R911.
16. Schilling J, Nurnberger F. Dynamic changes in the immunoreactivity of neuropeptide systems of the suprachiasmatic nuclei in golden hamsters during the sleep-wake cycle. *Cell Tissue Res* 1998; 294: 233-41.
17. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
18. Young T. Menopause, hormone replacement therapy, and sleep-disordered breathing: are we ready for the heat? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
19. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause* 1999; 6: 186-7.
20. Regestein QR. Sleep apnoea in menopause. *Menopause* 1999; 6: 186-7.
21. Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH. Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA* 1981; 254: 1230-2.
22. Cook WR, Benich JJ, Wooten SA. Indices of severity of obstructive sleep apnoea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy. *Chest* 1989; 96: 262-6.
23. Millman RP. Medroxyprogesterone and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 96: 225-6.
24. Lin CC, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest* 1992; 102: 1296-9.
25. Winkelman JW, Goldman H, Piscatelli N, Lucas SE, Dorsey CM, Cunningham S. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? *Sleep* 1996; 19: 790-3.
26. Mickelson SA, Lian T, Rosenthal L. Thyroid testing and thyroid hormone replacement in patient with sleep disordered breathing. *Ear Nose Throat* 1999; 78: 768-71 y 1999; 78: 774-5.
27. Casas JM, Fernández JM, Cabello J, Bascuñana J, Jiménez-Alfaro C, García-Casasola G, et al. Hypothyroidism in patients suspected of sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 17): 581 (Abs).
28. Hira HS, Sibal L. Sleep apnea syndrome among patients with hypothyroidism. *J Ass Phys India* 1999; 47: 615-8.
29. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, Piccetti C, Hofeldt F, Tellis CJ, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101: 491-4.

30. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988; 85: 775-9.
31. Bai Y. Primary hypothyroidism with obstructive sleep apnea syndrome. *Chung-Kuo-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan-Hsueh-Pao* 1992; 14: 267-72 (Abs Medline).
32. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyypä MT, Kronholm E, Viikari J, et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1994; 236: 177-81.
33. Roffwarg HP, Sachar EJ, Halpern F, Hellman L. Plasma testosterone and sleep: relationship to sleep stage variables. *Psychosom Med* 1982; 44: 73-84.
34. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 352-8.
35. Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999; 93: 1-7.
36. Uboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Laivie L, et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3394-8.
37. Kouchiama S, Honda Y, Kuriyama S. Influence of nocturnal oxygen desaturation on circadian rhythm of testosterone secretion. *Respiration* 1990; 57: 359-63.
38. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, Wittersheim G, Simon C, Follenius M. Continuous positive airway pressure treatment. Effects on growth hormone, insulin and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Horm Metab Res* 1993; 25: 375-81.
39. Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F, Tassone F, Navene F, Vittori E, et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5052-7.
40. Chiba S, Ashikawa T, Moriwaki H, Tokunaga M, Miyazaki H, Moriyama H. The influence of sleep breathing disorder on growth hormone secretion in children with tonsil hypertrophy. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1998; 101: 878 (Abs Medline).
41. Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HS, Cooper KR. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985; 145: 865-6.
42. Grunstein RR, Kian KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115: 527-32.
43. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klotzar J, Rambousek, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 515-9.
44. Saeki N, Isono S, Nishino T, Luchi T, Yamaura A. Sleep disordered breathing in acromegals: relation of hormonal levels and quantitative sleep study by means bedside oximeter. *Endocrin J* 1999; 46: 585-90.
45. Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1994; 121: 478-83.
46. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Branderburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J* 1999; 14: 196-202.
47. Leibowitz G, Shapiro HS, Salomeh H, Glase B. Improvement of sleep apnoea due to acromegaly during short-term treatment with octreotide. *J Intern Med* 1994; 236: 231-5.
48. Perks WH, Hoorrocks PM, Cooper RA, et al. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J* 1980; 280: 894-7.
49. Jiménez-Alfaro C, García-Casasola G, Álvarez-Sala JL, Lucas T, Paja M, Cabello J, et al. Sleep breathing disorders and acromegaly. *Eur Respir J* 1994; 7(Suppl 18):45 (Abs).

EL PULMÓN Y EL CORAZÓN DURANTE EL SUEÑO

F. García Río, A. Alonso Fernández, M.A. Arias Palomares

Durante el sueño se producen cambios fisiológicos y, a veces, patológicos en los sistemas respiratorio y cardiocirculatorio, que pueden tener importantes consecuencias sobre la evolución de los enfermos. El síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) induce la aparición de efectos cardiovasculares agudos y crónicos. Los cambios en la presión intratorácica, la hipoxia y los microdespertares (*arousals*) son los principales factores responsables de los incrementos de presión arterial que se producen hacia el final de cada apnea obstructiva. De forma más crónica, el SAHOS se asocia con una hiperactividad del sistema nervioso simpático, mediada por quimiorreceptores, y con una depresión del sistema parasimpático, mediada por barorreceptores, así como con alteraciones endoteliales y de la coagulación. Como principales complicaciones cardiovasculares del SAHOS se describen la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, la cardiopatía isquémica, las arritmias cardíacas, la disfunción ventricular izquierda, la enfermedad cerebrovascular y la aterosclerosis. Por otra parte, las enfermedades cardíacas también pueden originar trastornos respiratorios durante el sueño. En concreto, se ha descrito que hasta un 40 % de los pacientes con un insuficiencia cardíaca grave sufre un síndrome de apneas-hipopneas centrales con respiración periódica tipo Cheyne-Stokes. La presencia de este trastorno aumenta la mortalidad de la insuficiencia cardíaca. En estos pacientes la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) tiene importantes efectos respiratorios, cardíacos y neurohormonales, que contribuyen a mejorar la supervivencia.

INTRODUCCIÓN

La asociación de los trastornos respiratorios del sueño con las enfermedades cardiovasculares tiene gran importancia clínica, puesto que condiciona el pronóstico y la evolución de estas últimas⁽¹⁾. Además, permite situar los trastornos respiratorios del sueño como un nuevo factor de riesgo cardiovascular, con la trascendencia derivada de la elevada morbimortalidad de origen cardíaco y cerebrovascular propia de los países desarrollados. Sin embargo, es necesario considerar que entre el corazón y el pulmón existe una relación recíproca durante el sueño. Así, mientras que los trastornos del sueño producen diversas alteraciones de la función cardíaca, la insuficiencia cardíaca también puede, a la inversa, originar importantes trastornos respiratorios del sueño.

EFFECTO DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS OBSTRUCTIVAS DURANTE EL SUEÑO SOBRE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Durante las dos últimas décadas ha aparecido una gran cantidad de estudios en relación con los efectos hemodinámicos y fisiopatológicos agudos de las apneas obstructivas, así como con los cambios adaptativos del sistema cardiovascular a largo plazo y sus potenciales consecuencias (Tabla 1). De modo esquemático, puede considerarse que el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) repercute sobre el sistema cardiovascular, en unión con otros cofactores como la edad, el sexo, las hiperlipidemias, el tabaquismo, la diabetes mellitus o la obesidad. Como consecuencia de ello se inducen cambios estructurales y funcionales del sis-

TABLA 1. Posibles efectos fisiopatológicos de las apneas-hipopneas obstructivas del sueño sobre el sistema cardiovascular. Modificado de Leung y Bradley⁽¹⁴⁾

Efectos agudos

- Disminución del aporte de oxígeno al miocardio
- Hipoxia intermitente
- Disminución del gasto cardíaco
- Incremento de la demanda de oxígeno del miocardio
- Microdespertares (*arousals*)
- Activación del sistema nervioso simpático
- Incremento postcarga del ventrículo izquierdo
- Negativización de la presión intratorácica
- Elevación de la presión sanguínea
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Isquemia miocárdica nocturna
- Edema pulmonar nocturno
- Arritmias cardíacas

Efectos crónicos

- Alteraciones del sistema nervioso autónomo
- Activación del sistema nervioso simpático
- Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca
- Deterioro del control mediante barorreflejos de la frecuencia cardíaca
- Hipertensión arterial sistémica: nocturna y diurna
- Efectos miocárdicos
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Disfunción e insuficiencia ventricular izquierda
- Disfunción diastólica ventricular derecha
- Aumento de la agregabilidad plaquetaria y de la coagulabilidad
- Incremento del riesgo de accidentes cardíacos y cerebrovasculares embólicos y trombóticos

tema cardiovascular, que se manifiestan inicialmente como una hipertensión arterial y que, a largo plazo, pueden originar un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o, incluso, la muerte de estos enfermos. La elevada frecuencia de la hipertensión arterial en este grupo de individuos ha llevado a postular la existencia de un “síndrome Z”, caracterizado por la existencia de obesidad central, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, SAHOS e hipertensión arterial⁽²⁾. Todavía no se ha dilucidado si la presencia de estos factores de riesgo se debe a rasgos genéticos comunes, a la influencia de factores aditivos o a una misma vía causal.

Cambios hemodinámicos durante el sueño normal

La transición de la vigilia a las fases de sueño no asociadas a movimientos oculares rápidos (fases no REM) se acompaña de importantes cambios en la regulación de la respiración y del sistema cardiovascular. Habitualmente desaparece de forma brusca el impulso respiratorio no químico y se origina una ligera reducción de la ventilación minuto, con un aumento de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y una disminución de la presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂)⁽³⁾. Durante las fases de sueño no REM más profundas el control de la respiración depende fundamentalmente de factores metabólicos, lo que lleva a una respiración bastante regular⁽³⁾. En este período se produce un descenso del tono simpático y, por tanto, de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco, las resistencias vasculares sistémicas y el volumen sistólico⁽⁴⁾. Por otro lado, la disminución del tono simpático y el subsiguiente aumento en el tono del sistema parasimpático contribuye a incrementar la sensibilidad de los barorreceptores durante el sueño no REM⁽⁵⁾.

La estabilidad durante la fase no REM del sueño se altera, de forma fisiológica, por la presencia de complejos K y de microdespertares (*arousals*) espontáneos, que se acompañan de una restitución del impulso respira-

torio a niveles similares a los de la vigilia. Esto origina bruscos incrementos en la ventilación minuto, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, que superan incluso los valores de la vigilia. En estos procesos se han visto implicadas elevaciones transitorias de la actividad del sistema nervioso simpático y una disminución de la del sistema parasimpático⁽⁶⁾.

Durante la fase REM la respiración se hace más dependiente de factores conductuales y menos de los estímulos metabólicos⁽¹⁾. Se intensifica la hipoventilación debido a que se eleva el umbral ventilatorio de la PaCO₂, disminuyen los estímulos químicos y se produce una atonía de la musculatura respiratoria no diafragmática⁽³⁾. Por el contrario, la actividad del sistema nervioso simpático, la presión arterial y la frecuencia cardíaca retornan a niveles similares a los del estado de vigilia. Pueden experimentar, incluso, incrementos ocasionales en relación con los períodos fásicos del sueño REM⁽⁴⁾. No obstante, en el adulto sano la fase REM no suele superar un 10% del tiempo total de sueño. Por tanto, puede considerarse que durante el sueño el sistema cardiovascular se mantiene en una situación de reposo.

Efectos cardiovasculares agudos del sueño en el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño

Los pacientes con un SAHOS experimentan aumentos bruscos y transitorios de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial cinco a siete segundos después de la finalización de las apneas, coincidiendo con el *arousal*, la máxima desaturación y el mayor aumento de la respuesta ventilatoria⁽⁷⁾. Se cree que estos cambios se deben, fundamentalmente, al incremento de la negatividad de la presión intratorácica que ocurre durante las apneas obstructivas, así como también a la hipoxia y a la reacción al propio *arousal*.

Los cambios en la presión intratorácica incrementan la presión transmural del ventrículo izquierdo, como consecuencia de la elevación de la postcarga, por la mayor diferencia existente entre las presiones intra y

extracardíacas⁽⁸⁾. Se favorece así el retorno venoso al ventrículo derecho, lo que conduce a la distensión del mismo, produciéndose una dificultad para el llenado diastólico del ventrículo izquierdo⁽⁹⁾. Además, la presión intratorácica negativa también contribuye, directamente, a la disfunción diastólica ventricular, porque altera la normal relajación ventricular. La disminución del volumen sistólico durante las apneas obstructivas, secundaria al aumento de la postcarga y al descenso de la precarga, es proporcional a los cambios que suceden en la presión intratorácica⁽¹⁰⁾.

El incremento de la presión negativa induce una elevación de la presión transmural intratorácica de la aorta, lo que condiciona una activación de los barorreceptores aórticos que inhiben el flujo simpático⁽¹¹⁾. Por otro lado, el descenso de la presión arterial, por el menor volumen sistólico, conlleva una activación de los barorreceptores carotídeos. En la fase inicial de la apnea, el balance es favorable a los barorreceptores aórticos y, por tanto, se produce una caída de la presión arterial. Sin embargo, la magnitud de la hipoxia y de la respuesta vasoconstrictora simpática, desencadenada al final de la apnea, invierte esta relación^(7,8,11).

En efecto, la hipoxia, amplificada por la acción de la apnea y de la retención de CO₂, origina un hipertono simpático en la fase final de la apnea obstructiva, ocasionando un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial⁽¹²⁾. La magnitud del incremento tensional en la fase post-apnea es directamente proporcional a la intensidad de la desaturación⁽¹³⁾. No obstante, deben existir otros mecanismos implicados, puesto que la administración de oxígeno durante la noche tiene muy poco efecto sobre los cambios de la presión arterial⁽¹³⁾. Los *arousals* contribuyen al aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial que se observa al finalizar las apneas⁽⁸⁾, aunque algunos autores consideran que su papel al respecto es secundario⁽¹⁴⁾. Un posible factor de confusión cuando se estudia la influencia de los *arousals* es que éstos se

acompañan de un incremento del impulso ventilatorio, que indirectamente podría activar las neuronas del tronco encefálico implicadas en la estimulación del sistema cardiovascular.

Efectos cardiovasculares a largo plazo del síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño

– *Sistema nervioso autónomo.* El SAHOS produce alteraciones crónicas del sistema nervioso autónomo en lo que se refiere a la regulación cardiovascular. Se caracterizan por un incremento de la actividad del sistema simpático, una disminución de la sensibilidad de los barorreflejos y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y un aumento de la variabilidad de la presión arterial.

Los pacientes con un SAHOS tienen un tono simpático mayor que el de los individuos control, tanto durante el sueño como en vigilia^(15,16). La eliminación de las apneas, de la hipoxemia y de los *arousals* con una CPAP administrada por vía nasal logra disminuir la actividad simpática después de varios meses de tratamiento⁽¹⁷⁾.

Aunque los mecanismos por los que el SAHOS incrementa el tono simpático no se conocen completamente, diversas evidencias sugieren que los cuerpos carotídeos podrían ser las estructuras mediadoras de la respuesta. Se ha señalado que estos enfermos experimentan una pérdida de la sensibilidad de sus quimiorreceptores periféricos, mediada por un trastorno dopaminérgico, como mecanismo de adaptación a la sucesión de episodios de hipoxia que se desencadenan por las apneas⁽¹⁸⁾. Sin embargo, la sensibilidad del cuerpo carotídeo parece depender de un balance entre la inhibición ocasionada por la hipoxia y la excitación desencadenada por los *arousals*⁽¹⁹⁾. De esta forma, en algunos enfermos el incremento de la actividad simpática se relaciona con una mayor sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos^(20,21).

La repetición de las elevaciones de la presión arterial que se producen al finalizar las

apneas también repercute sobre los barorreceptores del arco aórtico y del cuerpo carotídeo, disminuyendo su sensibilidad⁽²²⁾. La supresión de la actividad de los barorreceptores aminora el tono del sistema nervioso parasimpático, contribuyéndose así al incremento de la actividad simpática. El tratamiento con CPAP restaura la sensibilidad de los barorreflejos^(22,23).

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca permite conocer el balance existente entre la actividad simpática y la parasimpática, puesto que la variabilidad a alta frecuencia depende del sistema parasimpático y a baja frecuencia del simpático. En general, los enfermos con un SAHOS muestran una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia y un incremento de la variabilidad de baja frecuencia⁽²⁴⁾.

– *Efectos vasculares y endoteliales.* Aunque inicialmente se planteó que la hipertensión arterial sistémica que aparece en el SAHOS podría depender de una excesiva producción de vasoconstrictores endógenos (endotelina-1) o de un déficit de vasodilatadores endógenos (óxido nítrico), los hallazgos actuales no confirman estas sospechas. Sin embargo, es posible que la hipoxia intermitente del SAHOS promueva la liberación de radicales libres, así como lesiones de la pared vascular por isquemia-reperfusión⁽²⁵⁾. Se especula si estas alteraciones pueden precipitar o acelerar el proceso aterosclerótico.

– *Sistema de la coagulación.* El SAHOS se asocia a una mayor agregabilidad plaquetaria, que es secundaria al incremento del tono simpático y reversible con el tratamiento con CPAP. Este trastorno podría favorecer el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

Complicaciones cardiovasculares del síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño

Hipertensión arterial

En los últimos años se han llevado a cabo varios trabajos poblacionales, que han evidenciado una asociación entre el SAHOS y la hiper-

tensión arterial (HTA) independiente de la edad, el peso y otros factores de confusión⁽²⁶⁻³⁰⁾.

En el *Wisconsin Sleep Cohort Study*⁽³⁰⁾ se realizó un análisis transversal de 1.060 individuos de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 30 y los 60 años de edad. Se comprobó que la presión arterial aumentaba linealmente con el incremento del índice de apnea-hipopnea (IAH). La magnitud de la asociación era mayor cuanto menor era la obesidad. En la muestra analizada se determinó que la *odds ratio* para la HTA en los sujetos con un IAH de 15, con respecto a los que tenían 0, era de 1,8 (intervalo de confianza: 1,3-2,4). En un seguimiento prospectivo de 709 personas de las 1.060 iniciales, efectuado durante cuatro años, y de 184, llevado a cabo durante ocho años, y después de realizar los ajustes correspondientes según la presencia previa de HTA, el índice de masa corporal (BMI), la circunferencia del cuello y de la cintura, la edad, el sexo y el consumo de alcohol o de tabaco, se concluyó que la *odds ratio* para el desarrollo de una HTA asociada a un SAHOS era de 2,89 (intervalo de confianza: 1,46-5,64, para un IAH > 15 frente a un IAH de 0)⁽²⁸⁾.

El *Sleep Heart Health Study* es, hasta la fecha, el mayor trabajo transversal que ha estudiado la asociación entre el SAHOS y la HTA⁽²⁷⁾. Incluyó a 6.132 personas de ambos sexos, todas mayores de 40 años, y demostró que, en distintos grupos étnicos y en ambos sexos, existía una asociación entre el SAHOS y la HTA independiente de los factores de confusión y proporcional a la gravedad del SAHOS. La *odds ratio* para la HTA fue de 1,37 (intervalo de confianza: 1,03-1,83, para un IAH > 30 frente a un IAH < 1,5). Otro estudio poblacional, que incluía a 2.677 sujetos con edades comprendidas entre los 20 y los 85 años, demostró que cada evento respiratorio por hora de sueño incrementaba el riesgo de una HTA en un 1 % y que cada 10 % de disminución en la saturación nocturna de oxígeno aumentaba dicho riesgo en un 13 %⁽²⁶⁾.

Desde hace tiempo se conoce la dificultad que existe para controlar la tensión arterial en

los enfermos con un SAHOS, así como la elevada frecuencia con la que los trastornos respiratorios del sueño se asocian a casos de HTA refractaria al tratamiento habitual⁽³¹⁾. Debido al papel del sistema simpático en la patogenia de la HTA en el SAHOS, los fármacos más empleados en estos pacientes son los bloqueantes beta-adrenérgicos. Son los que mejor consiguen controlar las cifras de presión arterial diurna, pero tienen poco efecto sobre las elevaciones nocturnas de la misma^(32,33).

Existen varios estudios aleatorizados y controlados que han evaluado el efecto de la CPAP sobre la presión arterial en los enfermos con un SAHOS⁽³⁴⁻³⁷⁾. Pepperell et al.⁽³⁷⁾ diseñaron un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, prospectivo y controlado con una CPAP subterapéutica. Incluyeron a 118 pacientes con un SAHOS, que siguieron un mes de tratamiento y que fueron controlados mediante una monitorización ambulatoria de la presión arterial. La CPAP disminuyó 3 mmHg la presión arterial media, resultando más útil en los pacientes más graves y en los que estaban tomando medicación antihipertensiva. En ellos redujo la presión arterial en 5,1 y 7,9 mmHg, respectivamente⁽³⁷⁾. La significación clínica de este descenso resulta más evidente si se considera que en los hipertensos de la población general, una disminución de la presión arterial sistólica de 5 mmHg conlleva una reducción, a los cinco años de tratamiento, hasta de un 48 % en los accidentes cerebrovasculares agudos y de un 14 % en los episodios de cardiopatía isquémica⁽³²⁾. Si la disminución de la presión arterial se mantiene durante 10 años los accidentes cerebrovasculares se reducen en un 31 % y la enfermedad coronaria, en un 21 %⁽³⁸⁾.

Estudios no controlados y prospectivos realizados en enfermos con un SAHOS han mostrado que el descenso de la presión arterial producido por la CPAP se mantiene en el tiempo⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Sanner et al.⁽³⁹⁾ son los autores que han incluido a un mayor número de pacientes, hasta 52, a los que han seguido durante más tiempo, consiguiendo mantener una reducción media de la tensión arterial de 4,6 mmHg des-

pués de nueve meses de tratamiento. No obstante, otros grupos no han encontrado diferencias después de un año⁽¹⁷⁾.

Hipertensión pulmonar y cor pulmonale agudo

Tanto la hipertensión arterial pulmonar (HP) como la insuficiencia cardíaca derecha se han considerado complicaciones del SAHOS, aunque los factores implicados en la patogenia de estas alteraciones no están claramente definidos. La prevalencia de la HP entre los pacientes con un SAHOS se ha situado en un 10 a 20 %, pero puede alcanzar el 55 % cuando la enfermedad es moderada o grave^(42,43). A pesar de ello, todavía persiste el debate sobre la importancia del SAHOS en la etiopatogenia de la HP y del *cor pulmonale*.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar las modificaciones de la presión arterial pulmonar que sucede durante las apneas obstructivas, tales como los cambios en el gasto cardíaco, las influencias mecánicas de las oscilaciones de la presión intratorácica y, especialmente, la vasoconstricción hipóxica^(44,45). Como alternativa a la respuesta presora inmediata desencadenada por la hipoxia, Marrone et al.⁽⁴⁶⁾ han planteado que la hipoxia ocasiona un aumento sostenido de la presión arterial pulmonar en sucesivas apneas, debido a que la velocidad de respuesta a la hipoxia de los vasos pulmonares es más lenta que los cambios de la saturación arterial de oxígeno que suceden en cada apnea.

Chaouat et al.⁽⁴⁷⁾ realizaron un cateterismo cardíaco derecho a 220 enfermos con un SAHOS y que tenían un IAH superior a 20. Evidenciaron una frecuencia de HP cercana al 17 %. En estos enfermos la HP en reposo era de tipo precapilar, haciéndose mixta o postcapilar cuando el paciente realizaba ejercicio, lo que refleja un cierto grado de disfunción ventricular izquierda asociada al esfuerzo. Un análisis de regresión múltiple evidenció que la hipercapnia era responsable de un 32 % de aumento de la presión arterial pulmonar en reposo. Además, una PaO₂ menor de 65 mmHg

también era significativamente más frecuente entre los individuos con HP, lo que demostraba que se precisa la existencia de una hipoxemia diurna leve o moderada para que se desarrolle una HP en el SAHOS.

Aunque el IAH y la saturación arterial nocturna de oxígeno se correlacionan pobremente con la presión arterial pulmonar diurna, es probable que en esta relación existan otros factores que colaboran en el desarrollo de la HP, además de la hipoxia, la hipercapnia, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y el BMI. Laks⁽⁴⁸⁾ ha propuesto la existencia de una variabilidad en la respuesta de la arteria pulmonar a la hipoxia aguda. Esta variabilidad, determinada genética o ambientalmente, podría jugar un papel de importancia en el desarrollo de la HP en el SAHOS.

Otro dato que apoya una relación patogénica entre el SAHOS y la HP es la reducción de la presión arterial pulmonar que se observa cuando se tratan las apneas. Sforza et al.⁽⁴⁹⁾ no pudieron encontrar que la presión arterial pulmonar descendiera significativamente después del tratamiento con CPAP, aunque muchos de sus enfermos padecían un SAHOS leve y no tenían HP. Por el contrario, Laks⁽⁴⁸⁾ comprobó que el tratamiento con CPAP durante seis meses reducía la presión de la arteria pulmonar en los enfermos con un SAHOS. El descenso era más importante en los que tenían presiones más elevadas⁽⁴⁸⁾. Recientemente, Sajkov et al.⁽⁵⁰⁾ evidenciaron, en un estudio no controlado realizado en 20 pacientes con un SAHOS, una disminución media de la presión arterial pulmonar de 3 mmHg tras cuatro meses de utilizar una CPAP. Por tanto, parece que el SAHOS por sí solo es capaz de producir HP, aunque la asociación de otras enfermedades que contribuyen a la hipoxemia y a la hipoventilación alveolar nocturna (fundamentalmente la obesidad y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) hace que las elevaciones de la presión arterial pulmonar sean más frecuentes y de mayor intensidad.

Bradley et al.⁽⁵¹⁾ detectaron la existencia de una insuficiencia cardíaca derecha en un 12 %

de los enfermos con un SAHOS por ellos estudiados. Esta circunstancia no se relacionaba con la gravedad del SAHOS, pero sí con la presencia de hipoxemia y de hipercapnia diurnas, atribuibles a la coexistencia de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas. Mediante ventriculografía isotópica, Sanner et al.⁽⁵²⁾ identificaron una disfunción ventricular derecha en un 18 % de los enfermos con un SAHOS. No apreciaron diferencias en el BMI, la función pulmonar, la PaO₂ o la PaCO₂ entre los pacientes con disfunción ventricular y los que tenían una función ventricular normal. Por el contrario, la fracción de eyección del ventrículo derecho se relacionaba con dos parámetros indicativos de la gravedad del SAHOS, el IAH y la saturación arterial de oxígeno mínima nocturna. Además, seis meses del tratamiento con una CPAP nasal lograban aumentar la fracción de eyección del ventrículo derecho⁽⁵²⁾.

Cardiopatía isquémica

La posible relación entre el SAHOS y la enfermedad isquémica miocárdica es objeto de controversia desde hace años. Se ha descrito que un 30 % de los pacientes con un SAHOS experimentan descensos del segmento ST durante el sueño, parcialmente atenuados cuando se emplea una CPAP, y que un 14 % de estos enfermos tiene signos de isquemia durante el ejercicio⁽⁵³⁾. Sin embargo, no todos los autores han encontrado una mayor incidencia de episodios de isquemia miocárdica en los pacientes con un SAHOS y sin enfermedad coronaria.

La mayoría de los estudios controlados disponibles se han realizado en pacientes con una enfermedad arterial coronaria estable. Schaffer et al.⁽⁵⁴⁾ compararon la incidencia del SAHOS en enfermos con una angiografía positiva, con la de otros en los que esta técnica era normal. La incidencia del SAHOS resultó muy elevada en ambos grupos (30 y 20 %, respectivamente) y en los dos se identificaron, como predictores independientes de infarto de miocardio, la hiperlipidemia y la presencia de un SAHOS moderado. Un IAH mayor de 20 se

asoció con una *odds ratio* de tener un infarto de miocardio de 2,0 (intervalo de confianza: 1,0-3,8)⁽⁵⁴⁾. Además, se ha demostrado que la incidencia de apneas y de hipopneas es mayor en los días siguientes a un episodio isquémico agudo que la que se observa en los enfermos que tienen un angor estable⁽⁵⁵⁾, por lo que al analizar a estos últimos enfermos probablemente se infravalora el riesgo atribuible al SAHOS.

Un estudio de casos y controles, realizado en la fase aguda de una cardiopatía isquémica, comparó a 62 enfermos ingresados en unidades coronarias por un infarto agudo de miocardio o una angina con 62 controles pareados por edad, peso y BMI, a todos los cuales se les realizó una poligrafía respiratoria⁽⁵⁶⁾. Se identificaron como factores de riesgo de cardiopatía isquémica aguda, el tabaquismo, la diabetes mellitus y el SAHOS, con una *odds ratio* de 3,1. No obstante, también resulta muy llamativo que en este estudio la HTA y la hiperlipidemia no fueran factores de riesgo independientes. El seguimiento durante cinco años del grupo de casos detectó que el índice de eventos respiratorios era el único predictor independiente de mortalidad cardiovascular⁽⁵⁷⁾.

Recientemente se ha descrito, en cinco pacientes con un SAHOS, que la mayoría de los episodios isquémicos electrocardiográficos nocturnos que presentaron estos enfermos coincidieron con apneas y desaturaciones de oxígeno. Además, los episodios de isquemia coincidentes con apneas mostraban una menor saturación de oxígeno. También se comprobó que los *arousals* aparecidos durante los periodos de isquemia miocárdica eran más numerosos y más graves que los surgidos en los periodos no isquémicos, para un similar estadio de sueño, actividad apneica y saturación arterial de oxígeno⁽⁵⁸⁾. Los episodios de elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) se acompañaron, en algunas ocasiones, de despertares con síntomas de angor⁽⁵⁹⁾, aunque también podían permanecer silentes⁽¹⁴⁾.

Estos hallazgos sugieren que la hipoxia originada por las apneas y la estimulación del sistema nervioso simpático provocada por la fragmentación del sueño pueden desencadenar una isquemia que, por tanto, se asocia a la apnea. Sin embargo, la administración previa al sueño de nitratos de liberación prolongada no logra reducir el número de episodios isquémicos de estos pacientes⁽⁵⁸⁾. Otra posibilidad, sobre la que cada vez aparecen más evidencias, es que el SAHOS pueda influir en la progresión de la arteriosclerosis. Tanto la hipoxemia como la repetición del ciclo hipoxia/reoxigenación, la activación simpática y los cambios bruscos en el gasto cardíaco podrían aumentar la elaboración de radicales libres. Se condicionarían así ciclos repetidos de isquemia-reperusión, que dañarían la pared arterial y que jugarían un papel importante en el desarrollo de una arteriosclerosis⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

En cualquier caso, tanto la hipoxia nocturna como el estrés hemodinámico secundario a la activación simpática pueden resultar especialmente peligrosos en los pacientes con una enfermedad arterial coronaria establecida, dado que podrían favorecer el desarrollo de arritmias y de episodios de isquemia coronaria, además de potenciar el proceso aterosclerótico. Además, la agregabilidad plaquetaria es significativamente mayor durante la noche en los enfermos con un SAHOS, como consecuencia de la elevación en los niveles plasmáticos nocturnos de catecolaminas. En este sentido, algunos autores han puesto de manifiesto una reducción tanto de las catecolaminas como de la agregabilidad de las plaquetas después de instaurar un tratamiento con CPAP^(63,64). Otro factor que también puede encontrarse asociado a la cardiopatía isquémica en el SAHOS es la mayor predisposición a la formación de trombos, a lo que contribuye la elevación del hematocrito, de los niveles nocturnos y diurnos de fibrinógeno y de la viscosidad sanguínea^(65,66).

Recientemente se ha publicado un estudio poblacional transversal y multiétnico (*Sleep Heart Health Study*)⁽⁶⁷⁾, que incluyó a 6.424

personas de ambos sexos con más de 40 años de edad, y que mostró una clara asociación entre los trastornos respiratorios del sueño y los episodios de isquemia miocárdica (*odds ratio* de 1,27; intervalo de confianza: 0,99-1,62).

Peker et al.⁽⁶⁸⁾, en un estudio prospectivo no controlado, que incluyó a 182 varones de edad media (60 de ellos padecían un SAHOS), seguidos durante siete años, encontraron que existía un riesgo unas cinco veces mayor de sufrir un episodio de cardiopatía isquémica en los enfermos con un SAHOS que no habían sido tratados correctamente (*odds ratio* ajustada: 5,4; intervalo de confianza: 1,4-20,6). No existen ensayos aleatorizados sobre el efecto de la CPAP en los pacientes que tienen, simultáneamente, un SAHOS y una cardiopatía isquémica. No obstante, en estudios no controlados, la CPAP logró disminuir los síntomas nocturnos y el número de episodios de descenso del segmento ST en el ECG^(59,69).

Arritmias cardíacas

Actualmente existen datos contradictorios sobre una posible asociación entre las arritmias cardíacas y el SAHOS. Guillemineault et al.⁽⁷⁰⁾ estudiaron a 400 pacientes consecutivos con un SAHOS. De ellos, 193 (48%) tenían arritmias cardíacas en la monitorización electrocardiográfica de 24 horas realizada con un Holter. Las alteraciones más significativas fueron una taquicardia ventricular no mantenida en ocho casos, bloqueos sinusales en 43 enfermos y bloqueos aurículo-ventriculares de segundo grado en 31 pacientes. Se observaron extrasístoles ventriculares en 75 de los individuos evaluados. Por otro lado, en 50 enfermos remitieron las alteraciones del ritmo cardíaco tras realizar una traqueostomía. Otros autores han hallado resultados similares y han señalado que en los pacientes con un SAHOS la frecuencia de arritmias cardíacas es mayor que la que presentan los sujetos sanos e incluso mayor que la que se observa en los roncadores que no padecen un SAHOS^(71,72).

Aproximadamente, entre un 5 y un 10 % de los enfermos con un SAHOS tienen episodios nocturnos de bradiarritmias. Los cambios en la frecuencia cardíaca dependen del balance entre el tono simpático y el parasimpático. De esta manera, la estimulación de los receptores de la vía aérea superior podría aumentar la actividad parasimpática, incluso sin que los pulmones se encuentren insuflados ni exista una estimulación de los receptores de estimulación⁽⁴²⁾. Las bradiarritmias relacionadas con el SAHOS se deben a un aumento del tono parasimpático, más que a alteraciones estructurales. Los mecanismos no están del todo claros, pero el período REM podría ser uno de los factores patogénicos de mayor importancia, al contribuir a la estimulación vagal, lo que podría inducir bloqueos en la conducción^(73,74).

Otro dato que apoya la relación patogénica entre el SAHOS y las arritmias cardíacas es la mejoría que se observa tras el tratamiento con CPAP. En este sentido, Harbison et al.⁽⁷⁵⁾ estudiaron a 45 pacientes con un SAHOS, de los que un 78 % tenía algún tipo de alteración del ritmo y un 18 % tenía arritmias clínicamente relevantes. El uso de la CPAP durante tres noches consiguió resolver la totalidad de las arritmias no relevantes. Sólo uno de los individuos con arritmias patológicas, pero que además presentaba una estenosis aórtica grave, continuó con dichas arritmias. Existen datos limitados y no determinantes que han valorado la mortalidad de los enfermos con un SAHOS y con arritmias cardíacas asociadas⁽⁷⁶⁾.

Función ventricular izquierda

La relación del SAHOS y la insuficiencia cardíaca todavía no ha sido suficientemente analizada. Estudios preliminares describieron la aparición de un edema agudo de pulmón durante la noche en algunos enfermos con un SAHOS y con una función ventricular izquierda normal⁽⁷⁷⁾. También se ha referido que los enfermos normotensos con un SAHOS tienen un grosor de la pared del ventrículo izquierdo mayor que el de los sujetos sanos⁽⁷⁸⁾. En un estudio más amplio se ha identificado la exis-

tencia de una hipertrofia ventricular izquierda en un 41 % de los enfermos con un SAHOS y se ha demostrado que el crecimiento de dicho ventrículo mantiene una relación directa con el IAH y con el tiempo de sueño que transcurre con una saturación arterial de oxígeno por debajo del 90 %⁽⁷⁹⁾. Incluso se ha señalado que la respuesta del gasto cardíaco durante el ejercicio está reducida en los pacientes con un SAHOS, con respecto a la de los controles sanos⁽⁸⁰⁾.

La mejoría de la función del ventrículo izquierdo que se observa al abolir las apneas obstructivas refuerza aún más la relación entre ambas enfermedades. Se ha demostrado que hasta un 18 % de los niños con un SAHOS sometidos a una adenoidectomía experimentan un incremento relevante de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) después de la cirugía⁽⁸¹⁾. En ocho pacientes obesos con una insuficiencia cardíaca congestiva, debida a una miocardiopatía dilatada idiopática, que tenían simultáneamente un SAHOS, se ha comprobado que cuatro semanas de tratamiento con una CPAP lograba aumentar la FEVI, que volvía a reducirse a la semana de suprimir la CPAP⁽⁸²⁾. Además, en 20 enfermos con un SAHOS estudiados consecutivamente se ha verificado que el incremento de la FEVI con la CPAP se mantenía al año de tratamiento⁽⁸³⁾. Por todo ello, se ha sugerido que el SAHOS podría desempeñar un papel relevante en la patogenia del fallo ventricular izquierdo en los pacientes que sufren una insuficiencia cardíaca de causa desconocida. Asimismo, se ha pensado que, a diferencia de lo que ocurre con las apneas centrales, el SAHOS podría ser una causa y no una consecuencia de la insuficiencia cardíaca.

Las apneas obstructivas podrían contribuir al fallo ventricular izquierdo por varios mecanismos (Fig. 1). El incremento de la negatividad de la presión intratorácica que se produce durante la apnea obstructiva, similar al que se aprecia en una maniobra de Müller, puede originar una dilatación del ventrículo izquierdo y, por tanto, una mayor demanda ventri-

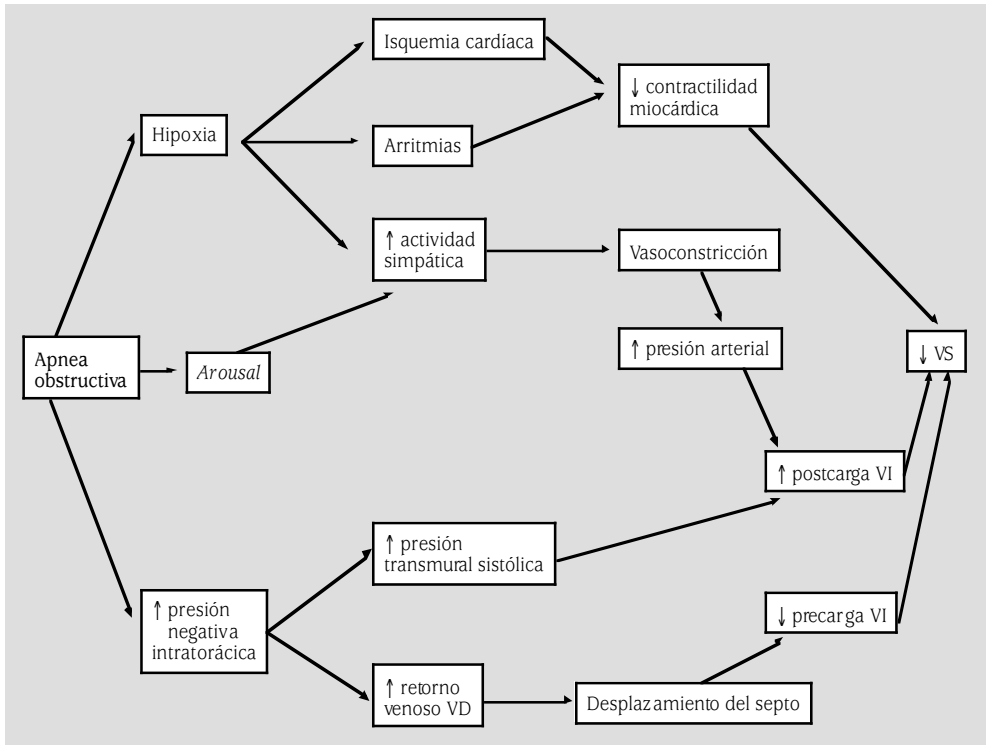


FIGURA 1. Efectos de la apnea obstructiva sobre el volumen sistólico. Abreviaturas: VS volumen sistólico; VI ventrículo izquierdo; VD ventrículo derecho.

cular de oxígeno. La hipoxemia y la hiper-capnia desencadenadas por la apnea disminuyen el aporte de oxígeno al ventrículo izquierdo, produciendo una menor contractilidad miocárdica y, a largo plazo, una hipertrofia ventricular izquierda, una miocardiopatía dilatada y una insuficiencia ventricular izquierda. Por último, los *arousals*, junto con la hipoxemia, elevan la actividad simpática, lo que determina un aumento de la presión arterial⁽⁸⁴⁾, que también contribuye a la hipertrofia ventricular. A su vez, el ascenso de la presión arterial también aumenta la demanda de oxígeno del ventrículo izquierdo. La consecuencia final de todas estas alteraciones es la reducción del volumen sistólico.

Hasta la fecha se dispone de un escaso conocimiento sobre cuál o cuáles de estos mecanismos tienen un papel más relevante en el SAHOS. Se ha demostrado que en el peri-

odo de recuperación de las apneas obstructivas, durante el sueño no REM, se produce una reducción intensa del volumen sistólico, coincidente con una elevación de la presión arterial, y un incremento leve de la frecuencia cardíaca, que no evita la disminución del gasto cardíaco⁽⁸⁵⁾. Estos hallazgos atribuyen el deterioro de la función ventricular izquierda a un incremento de la postcarga que, además, parece relacionarse con la descarga simpática que ocasionan los *arousals*.

Chen et al.⁽⁸⁵⁾ analizaron la respuesta cardiovascular en cerdos sometidos al efecto de apneas obstructivas artificiales. En cerdos sanos las apneas obstructivas desencadenaban un aumento de la presión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas, con la consiguiente reducción del volumen sistólico y del gasto cardíaco, lo que confirmaba la importancia de la elevación de la postcarga en el fallo

ventricular. Sin embargo, en animales con una insuficiencia cardíaca congestiva, a las alteraciones antes mencionadas se añadía un incremento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, lo que sugiere que la precarga también puede contribuir al fallo ventricular cuando la función ventricular ya está deteriorada. La administración de oxígeno durante las apneas obstructivas lograba bloquear el ascenso de la presión arterial, pero no suprimía el aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo⁽⁸⁵⁾. De todo esto se desprende que, cuando la función ventricular izquierda está conservada, la reducción del gasto cardíaco producida por las apneas obstructivas se debe únicamente a un incremento de la postcarga. Este incremento podría depender de la descarga simpática producida por los *arousals* o de la hipoxemia. En los pacientes con un deterioro de la función ventricular izquierda, al mecanismo anterior habría que sumarle el debido a un aumento de la precarga, que determina una dilatación ventricular que, al producir una relación longitud-tensión no óptima, reduce la contractilidad miocárdica. Este último mecanismo parece ser independiente de la hipoxemia y, por tanto, podría atribuirse a la negatividad de la presión intratorácica⁽⁸⁵⁾.

La CPAP puede mejorar la función ventricular izquierda por varios mecanismos. La abolición de las apneas y de los *arousals* disminuye el tono simpático y suprime la hipoxemia nocturna. De esta forma podría elevarse el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Además, se ha comprobado que la CPAP aumenta la presión intratorácica y que disminuye el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, lo que determina una reducción de la tensión de la pared de las estructuras vasculares intratorácicas⁽⁸⁶⁾. Sin embargo, el efecto de esta última alteración sobre el volumen sistólico es dependiente de la función ventricular. Cuando la función del ventrículo izquierdo es normal, la CPAP reduce el retorno venoso, aminora el llenado ventricular, desciende la precarga y acorta el volumen sistólico⁽⁸⁶⁾. Por

el contrario, cuando la función ventricular está deteriorada, la disminución de la precarga mejora las propiedades de la relación longitud-tensión del miocardio e incrementa el volumen sistólico y el gasto cardíaco⁽⁸⁶⁾.

Enfermedad cerebrovascular

El primer estudio poblacional con gran tamaño muestral que examinó las relaciones entre el SAHOS y la enfermedad cerebrovascular fue el *Sleep Heart Health Study*⁽⁶⁷⁾. Se valoraron de forma transversal 6.424 individuos y se encontró que la presencia de trastornos del sueño se asociaba con un aumento en la prevalencia de la enfermedad cerebrovascular. La *odds ratio* para el cuartil más alto de IAH (IAH > 11) fue de 1,58 (intervalo de confianza: 1,02-2,46).

Good et al.⁽⁸⁷⁾ realizaron pulsioximetrías a 47 pacientes en la fase aguda de un accidente cerebrovascular agudo y hallaron que un 32 % tenía un índice de desaturaciones mayor de 10. Aun con las limitaciones de ser un trabajo en el que sólo se registraba la saturación nocturna de oxígeno, este estudio ya evidenció que la presencia de trastornos respiratorios del sueño se asocia con una mayor mortalidad y un peor resultado funcional al año de haber sufrido un ictus encefálico.

Dyken et al.⁽⁸⁸⁾, en un estudio con un diseño de casos y controles y con mejor metodología, ya que en él efectuaban una polisomnografía a todos los individuos, incluyeron a 24 enfermos con un ictus cerebral, de los que un 77 % tenía un SAHOS, frente a sólo un 23 % entre los sujetos sanos. Además, el 20,8 % de los pacientes falleció a los cuatro años y todos ellos tenían un SAHOS asociado. Siguiendo esta línea, Parra et al.⁽⁸⁹⁾ analizaron la mortalidad a los dos años, a través de un modelo multivariante, que seleccionó cuatro variables independientes de mortalidad: la edad, la afección de la arteria cerebral media, la presencia de una cardiopatía isquémica y el IAH, con un *hazard ratio* de 1,05 para este último factor. Esto supone, ajustando para las otras tres variables, un incremento de la mortalidad por ictus

de un 5% por cada punto de incremento del IAH.

Parra et al.⁽⁹⁰⁾, en un estudio que incluyó a 161 pacientes consecutivos con un ictus o con un accidente isquémico transitorio, encontraron que durante la fase aguda un 72% de los enfermos tenía un IAH mayor de 10 y que un 26% presentaba una respiración periódica. Estos resultados parecen sugerir, al menos indirectamente, que las apneas obstructivas pueden actuar como un factor de riesgo, ya que éstas no se modificaban cuando, a los mismos pacientes, se les volvía a realizar una polisomnografía tres meses después. Sin embargo, los episodios centrales y la respiración de Cheyne-Stokes disminuían en la segunda polisomnografía, por lo que se podría especular que son consecuencia de la enfermedad neurológica. Además, Bassetti et al.⁽⁹¹⁾, en un estudio de casos y controles, no encontraron diferencias en la prevalencia del SAHOS entre los individuos que habían tenido un infarto cerebral y los que habían sufrido un episodio de isquemia transitoria (70 frente a 69%). De esta forma, estos datos refuerzan la idea de que las apneas y las hipopneas de tipo obstructivo no son una mera consecuencia de los infartos cerebrales.

Existen varios factores y mecanismos fisiopatológicos que podrían estar implicados en la relación entre el SAHOS y la enfermedad cerebrovascular. Entre ellos se incluyen la HTA, el aumento de la agregabilidad plaquetaria^(65,64) y la mayor predisposición a la formación de trombos, secundaria a la elevación del hematocrito y al aumento de los niveles de fibrinógeno y de la viscosidad sanguínea^(65,66). Además, durante las apneas se produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia, fundamentalmente, de una reducción del gasto cardíaco^(92,93). Estudios realizados con *doppler* transcraneal han mostrado grandes variaciones en el flujo de la arteria cerebral media durante los fenómenos obstructivos. Esto podría contribuir a la aparición de una isquemia, al incidir sobre arterias previamente enfermas, ya

que estos fenómenos suelen asociarse a descensos de la presión arterial⁽¹⁴⁾. Al mismo tiempo, se ha especulado con que los cambios bruscos y marcados en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral asociados a las apneas obstructivas y a las hiperpneas tendrían un papel relevante en el proceso de la arteriosclerosis cerebral⁽⁹⁴⁾.

Wessendorf et al.⁽⁹⁵⁾ estudiaron los resultados tras el tratamiento con CPAP que se producían en enfermos con un ictus y, simultáneamente, un SAHOS. Su diseño tiene muchas limitaciones, ya que se compararon pacientes que aceptaron el tratamiento frente a los que no lo admitieron. No obstante, se evidenció un peor estado funcional y una afasia mayor entre los no tratados y un mejor estado de bienestar a los 10 días en el grupo que recibió el tratamiento. Además, cambió el comportamiento de la presión arterial durante la noche. Recientemente se ha publicado el primer trabajo aleatorizado que ha evaluado el efecto de la CPAP en los pacientes con un SAHOS y un accidente cerebrovascular agudo⁽⁹⁶⁾. Se seleccionaron 63 enfermos y se demostró una mejoría en los síntomas depresivos posteriores al ictus en el grupo que había aceptado el tratamiento con CPAP. Aunque la edad, la afasia y la disminución en el nivel cognitivo determinaron una adaptación deficiente, el cumplimiento osciló en alrededor del 60%, si bien los pacientes no se evaluaron más allá del primer mes de tratamiento.

EFFECTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA SOBRE LA RESPIRACIÓN DURANTE EL SUEÑO

El síndrome de apneas centrales del sueño con respiración periódica tipo Cheyne-Stokes (RCS), caracterizada por cambios ascendentes y descendentes del volumen corriente, separados por periodos de apnea o hipopnea, con una duración típica de 30 a 60 segundos⁽⁹⁷⁾, resulta muy frecuente en los pacientes con una insuficiencia cardíaca. En una serie de 81 enfermos con una insuficiencia cardíaca congestiva, que tenían una fracción de eiec-

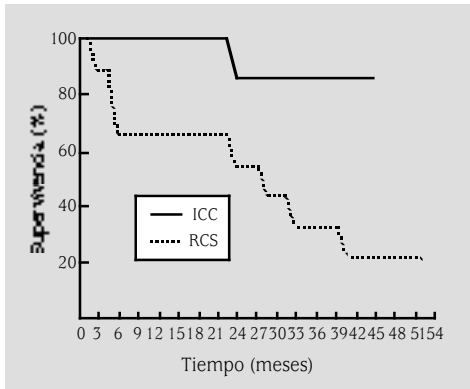


FIGURA 2. Supervivencia acumulada de los pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con o sin respiración de Cheyne-Stokes (RCS). Tomado de Hanly y Zuberi-Khokhar⁽¹⁰¹⁾.

ción del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45%, se identificó un síndrome de apneas centrales del sueño en el 40% de los casos⁽⁴⁾. En general, se acepta que el 40% de los enfermos

con una insuficiencia cardíaca y una FEVI menor del 40% sufre episodios de respiración de Cheyne-Stokes durante la noche⁽⁹⁹⁾. No obstante, es conveniente recordar que este tipo de respiración periódica no es exclusiva de la insuficiencia cardíaca. También se ha descrito en los pacientes con alteraciones neurológicas (hemorragia intracraneal, infarto y embolismos cerebrales, tumores, meningitis, encefalitis y traumatismos craneales), en los niños prematuros o a término y en individuos sanos que viven a grandes alturas sobre el nivel del mar.

La presencia de una respiración periódica en los pacientes con una insuficiencia cardíaca tiene importantes implicaciones. Se asocia a una menor capacidad física y a una mayor incidencia de arritmias^(98,100). Pero, sobre todo, se ha comprobado en diversos estudios que la existencia de una respiración de Cheyne-Stokes es un factor independiente de mortalidad en la insuficiencia cardíaca (Fig. 2)⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾.

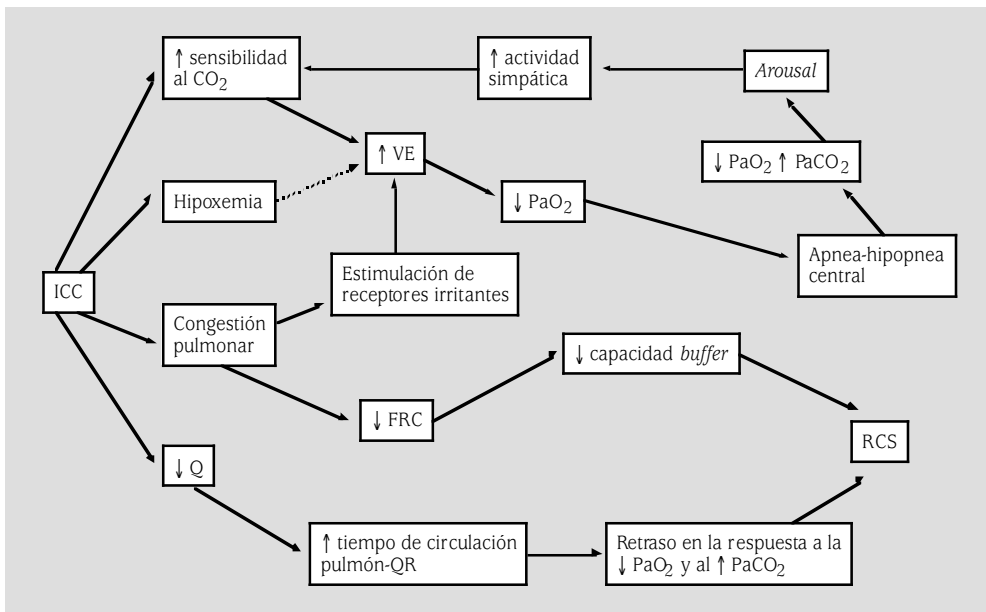


FIGURA 3. Representación esquemática de la fisiopatología del síndrome de apneas-hipopneas centrales con respiración periódica de Cheyne-Stokes en la insuficiencia cardíaca congestiva. Abreviaturas: ICC insuficiencia cardíaca congestiva; Q gasto cardíaco; QR quimiorreceptores; FRC capacidad residual funcional; RCS respiración de Cheyne-Stokes; VE ventilación efectiva.

TABLA 2. Principales efectos de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en la insuficiencia cardíaca congestiva. Modificado de Yan et al.⁽¹⁰⁶⁾

Efectos hemodinámicos

- Disminución de la precarga y la postcarga
- Aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el gasto cardíaco
- Reducción de la regurgitación mitral
- Descenso de la hipertensión arterial nocturna y diurna

Efectos respiratorios

- Supresión de las apneas-hipopneas obstructivas
- Mejora de las apneas-hipopneas centrales y de la respiración de Cheyne-Stokes
- Aumento de la oxigenación nocturna
- Reducción de la carga mecánica ventilatoria
- Mejora de la fuerza muscular y reducción del riesgo de fatiga

Efectos neurohormonales

- Atenuación de la actividad nerviosa simpática
- Incremento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca
- Restauración de la sensibilidad de los barorreceptores
- Disminución de la producción de péptido natriurético auricular

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que establecen esta asociación ha confirmado que el síndrome de apneas centrales del sueño es una consecuencia, más que una causa, de la insuficiencia cardíaca⁽¹⁰⁵⁾. Se ha propuesto que una hipersensibilidad central al CO₂ podría justificar la hipocapnia basal de los pacientes con una RCS. En esta situación, la elevada PaCO₂ que se alcanza al final de una apnea originaría una respuesta ventilatoria excesiva, que reduciría la PaCO₂ por

debajo del umbral apneico, desencadenando una nueva apnea. Además, la presencia de una hipoxemia podría incrementar la pendiente de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y contribuir a una excesiva reducción de la PaCO₂ (Fig. 3)^(103,104).

También se ha destacado la importancia de la reducción de la capacidad residual funcional, secundaria a la congestión pulmonar de la insuficiencia cardíaca congestiva, que llevaría a un descenso del volumen de gas intrapulmonar⁽¹⁰⁴⁾. Como resultado, el almacenamiento corporal de CO₂ y de oxígeno disminuiría y el sistema respiratorio resultaría más inestable, exagerando las alteraciones de la PaO₂ y de la PaCO₂ durante los cambios transitorios de la ventilación que ocurren durante el sueño.

Una tercera hipótesis ha planteado que en la insuficiencia cardíaca congestiva se podría ocasionar un enlentecimiento del tiempo de tránsito circulatorio entre la membrana alveolo-capilar y el cuerpo carotídeo⁽¹⁰⁴⁾. Esto produciría un retraso en la llegada de la información de retroalimentación desde los quimiorreceptores periféricos al bulbo raquídeo, lo que originaría una inestabilidad en la homeostasis de los gases sanguíneos, que podría llevar a la aparición de una respiración periódica. Sin embargo, en la actualidad parece más probable que el tiempo circulatorio se relacione más con la longitud del ciclo de la RCS que con la presencia o ausencia de una respiración periódica⁽¹⁰⁵⁾.

Aun sin descartar los anteriores, el mecanismo de la RCS más aceptado en la actualidad es el que ha propuesto que la congestión pulmonar producida por la insuficiencia cardíaca estimularía los receptores irritantes del parénquima pulmonar, lo que daría lugar a una hiperventilación. Esto reduciría la PaCO₂ por debajo del umbral apneico del sueño, desencadenando apneas centrales posthiperventilatorias^(103,104).

El tratamiento médico convencional de la insuficiencia cardíaca congestiva es de dudosa eficacia para solucionar el síndrome de apneas centrales⁽¹⁰⁵⁾, aunque algunos autores han referido resultados favorables. Se ha pro-

puesto que la aplicación de una CPAP disminuiría la postcarga, al aumentar la presión intratorácica y aminorar la presión transmural del ventrículo izquierdo, reduciría la estimulación de las aferencias vagales, al elevar la FEVI y aliviar el edema intersticial pulmonar, incrementaría la fuerza de los músculos respiratorios, al mejorar el flujo sanguíneo muscular que se produce al ascender la FEVI, y reduciría la actividad simpática⁽¹⁰⁴⁾. Además, la CPAP podría tener otros importantes efectos respiratorios y neurohormonales en estos pacientes (Tabla 2)⁽¹⁰⁶⁾. Sin embargo, es importante señalar que la CPAP sólo mejora la insuficiencia cardíaca congestiva si se asocia a un síndrome de apneas centrales con respiración de Cheyne-Stokes. En estos pacientes se ha demostrado que la CPAP ya incrementa la FEVI a los tres meses de instaurado el tratamiento y reduce la tasa de mortalidad a los dos años de mantenerlo⁽¹⁰⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger J, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149-57.
2. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. Syndrome Z: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 3): S25-S28.
3. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 909-39.
4. Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med* 1993; 328: 347-9.
5. Van de Borne PJ, Nguyen H, Biston P, Linkowski P, Degaute JP. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol* 1994; 266: H548-H554.
6. Horner RL, Rivera MP, Kozar LF, Phillipson EA. The ventilatory response to arousal from sleep is not fully explained by differences in CO₂ levels between sleep and wakefulness. *J Physiol* 2001; 534: 881-90.
7. Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2143-8.
8. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996; 80: 773-81.
9. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61: 626-33.
10. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas BT, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1888-6.
11. Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2969-75.
12. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-6.
13. Schneider H, Schaub CD, Chen CA, Andreoni KA, Schwartz AR, Smith PL, et al. Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1093-102.
14. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-65.
15. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-904.
16. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-8.
17. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-9.
18. Osanai S, Akiba Y, Fujiuchi S, et al. Depression of peripheral chemosensitivity by a dopaminergic mechanism in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1999; 13: 418-23.
19. García-Río F, Pino JM, Ruiz A, Álvaro D, Alonso A, Villasante C, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in patients with OSAS. *Eur Respir J* 2002; 20: 724-32.

20. Narkiewicz K, Van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-9.
21. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortuno F, Villasante C, et al. Sleep apnea and hypertension. The role of peripheral chemoreceptors and the sympathetic system. *Chest* 2000; 117: 1417-25.
22. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 2000; 18: 1257-62.
23. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786-805.
24. Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K, Blom H, Bjerle P, Niklasson U. Autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol* 2000; 20: 234-41.
25. Shulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566-70.
26. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320: 479-82.
27. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
28. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
29. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardssudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602-7.
30. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.
31. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertension* 2000; 18: 679-85.
32. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1423-8.
33. Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT, Kataja MJ, Kantola IM. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertension* 1998; 11: 272-9.
34. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35: 144-7.
35. Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 1996; 19: 378-81.
36. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-8.
37. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-10.
38. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
39. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertension* 2002; 15: 251-7.
40. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pres-

- sure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16: 545-9.
41. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 539-44.
 42. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786-805.
 43. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratamaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-9.
 44. Marrone O, Bellia V, Ferrara G, Milone F, Romano L, Salvaggio A, et al. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoeas. *Chest* 1989; 95: 338-42.
 45. Iwase N, Kikuchi Y, Hida W, Miki H, Taguchi O, Satoh M, et al. Effects of repetitive airway obstruction on O₂ saturation and systemic and pulmonary arterial pressure in anesthetized dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1402-10.
 46. Marrone O, Bonsignore MR, Romano S, Bonsignore G. Slow and fast changes in transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1994; 7: 2192-8.
 47. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
 48. Laks L. Pulmonary arterial pressure in sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: S41-S43.
 49. Sforza E, Krieger J, Weitzenblum E, Apprill M, Lampert E, Ratamaharo J. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 866-70.
 50. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152-8.
 51. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, Lue F, Zamel N, Moldofsky H, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 835-9.
 52. Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2079-83.
 53. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1341-5.
 54. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79-84.
 55. Moruzzi P, Sarzi-Braga S, Rossi M, Contini M. Sleep apnoea in ischaemic heart disease: differences between acute and chronic coronary syndromes. *Heart* 1999; 82: 343-7.
 56. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179-84.
 57. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
 58. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111: 387-93.
 59. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-7.
 60. Bedwell S, Dean RT, Jessup W. The action of defined oxygen-centred free radicals on human low-density lipoprotein. *Biochem J* 1989; 262: 707-12.
 61. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: S15-S21.
 62. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertension* 1988; 6 (Suppl): S529-S531.
 63. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal conti-

- nuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995; 108: 625-30.
64. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648-52.
 65. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972-6.
 66. Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, Redline S, Strohl KP. Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 787-91.
 67. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
 68. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlsson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-65.
 69. Philip P, Guilleminault C. ST segment abnormality, angina during sleep and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 558-9.
 70. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
 71. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
 72. Racionero MA, García Río F, Ortuño F, Pino García JM, Ruiz Peña A, Ramírez Prieto MT, et al. Episodios de arritmias y de isquemia electrocardiográfica en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y en roncodores simples. *Rev Patol Respir* 2000; 3 (Suppl 1): 48 (Abs).
 73. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998; 11: 434-9.
 74. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J* 2000; 139: 142-8.
 75. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591-5.
 76. Fletcher EC, Shah A, Qian W, Miller CC, III. "Near miss" death in obstructive sleep apnea: a critical care syndrome. *Crit Care Med* 1991; 19: 1158-64.
 77. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 1990; 8: 941-6.
 78. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Alderson M. Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 100-105.
 79. Malone S, Liu P, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338: 1480-4.
 80. Alonso A, García Río F, Mediano O, Pino JM, Álvaro D, Gómez de Ferreros J, et al. Disminución de la respuesta del gasto cardíaco al ejercicio en enfermos con SAOS. *Rev Patol Respir* 2002; 5 (Suppl 1): 34 (Abs).
 81. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1538-44.
 82. Krieger J, Grucker D, Sforza E, Chambron J, Kurtz D. Left ventricular ejection fraction in obstructive sleep apnea. Effects of long-term treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1991; 100: 917-21.
 83. Liston R, Deegan PC, McCreery C, Costello R, Maurer B, McNicholas WT. Haemodynamic effects of nasal continuous positive airway pressure in severe congestive heart failure. *Eur Respir J* 1995; 8: 430-5.
 84. Garpesta E, Katayama H, Parker JA, Ringler J, Lilly J, Yasuda T, et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1743-8.
 85. Chen L, Shi Q, Scharf SM. Haemodynamic effects of periodic obstructive apneas in sedated pigs with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1051-60.
 86. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-82.

87. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27: 252-9.
88. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-7.
89. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, Quintó L. Influencia de los trastornos respiratorios del sueño sobre la supervivencia de pacientes con primer episodio de ictus o accidente isquémico transitorio. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (Suppl 2): 8.
90. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-80.
91. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996; 47: 1167-73.
92. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1587-91.
93. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29: 87-93.
94. Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 2000; 31: 2319-234.
95. Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001; 18: 623-9.
96. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18: 630-4.
97. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax* 2002; 57: 547-54.
98. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
99. Quaranta AJ, D'Alonzo GE, Krachman SL. Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1997; 111: 467-73.
100. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction. Prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003; 107: 727-32.
101. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 272-6.
102. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-40.
103. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
104. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998; 19: 99-113.
105. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
106. Yan AT, Bradley TD, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest* 2001; 120: 1675-85.

HIPERSOMNIA DIURNA: EVALUACIÓN Y SIGNIFICADO

A. Jiménez Gómez

La somnolencia es uno de los síntomas mayores que definen el síndrome de la apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). Se origina por la fragmentación del sueño producida por las apneas y las hipopneas y por las desaturaciones que acompañan a estas últimas. La somnolencia puede expresarse en algunos casos como cansancio, con un significado similar. Es un síntoma muy prevalente en la población general y puede deberse a estilos de vida, con disminución de las horas de sueño que son necesarias, o a otras muchas enfermedades distintas al SAHOS.

El “deseo de dormir”, que también puede definirse como somnolencia, tiene una evolución circadiana, por lo que puede añadirse al síntoma en determinadas horas del día, agravándolo. Esto hay que tenerlo en cuenta cuando se haga una historia clínica a estos enfermos o cuando se les practiquen pruebas para determinar su grado de afectación. Existen tests de laboratorio que miden adecuadamente el nivel de somnolencia, pero son engorrosos y caros, consumen tiempo y están muy alejados de la realidad en la que se da el síntoma y los problemas derivados. Actualmente hay mucha investigación en busca de alternativas que solucionen estos aspectos negativos de los tests clásicos, de forma que ya hay abundante oferta en el mercado.

Todavía se carece de respuestas que expliquen adecuadamente la peculiar relación que se da entre las anomalías registradas en los estudios polisomnográficos y la somnolencia. Es posible que existan mediadores de la inflamación que deban expresarse para que aparezca el síntoma o que exista una influencia genética que lo module.

INTRODUCCIÓN

La somnolencia se define por la Real Academia Española como: a) pesadez y torpeza de los sentidos motivadas por el sueño; b) gana de dormir; y c) pereza, falta de actividad. En estas definiciones va implícita una parte de la dificultad para la interpretación y valoración del síntoma. En su primera acepción se define la somnolencia como un estado incompatible con muchas actividades de la vida diaria, que requieren agilidad de los sentidos, por lo que podría indicar una situación anormal en un individuo sano (como privación de sueño) o una característica secundaria a algún proceso anormal (como la fragmentación del sueño producida por apneas). En su segunda acepción, en cambio, se habla de una sensación normal, común en la vida de todos los días, mientras que en la tercera se expresa por qué algunos autores han encontrado que cansancio o fatiga (pereza) pueden ser expresiones que definan, en muchos casos, la presencia de algo anormal, de forma intercambiable con somnolencia⁽¹⁾.

La somnolencia diurna es un síntoma mayor del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHOS), de forma que en el consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre su diagnóstico y tratamiento se utiliza en la definición del síndrome y en la decisión de tratar o no con medidas invasivas, como la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)⁽²⁾. El SAHOS es un cuadro caracterizado por somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior, que conduce a episodios repetidos de obs-

trucción de la misma durante el sueño, provocando descensos de la saturación de oxígeno y despertares transitorios, que dan lugar a un sueño “no reparador”.

Pero, sin ir contra su carácter de síntoma mayor del SAHOS, la somnolencia tiene la doble cara de poder ser un síntoma o un fenómeno fisiológico, pudiendo coexistir ambos no sólo en individuos distintos (dificultando la distinción entre sanos y enfermos), sino también en un mismo sujeto, sano o enfermo, y evolucionar en forma circadiana, mezclándose en algún momento del día síntoma y sensación⁽⁵⁾. Hay trabajos epidemiológicos en los que se ha encontrado la somnolencia tan repartida entre la población general (18%) que, aunque es más frecuente entre los individuos con más de 5 apneas-hipopneas por hora de sueño, el tener somnolencia no sirvió para predecir la existencia o no de apneas⁽⁴⁾.

Para que la investigación de la somnolencia sea aún más complicada cabe señalar que es un síntoma (cuando lo es) que puede deberse a muchas enfermedades distintas al SAHOS (Tabla 1). La primera cuestión a resolver, en presencia de un sujeto somnoliento, es decidir si se trata de una persona sana o de un enfermo, si es una persona que tiene una sensación fisiológica normal o un síntoma (o una mezcla de ambas). Se carece de un marcador biológico que tenga esa capacidad, aunque empieza a haber datos que indican que, tal vez en un futuro, tal marcador o marcadores existirán⁽⁵⁾. Por ello, de momento, hay que conformarse con constatar la presencia de un grado de somnolencia “excesiva”, comprobando que existe una alteración cuantitativa, sobre un valor normal, intentando después averiguar su origen.

Existe una gran variedad de recursos para el estudio de la somnolencia, desde escalas autorellenables (*Stanford sleepiness scale*, escala de Epworth, *sleep-wake activity inventory*, *Karolinska sleepiness scale*, etc.) hasta tests neurofisiológicos, usados para medir el nivel de somnolencia, como el test múltiple de latencia del sueño (MSLT) o el test de manteni-

miento de la vigilia (MWT), que son los más utilizados y se consideran como el estándar. Otras pruebas buscan medir el grado de somnolencia con sistemas menos sofisticados, como las que estudian la movilidad ocular o de la pupila, menos usados, pero potencialmente útiles para uso ambulatorio. Junto a éstos existen otros muchos recursos, que examinan el comportamiento durante determinadas pruebas, midiendo la velocidad de respuesta ante estímulos luminosos, la capacidad de atención mantenida en situaciones soporíferas o el rendimiento con simuladores de conducción. En los últimos años muchas de estas pruebas están informatizadas, lo que facilita su interpretación, como el test de Osler, el *psychometer vigilance test* (PVT) y el *steer clear*. Dada la plétora de métodos existentes, a continuación sólo se revisa una muestra representativa de cada grupo, eligiendo para ello a los mejor documentados y más utilizados.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SOMNOLENCIA EN EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO

La somnolencia en el SAHOS clásicamente se ha atribuido a la fragmentación del sueño inducida por los despertares (*arousals*) que provocan las apneas y las hipopneas. Es más discutido el papel que juegan las desaturaciones resultantes, dado que en la clínica ambos fenómenos van unidos y ya que experimentalmente pueden provocarse *arousals* sin desaturaciones, aunque es imposible hacer lo contrario. Por otra parte, la disminución de las desaturaciones de forma aislada, con oxigenoterapia, no mejora la somnolencia de los enfermos con un SAHOS⁽⁶⁾. En cambio, ésta sí desaparece al hacerlo la fragmentación del sueño bajo tratamiento con una CPAP, como se ha demostrado en estudios bien diseñados con control del efecto placebo⁽⁷⁾.

Sin embargo, la relación entre los índices de fragmentación del sueño (índice de apnea-hipopnea o IAH, índice de *arousals*) y la somnolencia no es estrecha⁽⁸⁾. Quizás ello se debe a una mala visualización de los *arousals* o a

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de la somnolencia. Tomado de la *American Sleep Disorders Association*⁽²⁴⁾

<i>Somnolencia asociada a trastornos psico-fisiológicos de la conducta</i>	<i>Somnolencia asociada a movimientos anormales</i>
Mala higiene del sueño	Síndrome de los movimientos periódicos de las piernas*
Síndrome de sueño insuficiente	Otras
Horario de sueño impuesto	
Otras	<i>Alteraciones del tempo vigilia-sueño</i>
	Grandes dormilones
<i>Somnolencia asociada a enfermedades psiquiátricas</i>	<i>Jet lag</i>
Trastornos del estado de ánimo	Trabajo a turnos
Psicosis	Síndrome del retraso de fase
Alcoholismo	Síndrome del avance de fase
Otras	Síndrome secundario a horarios no circadianos
	Patrón sueño-vigilia irregular
	Otras
<i>Somnolencia asociada a factores ambientales</i>	
Trastorno del sueño ambiental	
Trastorno del sueño inducido por toxinas	<i>Somnolencia asociada a trastornos del sistema nervioso central (no incluidas previamente)</i>
Otras	Narcolepsia
	Hipersomnia idiopática
<i>Somnolencia asociada a drogodependencias</i>	Hipersomnia postraumática
Trastorno del sueño por dependencia de hipnóticos	Hipersomnia recurrente
Trastorno del sueño por dependencia de estimulantes	Síndrome de la subvigilia
Otras	Miclonus fragmentario
	Parkinsonismo
	Demencia
	Enfermedad del sueño
<i>Somnolencia asociada a alteraciones respiratorias inducidas por el sueño</i>	Otras
Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño	
Síndrome de apneas centrales	<i>Otras causas de somnolencia</i>
Síndrome de hipoventilación alveolar central	Trastorno del sueño asociado a la menstruación
Taquipnea neurogénica relacionada con el sueño	Trastorno del sueño asociado al embarazo
Otras	Otras

*Modernamente se cuestiona la relación entre el miclonus y la somnolencia.

TABLA 2. Prevalencia de la somnolencia según diferentes autores. Tomado de Partinen M⁽⁴⁹⁾

<i>Pregunta y autor</i>	<i>Nº</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Somnolencia diurna				
excesiva frecuentemente o siempre				
Hyypä y Kronholm, 1989	1.099	V, M	29-79	17,2
Partinen, 1982	2.537	V	17-29	35,8
Ataques de sueño diarios o casi diarios				
Partinen y Rimpelä, 1982	1.010	V	15-64	3,4
Partinen y Rimpelä, 1982	1.006	M	15-64	2,5
Billiard et al, 1987	58.162	M	17-22	4,9
Frecuentemente o siempre				
Kronholm y Hyypä, 1985	213	V, M	71	29
Quedarse dormido trabajando				
Hyypä y Kronholm, 1989	1.099	V, M	29-79	8,4
Partinen, 1982	2.537	V	17-29	6,4
Hipersomnia, somnolencia				
Bixler et al, 1979	1.006	V, M	18-80	4,2
Welstein et al, 1983	6.340	V, M	6-103	15
	2.685	V	> 6	12,4
	3.655	M	> 6	17,8

una inadecuada investigación de los fenómenos fisiopatológicos que desencadenan las apneas⁽⁸⁾, al no apreciarse más que lo visualmente aparente en los canales de registro neurofisiológicos clásicos (EEG, EMG). Estas pobres correlaciones entre el substrato neurofisiológico (polisomnografía o PSG) y el síntoma ha derivado en una serie de investigaciones tendientes a conseguir mejores herramientas. Entre éstas cabe citar el análisis por ordenador de las señales del electroencefalograma (EEG) del sueño, que intenta mejorar la capacidad visual para analizar los *arousals*, el estudio de señales no electroencefalográficas indicadoras de los *arousals*, la investigación de la activación autonómica (*pulse transit time*) o el estudio de los movimientos corporales con la técnica de la sustracción de imágenes por

vídeo digital⁽⁸⁾. Los resultados de estas investigaciones, sin embargo, no han mostrado más que avances parciales. Sigue habiendo un porcentaje alto de la varianza del síntoma somnolencia en los pacientes con un SAHOS que queda inexplicado por los índices derivados de la PSG⁽⁸⁾. Este tema se desarrolla con más extensión más adelante, en un apartado dedicado a los métodos de estudio de la fragmentación del sueño.

En un reciente trabajo sobre los determinantes de la somnolencia en el SAHOS, el grupo del John Hopkins⁽⁹⁾ ha encontrado que no sólo la fragmentación del sueño, determinada por los métodos clásicos, se relaciona con la somnolencia (medida con el MSLT), sino también los datos de la oximetría nocturna. Para el estudio de los determinantes de la somno-

lencia utilizaron una técnica novedosa, la del análisis de la supervivencia, aprovechándose del hecho de que la aparición del sueño (o su no aparición), durante el MSLT, es un fenómeno temporal, como lo es, en los análisis de supervivencia, el efecto de aparecer casos censurados o no. La técnica estadística del cálculo de la supervivencia proporciona así más poder discriminante que los análisis de correlación generalmente empleados hasta ahora. Con este método observaron, además, que en la población con un SAHOS por ellos analizada (más de 700 casos, todos con una PSG y un MSLT) ni la edad ni el sexo influían en la somnolencia de forma independiente y sí, en cambio, la obesidad mórbida. Atribuyeron este hallazgo a la conocida relación existente entre la obesidad mórbida y la alteración del eje neuroendocrino, con aumento en los niveles de interleucina-6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y/o con disminución asociada en los de leptina (candidatos a marcadores biológicos de somnolencia, como se dijo antes).

En la práctica clínica pueden darse paradojas que siempre hay que intentar aclarar. Por ejemplo, pacientes muy somnolientos (con escalas subjetivas o métodos objetivos) con escaso número de apneas-hipopneas en la PSG o, por el contrario, altos IAH con escasa somnolencia. En el primer caso es obligatorio hacer el diagnóstico diferencial con otras causas (Tabla 1), como el síndrome de sueño insuficiente, la mala higiene del sueño o la narcolepsia⁽⁹⁾. En el segundo caso, la decisión de tratar o no con medidas invasivas, como la CPAP, debe basarse en la coexistencia de factores comórbidos (cardiopatía isquémica, ictus) y la explicación del hecho (no síntomas, muchas apneas) tendrá que esperar a un mejor conocimiento de la relación entre síntomas y alteraciones respiratorias durante el sueño. En este sentido, el papel ya comentado que puede jugar la expresión de mediadores de la inflamación⁽⁵⁾ o el que puede tener la herencia, ya que hay indicaciones en la literatura acerca de una fuerte influencia genética sobre la somnolencia⁽¹⁰⁾. Sin embargo, es experiencia común que algu-

nos enfermos con muchos eventos y poca clínica minusvaloran los síntomas, pudiéndose apreciar en ellos una clara mejoría tras una prueba terapéutica con CPAP.

RELACIÓN ENTRE LA SOMNOLENCIA Y EL ÍNDICE DE APNEAS-HIPOPNEAS EN LA POBLACIÓN GENERAL

Al hablar de somnolencia hay que distinguir entre los pacientes que acuden a una consulta de sueño, la mayoría sintomáticos, de la población general. En los primeros ya se ha señalado la calidad de la asociación entre apneas y somnolencia. En la población general, la prevalencia de la somnolencia es también muy elevada, aunque las cifras encontradas no coinciden, lo que en parte puede depender de la forma en que se haya llevado a cabo la investigación (Tabla 2). Ya se reseñaron las cifras de somnolencia encontradas por Durán et al.⁽⁴⁾ en la población general. Estos autores usaron como definición del síntoma “haber sentido somnolencia al menos tres días por semana, en los tres meses previos, en alguna de las siguientes situaciones: al despertarse, durante el tiempo libre, en el trabajo o conduciendo, o durante el día en general”. Esto divide a la población estudiada, respecto a este síntoma, en dos, sin gradaciones intermedias. Con este enfoque dicotómico los mencionados autores⁽⁴⁾ no encontraron relación alguna entre la somnolencia y el IAH.

Otros autores, utilizando la escala de Epworth (Tablas 3 y 4), que permite una distribución gradual de los individuos en cuanto a la somnolencia, han obtenido resultados distintos. Gottlieb et al.⁽¹¹⁾ han encontrado un aumento progresivo de la somnolencia en los roncadores no apneicos, en función de la frecuencia del ronquido, desde una puntuación en dicha escala de 6,4 (\pm 4,2) en los no roncadores habituales hasta una de 9,3 (\pm 4,8) en los individuos que roncaban 6-7 noches por semana ($p < 0,001$) (Fig. 1). El mismo grupo (*Sleep Heart Health Study Research Group* o *SHHS Research Group*) publicó un año antes la relación encontrada entre el IAH y la somno-

TABLA 3. Medida de la somnolencia con la escala de Epworth. Tomada de Johns⁽¹⁸⁾

Nombre:

Fecha: // // Edad (años): Sexo: (Hombre = H , Mujer = M)

¿Cómo es de frecuente el que esté somnoliento o se quede dormido en las siguientes situaciones? (no confundir con la sensación de cansancio). Las preguntas se refieren a actividades habituales en su vida diaria. Si alguna no entra en sus costumbres, piense qué ocurriría si lo hiciera. Use la siguiente escala y elija el número más apropiado a cada situación:

- 0 = nunca me da sueño
- 1 = me da poco frecuentemente
- 2 = me da frecuentemente
- 3 = me da muy frecuentemente

<i>Situación</i>	<i>Puntuación</i>
Sentado leyendo	
Viendo la televisión	
Sentado inactivo en un lugar público (por ejemplo, en un teatro o en una reunión)	
De pasajero en un coche durante una hora sin paradas	
Tumbado descansando por la tarde, cuando mis ocupaciones me lo permiten	
Sentado y hablando con alguien	
Sentado tranquilo tras una comida sin alcohol	
En coche parado durante unos minutos por el tráfico	

Gracias por su colaboración

Los números para las ocho situaciones se suman y pueden dar una puntuación global entre 0 y 24. Esta escala ha sido validada por el propio autor, dando valores de referencia para la población, según los diagnósticos y hallazgos de la polisomnografía.

lencia⁽¹²⁾. Emplearon la misma escala de medida y hallaron un aumento progresivo en los valores de la escala de Epworth (más somnolencia) según aumentaba el IAH, desde 7,2 (± 4,3) en los sujetos con un IAH menor de 5 a 9,3 (± 4,9) en los individuos que tenían un IAH igual o mayor que 30 (p < 0,001) (Fig. 2). De la comparación de estos resultados se dedu-

ce que, para el análisis del síntoma somnolencia en la población general y su posible relación con las apneas, tal vez sea más adecuado un método que distribuya a la población de forma gradual.

La asociación entre las alteraciones respiratorias durante el sueño y la somnolencia en la población general, usando otras definicio-

TABLA 4. Grupos de sujetos experimentales, sus edades y sus puntuaciones en la escala de Epworth. Tomada de Johns⁽¹⁸⁾

<i>Diagnóstico</i>	<i>n° y H/M*</i>	<i>Edad ± DE</i>	<i>Puntuación ± DE</i>	<i>Rango</i>
Normales	30 (14/16)	36,4 ± 9,9	5,9 ± 2,2	2-10
Ronquido primario	32 (29/3)	45,7 ± 10,7	6,5 ± 3,0	0-11
SAHOS	55 (53/2)	48,4 ± 10,7	11,7 ± 4,6	4-23
Narcolepsia	13 (8/5)	46,6 ± 12,0	17,5 ± 3,5	13-23
Somnolencia idiopática	14 (8/6)	41,4 ± 14,0	17,9 ± 3,1	12-24
Insomnio	16 (6/10)	40,3 ± 14,6	2,2 ± 2,0	0-6
Movimientos periódicos de las piernas	18 (16/2)	52,5 ± 10,3	9,2 ± 4,0	2-16

Abreviaturas: H hombres; M mujeres; DE desviación estándar; SAHOS síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño.

nes del síntoma, también se ha encontrado en otros estudios epidemiológicos. Así, el grupo de Wisconsin⁽¹³⁾ ha publicado que la prevalencia de la somnolencia, definida por la presencia de tres criterios (excesiva somnolencia diurna, despertarse no descansado, sin relación con las horas dormidas, y somnolencia incontrolable diurna, que interfiere con las actividades normales), al menos dos días por semana, aumentaba significativamente desde los no roncadores con un IAH menor de 5 (10% en las mujeres y 3% en los varones) a los individuos que tuvieron un IAH igual o mayor de 5 (23% en las mujeres y 16% en los varones), si bien no se exploró, como en el trabajo de Durán et al.⁽⁴⁾, su capacidad para predecir la presencia de IAH patológicos.

Además de constatarse en todos estos estudios la existencia de una relación entre los eventos respiratorios durante el sueño (ronquido, apneas-hipopneas) y la somnolencia en la población general, también destaca en ellos la cualidad de esta asociación. La mayoría de los individuos con un IAH igual o mayor de 5 analizados (cohortes de Wisconsin, de Vitoria o del SHHS Research Group) no tenía somnolencia y la media en la escala de Epworth

encontrada para los que tenían un IAH igual o mayor de 30 fue menor que la previamente publicada como definitoria de un SAHOS leve (IAH entre 5 y 15 y somnolencia)⁽¹⁴⁾. De ello se deduce que la mayoría de los sujetos con un IAH patológico en la población general no tiene somnolencia.

En los estudios previamente citados, en los que se utilizó un cuestionario para el síntoma y la PSG para la investigación de la respiración durante el sueño, se ha identificado, de forma muy interesante, al ronquido no acompañado de apneas como una causa de somnolencia. En estos trabajos la PSG se realizó con termistancias, lo que permite suponer que tal vez no se detectaron bien los RERA (*respiratory effort related arousals*), causa de somnolencia frecuentemente asociada al ronquido⁽¹⁵⁾. La posibilidad de que exista una somnolencia crónica grave (que puede ser causa de accidentes), producida por eventos respiratorios que no se detectan con termistancias, se muestra como una realidad en el estudio de Masa et al.⁽¹⁶⁾, en el que, tras encuestar a 4.000 sujetos de forma aleatoria, valoraron a aquellos que se reconocieron como crónicamente somnolientos durante la conducción. Al hacer la PSG con un caté-

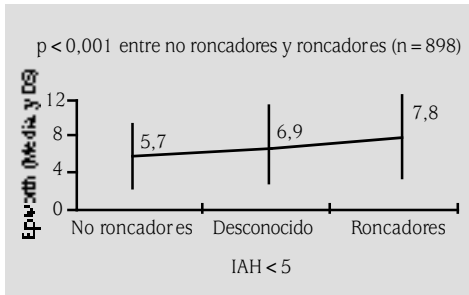


FIGURA 1. Relación entre el ronquido y la puntuación en la escala de Epworth, en personas con un índice de apnea-hipopnea inferior a 5. Tomado de Gottlieb et al⁽¹²⁾.

ter esofágico (estándar-oro para la investigación de los RERA) a una muestra representativa de estos últimos, se encontró una clara asociación entre los accidentes y los eventos respiratorios, incluyendo en éstos los RERA.

Sin embargo, añadiendo más instrumentación invasiva durante los estudios de sueño quizás tampoco se consiga explicar del todo la somnolencia. Si se analizan los *arousals* (con los que culminan los RERA) debiera verse una relación entre ellos y la clínica, aunque no se sepa determinar la causa que los provoca⁽¹⁴⁾. En el estudio de Gottlieb et al.⁽¹¹⁾ se intentó explicar la asociación entre el ronquido y la somnolencia a través de los *arousals*, pero tampoco así se consiguió. El grupo de Oxford, que ha investigado muy activamente posibles alternativas a los métodos clásicos para detectar los *arousals*, intentando mejorar la vinculación entre los hallazgos polisomnográficos con los síntomas diurnos, también ha encontrado una asociación entre el ronquido y la somnolencia (medida con la escala de Epworth). Esta asociación no pudo explicarse por completo analizando los *arousals* subcorticales con la medida del tiempo de tránsito del pulso (*pulse transit time* o PTT)⁽¹⁷⁾.

Un apartado especial al hablar de la somnolencia es el dedicado al estudio de la relación del SAHOS con la somnolencia y los accidentes de tráfico o laborales, sobre lo que hay abundante literatura y asunto al que se dedica

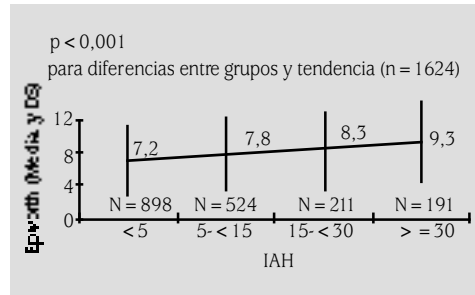


FIGURA 2. Relación entre el índice de apnea-hipopnea y la puntuación en la escala de Epworth. Tomado de Gottlieb et al⁽¹²⁾.

un capítulo específico en esta monografía. Sólo cabe señalar aquí que la valoración y clasificación de los pacientes con un SAHOS, en cuanto a su capacidad para conducir, es un apartado nuevo de la medicina del sueño en el que queda casi todo por hacer. Más adelante se desarrolla algo más este tema en el epígrafe dedicado a los métodos de investigación de la somnolencia alternativos a la PSG convencional.

De los estudios clínicos y epidemiológicos se desprende que la somnolencia es prevalente en los enfermos con un SAHOS y en la población general, que tiene relación con los eventos respiratorios (ronquido, RERA, apneas-hipopneas y desaturaciones) y que es capaz de producir efectos graves^(13,15). Sin embargo, esta relación tiene una gran variabilidad individual, que de momento no puede explicarse. También es posible que, al menos en parte, las diferencias encontradas entre unos y otros trabajos, acerca de los papeles respectivos de los diferentes parámetros que se alteran en el SAHOS durante el sueño y la somnolencia, se deban a circunstancias como con qué criterio se determina la somnolencia (test objetivos, como el MSLT, o subjetivos y, dentro de éstos, con qué método de clasificación, gradual o dicotómico) y, también, a con qué técnica estadística se analiza esa relación. Además de en estos datos, las escalas de somnolencia han sido muy utilizadas en numerosos trabajos epidemiológicos. Se ha encontrado una relación

entre el IAH y los valores de estas escalas. El más extenso de estos trabajos ha sido el realizado por el *SHHS Research Group* (Figs. 1 y 2)^(11,12). Pero también se han publicado estudios de reproducibilidad y consistencia interna⁽¹⁹⁾, comparando los resultados con los tests considerados como estándar-oro en la medición de la somnolencia⁽²⁰⁾. Ya existe una versión validada en español⁽²¹⁾, en la que se muestra que esta versión del test de Epworth es equivalente a la original, es reproducible en los pacientes con un SAHOS, es sensible a los cambios tras el tratamiento y parece discriminar la gravedad, presentando una correlación significativa con las variables obtenidas en la PSG. El test de Epworth se emplea universalmente y aparece citado centenares de veces en cualquier buscador bibliográfico. En realidad, ha desplazado a otras escalas de somnolencia muy utilizadas en el pasado, como la *Stanford sleepiness scale* o SSS.

Test múltiple de latencia del sueño

El test múltiple de latencia del sueño (MSLT) es el método polisomnográfico considerado como el estándar-oro para el estudio de la somnolencia⁽²²⁾. Analiza la tendencia al sueño midiendo la rapidez en conseguirlo de forma voluntaria. Sirve para el diagnóstico diferencial de la somnolencia, determinando tiempos para alcanzar el sueño y los comienzos en fase de movimientos oculares rápidos (REM), característicos de la narcolepsia. Este test se basa en ofrecer al individuo 4 a 6 oportunidades para dormirse durante 20 minutos cada dos horas, en un ambiente silencioso y con poca luz. Se asegura la vigilia tras cada siesta de 20 minutos, se haya dormido o no el sujeto en estudio. La latencia para el sueño tras cada siesta se promedia. El valor medio normal para los adultos está entre 10 y 20 minutos. Latencias iguales o menores de 5 minutos se consideran patológicas y valores entre 6 y 10 minutos se estiman como dudosos⁽⁶⁾. Si se alcanza el sueño antes de terminar el plazo de los 20 minutos de cada siesta, se permite al enfermo continuar durante 15 minutos, para observar si se produce un

sueño REM, que se considera, con esta latencia tan acortada para su aparición, como un signo de narcolepsia.

El papel del MSLT en la clínica es objeto de polémica. Así, se dice que una latencia acortada y dos comienzos en fase REM (dentro de los primeros 15 minutos de sueño en dos de las siestas) son diagnósticos de narcolepsia. Sin embargo, estos mismos hallazgos se han visto también en casos aislados de SAHOS, deprivaciones de sueño REM, síndrome de piernas inquietas y somnolencia provocada por alteraciones del ritmo circadiano⁽²³⁾. Por el contrario, se ha encontrado que no en todos los narcolépticos, aun típicos con cataplejía, se da la latencia acortada de inicio del sueño, ni las dos entradas en fase REM.

Se han hecho multitud de estudios con el MSLT en pacientes con un SAHOS, comprobándose valores anormales de latencia y en algunos casos, como ya se ha señalado, comienzos en fase REM. No está claro cuál es el papel de este test en el estudio del SAHOS. Así, la *American Sleep Disorders Association* (ASDA) recomienda su empleo en el SAHOS cuando la somnolencia excesiva sea un síntoma destacado⁽²⁴⁾. Por el contrario, otros autores no estiman que su uso sea necesario^(25,26). Más modernamente hay quienes, como Douglas⁽²⁷⁾, opinan que el MSLT es útil en el diagnóstico diferencial de la somnolencia patológica, para distinguir entre la narcolepsia y la somnolencia idiopática, pudiendo hacerse sin llevar a cabo una PSG la noche anterior, siempre que se asegure que el paciente ha descansado el número de horas necesario, para no artefactar los resultados por sueño insuficiente, mediante el empleo de un actímetro. En el caso de que se evidencie un resultado que muestre una latencia de sueño acortada, pero sin entradas en fase REM, habría que efectuar una PSG en busca de un SAHOS latente.

Test de mantenimiento de la vigilia

El test de mantenimiento de la vigilia (MWT) es una variante del MSLT, que explora la capacidad de un sujeto de permanecer des-

pierto en un ambiente relajado, midiendo por tanto el impulso de vigilia, a diferencia del MSLT, que valora el impulso para dormir⁽²⁸⁾. El MWT intenta corregir la falta de correspondencia del MSLT con la realidad que se pretende estudiar, ya que lo que se desea explorar no es, en muchos casos, la facilidad para dormirse en situaciones que facilitan el sueño, sino, por el contrario, la capacidad para mantenerse despierto cuando la situación es soporífera. El método y la instrumentación polisomnográfica que se utilizan son iguales a los usados para el MSLT. En una habitación silenciosa y a oscuras, en posición de semisentado o de decúbito supino, se pide al paciente que procure mantenerse despierto durante 40 minutos, repitiendo la prueba 4 o 5 veces durante la mañana, con intervalos de 2 horas. También se han hecho pruebas con un solo período, con lo que se ha visto la capacidad del test para diferenciar entre varias formas de somnolencia⁽²⁹⁾. El problema con este test y con su ascendente, el MSLT, es el de que se requiere instrumentación de laboratorio, se consume tiempo, es caro y lento, y está lejos de reproducir las condiciones de la realidad en la que se da la somnolencia⁽⁶⁾.

MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA EL ESTUDIO DE LA SOMNOLENCIA

En principio, un buen sistema para estudiar la somnolencia debe cumplir una serie de criterios para que se considere como adecuado⁽⁵⁾: a) ser reproducible, al menos dentro de ciertos límites temporales (test diurno, matutino, vespertino, etc.); b) reflejar algún trastorno funcional; c) medir adecuadamente el o los procesos cerebrales subyacentes; d) ser discriminante, es decir, distinguir entre fenómenos próximos, pero diferentes, en este caso la somnolencia y el cansancio; e) tener capacidad para reflejar cambios y servir para valorar la eficacia terapéutica; y f) ser barato, rápido y fácil de administrar, dada la alta prevalencia de la somnolencia.

A continuación se exponen algunas de las alternativas a los tests clásicos disponibles para

el estudio de la somnolencia, incluyendo los estudios de validación y los aspectos polémicos en cada caso.

Test de Osler (*Oxford sleep resistance test*)

Teniendo en cuenta las limitaciones referidas para los tests de laboratorio basados en la PSG, el grupo de Oxford se planteó una prueba instrumental que cumpliera el mismo objetivo de investigar la somnolencia anormal, pero que fuera menos invasivo, más rápido, más barato y susceptible de ser utilizado fuera del laboratorio del sueño⁽⁵⁰⁾. Es un test de “mantenimiento de la vigilia”, que consiste en medir la capacidad del individuo para detectar una luz tipo diodo que se enciende durante un segundo cada tres, debiendo el sujeto tocar entonces un botón no depresible. El sistema está provisto de un programa informático, que muestra el número de errores cometidos con relación al tiempo de duración de la prueba, que es de 40 minutos, salvo que el sujeto no toque el botón 7 veces seguidas (21 segundos), en cuyo caso se asume que se ha dormido y la prueba se detiene automáticamente. Como el MWT, esta prueba se repite en cuatro ocasiones durante el día en una habitación silenciosa y con poca luz. Los autores lo han validado en enfermos con SAHOS, comparándolo con controles normales, y usando como estándar-oro el MWT. Los resultados son superponibles: las latencias medias para el sueño en el grupo control fueron de 39,8 minutos y de 10,5 minutos en los pacientes con un SAHOS (en el MWT estos tiempos fueron de 38,1 y 7,3 minutos, respectivamente)⁽⁵⁰⁾.

Este test ha sido investigado por otros autores^(51,52), que han comparado los resultados obtenidos con los logrados con una PSG simultánea (MWT). Se ha apreciado una buena correlación entre la latencia de inicio del sueño con el test de Osler y la aparición de microsueños de 3 segundos de duración en la PSG, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 94% en personas sanas,

deprivadas o no de sueño⁽³¹⁾. También se ha estudiado el momento de aparición del sueño no REM en pacientes con un SAHOS, en comparación con lo hallado en controles sanos⁽³²⁾. Además, en ambos estudios se ha comprobado que se detectan errores en un porcentaje claramente mayor en los sujetos con somnolencia (deprivados de sueño o con un SAHOS) que en los controles, incluso en los pacientes con latencias de sueño normales. En el trabajo de Mazza et al.⁽³²⁾, del grupo de Grenoble, se observó que un solo test a primera hora de la mañana podría ser suficiente y que el de las 13,30 era poco específico, quizá por estar influido por la somnolencia fisiológica circadiana.

Por los resultados obtenidos, el test de Osler parece que puede cumplir muchas de las condiciones de un test ideal⁽³⁾. Sin embargo, es muy reciente su aparición y el número de casos en que se ha probado es pequeño. Además, hay algún autor, como Bliwise⁽³⁾, que defiende la superioridad de un test muy anterior, el PVT⁽³³⁾, que se basa en un sistema informatizado para analizar la capacidad de atención mantenida y la velocidad de respuesta para detectar una luz que se enciende, de forma aleatoria, 80 a 85 veces en 10 minutos. En el test de Osler se critica su “efecto techo” (la prueba termina, como máximo, a los 40 minutos), lo que disminuye la varianza de la prueba y su capacidad discriminante⁽³⁾.

Método del *nightcap*

Es un método que determina el comienzo del sueño a través del análisis de los movimientos de los párpados (oculares) y de la cabeza, de tal forma que se considera que el sueño ha comenzado en la primera de cuatro épocas consecutivas de 30 segundos de duración que tengan menos de 5 movimientos palpebrales. Este método tiene una relativa buena correlación con la PSG, sobre todo para el sueño no REM y para determinar el comienzo del sueño (MSLT), aunque los estudios han incluido un número pequeño de individuos^(34,35).

Pupilografía

En la oscuridad el tamaño de la pupila depende de la actividad del sistema simpático central. Por videopupilografía infrarroja se ha determinado que la pupila sufre oscilaciones circadianas que reflejan, como el MSLT o el MWT, cambios circadianos en el nivel de alerta⁽³⁶⁾. Se ha comprobado que las oscilaciones pupilares que suceden en completa oscuridad son mucho más acusadas en los sujetos somnolientos (con un SAHOS, una narcolepsia o deprivados de sueño) que en las personas normales. Esta prueba también se postula como una alternativa a los métodos polisomnográficos clásicos. Como el procedimiento anterior, su validación se ha hecho en un número escaso de sujetos y la mayoría de los trabajos publicados son de un mismo grupo investigador^(37,38).

Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño y conducción

Un problema especial al que se enfrenta la medicina del sueño es determinar la capacidad de conducir de las personas o pacientes con grados diversos de somnolencia, dado que los tests clásicos (MSLT y MWT) no han conseguido separar, dentro de los enfermos con un SAHOS con somnolencia, aquellos que tienen riesgo de accidente de los demás, el grupo mayoritario, que nunca han tenido uno. Este aspecto se analiza con más detalle en otra parte de esta monografía. Sin embargo, en este capítulo, dedicado al análisis de la somnolencia, hay que dedicarle un pequeño apartado a este problema.

Existe una gran incertidumbre entre los expertos del sueño acerca de qué hacer con un paciente con un SAHOS que sigue somnoliento a pesar del tratamiento con una CPAP. Saber a qué se debe esta somnolencia, qué hacer para solucionarla y cómo predecir el riesgo de accidente del paciente son también aspectos que deben abordarse, ocasionalmente, por quienes se dedican a tratar a estos enfermos. Es muy recomendable leer el reciente artículo del *American Journal of Respiratory*

and Critical Care Medicine dedicado a este tema⁽³⁹⁾.

En el momento actual, se están buscando buenos instrumentos de medida que sirvan, fundamentalmente, para discriminar a los enfermos que pueden ser un peligro en la conducción para sí mismos y para los demás. Como ya se ha señalado, las medidas clásicas de somnolencia, tanto por métodos subjetivos (por ejemplo, la escala de Epworth) como por procedimientos objetivos (MSLT), han fallado en este propósito. Hay datos en la literatura que inclinan a pensar que los accidentes en los pacientes con un SAHOS tienen más que ver con la somnolencia en el momento del accidente, que con una somnolencia de carácter más general, como la que se mide con las escalas o tests (de Epworth o MSLT). Así, en tres trabajos españoles recientemente publicados^(16,40,41) no se encontró relación entre las medidas de la somnolencia general (escala de Epworth) y los accidentes. En cambio, en un reciente trabajo neozelandés sí se ha hallado relación entre la somnolencia aguda (en el momento del evento) y los accidentes de tráfico con lesiones o muerte de algún ocupante del coche. Este trabajo es un impecable estudio de casos y controles con conductores accidentados y no accidentados literalmente sacados de las carreteras por las que circulaban unos y otros. En este trabajo, tampoco se evidenció vínculo alguno entre los accidentes y las medidas de somnolencia “crónica” (escala de Epworth)⁽⁴²⁾. Estas consideraciones apuntan a la necesidad de diseñar instrumentos de medida que sirvan para explorar la somnolencia y la discapacidad que aparece durante la conducción.

Existen simuladores muy sofisticados y caros (coches dotados de verdaderos laboratorios neurofisiológicos) que exploran el impacto en la conducción de situaciones o condiciones que pueden alterarla (deprivación de sueño, alcohol, enfermedades). Sin embargo, estos simuladores no sirven para su uso generalizado en la clínica. En vista de ello se han ensayado diversas alternativas, de las que se habla a continuación.

Método del *steer clear*

El *steer clear* es un juego de ordenador en el que se simula el viaje de un coche por una carretera rectilínea, en la que aparece un objeto en la carretera de forma imprevista y aleatoria, que el individuo puede evitar presionando el espaciador del teclado. Puede determinarse por el usuario el número de veces que el objeto va a aparecer en la carretera durante la prueba, cuya duración es de 30 minutos.

El programa cuenta el número de veces que el individuo no evita el objeto (*steer clear*). Se ha comprobado un peor rendimiento en los pacientes con un SAHOS que en los controles normales, por lo que este test se ha utilizado como prueba de la mala capacidad de conducir que tienen estos enfermos⁽⁴³⁾. Sin embargo, sus resultados no han demostrado que puedan relacionarse con el número de accidentes dentro de un grupo de individuos con clínica, en los que se investigó su historia de accidentes en los tres años previos al diagnóstico y la relación de estos accidentes con variables clínicas y polisomnográficas⁽⁴⁰⁾. De esta forma, se pierde una de las principales funciones del test, es decir, el poder discriminar entre los enfermos con un SAHOS aquellos que tienen un mayor riesgo de accidentes.

Con otros sistemas menos utilizados, que intentan imitar mejor que el *steer clear* las condiciones de la conducción, empleando simuladores para ordenador, mucho más baratos y menos peligrosos que los usados en los coches bajo condiciones reales, tampoco se ha logrado discriminar a los pacientes con un SAHOS con mayor riesgo de accidentes. Su capacidad de predicción es muy baja y tienen mucho solapamiento en sus resultados en los pacientes con grados de somnolencia de gravedad muy distinta⁽⁴⁴⁾.

Actigrafía

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos sobre el papel de la actigrafía en la investigación de las alteraciones

del ciclo vigilia-sueño y sobre su capacidad para sustituir los registros de sueño completos, bien como prueba aislada o bien formando parte de sistemas de registro de sueño simplificados (los antiguos *apnoescreen I* y *II* de la firma Jaeger, por ejemplo). En realidad, en el mercado existe una amplia oferta de sistemas que basan su funcionamiento en el registro y el procesado de la actividad física. Varios trabajos han documentado la validez, la reproducibilidad y las limitaciones de la actigrafía para la investigación del sueño y de la vigilia. Se conocen, gracias a su uso, valores de referencia del ciclo vigilia-sueño para diferentes grupos de edad.

La actigrafía se ha utilizado para estimar la eficacia de tratamientos médicos o conductuales aplicados en las alteraciones del ritmo circadiano. No tiene utilidad para documentar patrones de sueño-vigilia en los individuos en los que es habitual que pasen largos períodos de vigilia en reposo (insomnes), ni tampoco para documentar el sueño en los pacientes con mucha actividad física durante el sueño (SAHOS). Como sucede con otros sistemas informatizados, no todos los actígrafos o sistemas que utilizan la actigrafía funcionan con igual grado de eficacia diagnóstica (en este caso para distinguir la vigilia del sueño). El usuario debe conocer los rendimientos y los fallos de estos equipos. En general, los buenos programas demuestran una buena sensibilidad y una baja especificidad para detectar el sueño^(45,46).

MÉTODOS ALTERNATIVOS AL ANÁLISIS VISUAL DE LOS AROUSALS PARA LA INVESTIGACIÓN DE LA FRAGMENTACIÓN DEL SUEÑO

Ya se ha comentado la imperfecta correlación existente entre los parámetros del sueño y la somnolencia, así como sus posibles explicaciones. En un intento de conseguir instrumentos más sensibles para la detección de la fragmentación del sueño, se han propuesto análisis más sofisticados del mismo, utilizando el análisis espectral del EEG o añan-

diendo nuevas señales para identificar mejor eventos significativos (una sonda esofágica para detectar los RERA, el PTT para los *arousals* autonómicos, las imágenes de vídeo digitalizadas para los movimientos corporales). Hasta ahora, cada una de estas señales ha mostrado una utilidad diferente. La sonda esofágica es el estándar-oro para investigar los RERA⁽⁴⁷⁾. Pero, además de ser una técnica invasiva, quizás sirva más para explicar los *arousals* inexplicables que la somnolencia inexplicable⁽¹⁴⁾.

Método del pulse transit time o PTT

El PTT ha mostrado ser un método sensible para detectar el esfuerzo inspiratorio anormal, postulándose como una alternativa al catéter esofágico. Asimismo, sería capaz de identificar activaciones simpáticas, que inducen aumentos de la tensión arterial (TA), de las que se supone que pueden estar en la base de los denominados *arousals* autonómicos o subcorticales, indetectables por el EEG. Se contribuiría así a explicar mejor la somnolencia de los enfermos con un SAHOS⁽⁴⁸⁾.

El PTT mide la velocidad de la onda del pulso entre dos puntos arteriales. Su funcionamiento se basa en detectar cambios en esa velocidad, que traducen cambios en la TA, ya que ambas están relacionadas de forma directa (más TA, más velocidad). Por otro lado, se sabe que los cambios de la presión pleural que acompañan a la respiración con obstrucción inspiratoria producen cambios en la TA, por lo que este método ya se ha utilizado para la detección de las anomalías respiratorias durante el sueño (pulso paradójico). De forma inversa, si los *microarousals* se traducen en cambios en la TA, esta técnica podría servir para detectarlos, pudiendo ser un marcador de la fragmentación del sueño independiente del EEG.

Para facilitar su uso, el PTT actual detecta el tiempo que tarda la onda del pulso entre la apertura de la válvula aórtica (aproximadamente coincidente con la onda Q o R del ECG)

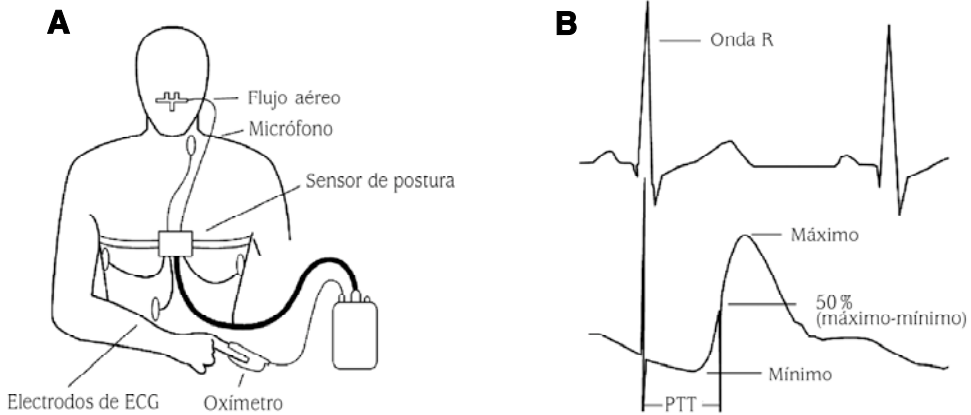


FIGURA 3. Principio de funcionamiento del PTT o *pulse transit time* (A: polígrafo RM50 DeBilviss, que incorpora el PTT. B: medición del PTT). Tomado de Smith et al⁽⁴⁸⁾.

y un punto arterial distante, detectándose la llegada de la onda por fotopleletismografía (Fig. 3). Se considera el 25 o 50 % iniciales de la onda pletismográfica desde la onda R del ECG como punto de medición para el cálculo del tiempo de tránsito del pulso.

Ya se han hecho comprobaciones del rendimiento de este método para identificar eventos respiratorios y clasificarlos adecuadamente en centrales u obstructivos, comparándolo con el estándar-oro (el catéter esofágico), con sensibilidad, especificidad y reproducibilidad altas. Sin embargo, su incapacidad para diferenciar entre los diferentes fenómenos obstructivos (apneas, hipopneas, RERA) hace que se necesite, como complemento para su uso en la clínica, de sensores adicionales, como el flujo nasal con sensor de presión con lentes (Fig. 3).

También se ha comprobado la capacidad del PTT para identificar los *arousals* secundarios a las anomalías respiratorias durante el sueño, así como los que son provocados por una estimulación acústica, indetectables en el EEG, pero que producen cambios en la TA por estimulación simpática. Esto hace esta técnica muy atractiva, pues podría abarcar todo el espectro de *arousals* que determina-

rían la somnolencia: los corticales, detectables por el EEG, y los autonómicos, no registrados con las técnicas convencionales. Desgraciadamente, la correlación encontrada entre los *arousals* detectados por el PTT y la somnolencia tampoco ha superado la que se tenía antes del PTT, aunque es cierto que, con relación a los registros clásicos, no parece peor. Por el contrario, es menos engorroso, más barato y más fácil de usar de forma extrahospitalaria.

La técnica del PTT tiene problemas de interpretación, lo que hace necesario tener experiencia para distinguir los artefactos de los cambios verdaderos en el PTT basal (movimientos torácicos y del sensor fotopleletismográfico). Asimismo, las oscilaciones del PTT en la fase REM del sueño, inherentes a la inestabilidad respiratoria y autonómica de esta fase, pueden hacer muy difícil el interpretar sus oscilaciones. Las alteraciones del ritmo cardíaco, como la fibrilación auricular, impiden la interpretación de la señal del PTT. Otras alteraciones cardíacas también pueden falsear los datos (defectos de conducción, trastornos funcionales ventriculares, marcapasos, fármacos vasoactivos), faltando aún información en estos casos⁽⁴⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 372-9.
2. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 204-6.
3. Bliwise DL. Is the measurement of sleepiness the holy grail of sleep medicine? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1517-9.
4. Durán J, Esnaola R, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
5. Jiménez A, Aguirregomoscorta JJ, Chiner E, Barceló A, Payo L. Fisiopatología, genética y biología molecular del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch. Bronconeumol* 2002; 38 (sup 3): 10-4.
6. Kribbs NB, Getsy JE, Dinges DF. Investigation and management of daytime sleepiness in sleep apnea. En: Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and breathing*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker. 1994. p. 575-604.
7. Ballester E, Badía JR, Hernández L, Carrasco E, De Pablo J, Fornas C, et al. Evidence of effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 495-501.
8. Bennet LS, Langford BA, Stradling JR, Davis RJO. Sleep fragmentation indices as predictors of daytime sleepiness and nCPAP response in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 778-86.
9. Punjabi NM, O'Hearn DJ, Neubauer DN, Nieto FJ, Schwartz AR, Smith PL, Bandeen-Roche K. Modeling hypersomnolence in sleep-disordered breathing. A novel approach using survival analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1703-9.
10. Carmelli DL, Bliwise GE, Swan F, Reed T. Genetic factors in self-reported snoring and excessive daytime sleepiness. A twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 949-52.
11. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali LI, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1512-7.
12. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 502-7.
13. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
14. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
15. Capote F, Masa JF, Jiménez A, Peces-Barba G, Amilibia J, Rubio R. Manifestaciones clínicas del SAHS. Métodos diagnósticos. Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (Suppl 3): 21-7.
16. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1407-12.
17. Stradling JR, Barbour C, Glennon J, Langford BA, Crosby JH. Prevalence of sleepiness and its relation to autonomic evidence of arousals and increased inspiratory effort in a community based population of men and women. *J Sleep Res* 2000; 9: 381-8.
18. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
19. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1992; 15: 376-81.
20. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9: 5-11.
21. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia de Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 422-7.
22. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of the sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519-24.
23. Aldrich MS, Chervin RD, Malow BA. Value of the multiple sleep latency test (MSLT) for the diagnosis of narcolepsy. *Sleep* 1997; 20: 620-9.
24. American Sleep Disorders Association. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. Rochester. 1990.

25. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders Co. 1989. p. 552-8.
26. Kryger MH. Management of obstructive sleep apnea: overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders Co. 1989. p. 584-90.
27. Douglas NJ. "Why I am sleepy?" Sorting the somnolent. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1310-3.
28. Mitler M, Gujavarti KS, Browman CP. Maintenance of the wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 53: 658-61.
29. Roth T, Roehrs T, Zorick F. Sleepiness: its measurement and determinants. *Sleep* 1982; 5: S128-S134.
30. Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997; 6: 142-5.
31. Priest B, Brichard C, Aubert G, Liistro G, Rodenstein DO. Microsleep during a simplified maintenance of wakefulness test. A validation study of the Osler test. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1619-25.
32. Mazza S, Pepin JL, Deschaux C, Naegele B, Levy P. Analysis of error profiles occurring during the Osler test. A sensitive mean of detecting fluctuations in vigilance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 474-8.
33. Dinges DF, Powell JW. Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behav Res Methods Instrument Comput* 1985; 17: 652-5.
34. Ajilore O, Stickgold R, Rittenhouse CD, Hobson JA. Nightcap: laboratory and home-based evaluation of a portable sleep monitor. *Psychophysiology* 1995; 32: 92-8.
35. Cantero JL, Aienza M, Stickgold R, Hobson JA. Nightcap: a reliable system for determining sleep onset latency. *Sleep* 2002; 25: 238-45.
36. Wilhelm B, Giedke H, Ludtke H, Bittner E, Hofmann A, Wilhelm H. Daytime variations in central nervous system activation measured by a pupillographic sleepiness test. *J Sleep Res* 2001; 10: 1-7.
37. Wilhelm H, Ludtke H, Wilhelm B. Pupillographic sleepiness testing in hypersomniacs and normals. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 725-9.
38. Wilhelm B, Wilhelm H, Ludtke H, Streicher P, Adler M. Pupillographic assessment of sleepiness in sleep-deprived healthy subjects. *Sleep* 1998; 21: 258-65.
39. George CFP, Findley LJ, Hack MA, McEvoy RD. Across-country viewpoints on sleepiness during driving. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 746-9.
40. Barbé F, Pericas J, Muñoz A, Findley L, Anto JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 18-22.
41. Terán Santos J, Jiménez Gómez A, Cordero Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-51.
42. Connor J, Norton R, Ameratunga S, Robinson E, Civil I, Dunn R, et al. Driver sleepiness and risk of serious injury to car occupants: population based case control study. *Br Med J* 2002; 324: 1125-7.
43. Findley L, Fabricio M, Knight H, Norcross BB, Laforte AJ, Suratt P. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 529-30.
44. Turkington PM, Sircar M, Allgar V, Elliott MW. Relationship between obstructive sleep apnoea, driving simulator performance, and risk of road traffic accidents. *Thorax* 2001; 56: 800-5.
45. Sadeh A, Acebo C. The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 113-24.
46. De Souza L, Benedito-Silva AA, Pires ML, Poyares D, Tufik S, Calil HM. Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep* 2003; 26: 81-5.
47. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. A cause of excessive sleepiness: the upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104: 781-7.
48. Smith RP, Argod J, Pépin JL, Lévy PA. Occasional review. Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. *Thorax* 1999; 54: 452-7.
49. Partinen M. Epidemiology of sleep disorders. En: Kryger MH, Roth T, Dement NC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1994. p. 437-52.

LAS ALTERACIONES RESPIRATORIAS DEL SUEÑO EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS

G. Peces-Barba Romero, N. González Mangado

ALTERACIONES RELACIONADAS CON EL SUEÑO EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

El sueño es el período de tiempo con mayor número de alteraciones fisiopatológicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el que supone un mayor riesgo en estos pacientes. El sueño agrava las anomalías del intercambio respiratorio de gases y precipita la aparición de una hipertensión pulmonar secundaria y de arritmias cardíacas. Los pacientes con una EPOC también tienden a tener una peor calidad de sueño, más corto y fragmentado, sin que ello signifique la existencia de un síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS).

Intercambio respiratorio de gases

En los pacientes con una EPOC es frecuente la aparición durante el sueño de anomalías del intercambio respiratorio gaseoso (Tabla 1). Las

desaturaciones de oxígeno pueden ocurrir en todas las fases del sueño, pero claramente se intensifican durante el sueño con movimientos oculares rápidos (REM) (Fig. 1). El mecanismo principal que parece determinar estas desaturaciones es la hipoventilación alveolar, respecto a la ventilación normal de la vigilia⁽¹⁾, circunstancia que ocurre en todos los individuos normales durante el sueño, pero que sobresale en situaciones en las que el intercambio de gases ya está alterado durante la vigilia. A este fenómeno contribuye también el incremento de la resistencia al flujo aéreo de la vía aérea superior y la reducida respuesta a la hipoxia y al anhídrido carbónico (CO₂) que aparecen durante el sueño, tanto en los sujetos normales como en los pacientes con una EPOC. En realidad, sólo en estos últimos tiene trascendencia este fenómeno, como consecuencia de dos condiciones asociadas: la posición y la forma de la curva de desaturación de

TABLA 1. **Causas de hipoxemia durante el sueño en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

Hipoventilación alveolar	Resistencia de la vía aérea superior
	Descenso de la actividad de los centros respiratorios
	Hipotonía de los músculos esqueléticos
	Respuesta a los estímulos hipóxicos e hipercápnicos
Descenso de la capacidad residual funcional (FRC)	
Alteraciones de la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares	Acompaña a la hipoventilación alveolar

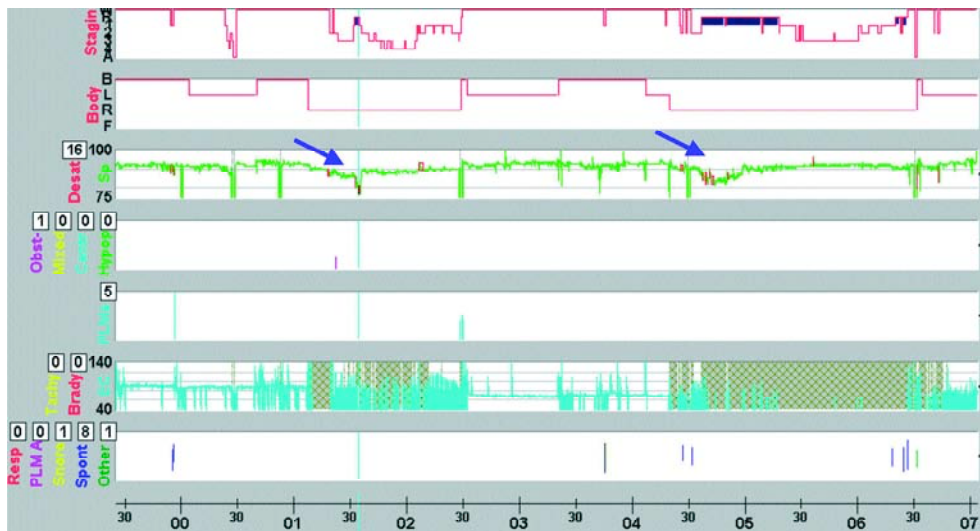


FIGURA 1. Registro polisomnográfico en un paciente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que muestra desaturaciones durante la fase del sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

la hemoglobina y los cambios en el espacio muerto respiratorio⁽²⁾.

La saturación de oxígeno del individuo en vigilia es un buen predictor de las desaturaciones que pueden ocurrir durante el sueño en los pacientes con una EPOC. En los enfermos que tienen en vigilia una saturación de oxígeno en la zona de la porción ascendente de la curva de disociación de la hemoglobina, cualquier descenso de la ventilación alveolar produce una disminución muy pronunciada en la saturación de oxígeno, muy distinta a la que sucedería en una persona normal. Si, además, se produce una reducción del volumen corriente durante el sueño, el aumento del espacio muerto que se asocia a la EPOC supone una causa adicional para la hipoventilación alveolar. Las mayores desaturaciones se presentan durante la fase REM del sueño⁽¹⁾. Ello se debe a la marcada hipotonía de los músculos esqueléticos existente en esta fase, que se acompaña de una descoordinación entre el diafragma y los músculos intercostales. Esta descoordinación puede ser crítica en los pacientes con una hiperinsuflación pulmonar, que dependen de la utilización de la muscu-

latura accesoria para la inspiración. Además, durante el periodo de sueño REM aumenta el consumo de oxígeno, lo que contribuye aún más a la aparición de una hipoxemia.

La hipoventilación alveolar no es la única causa de la hipoxemia nocturna que se observa en la EPOC. También pueden participar en su producción las alteraciones en la distribución de la ventilación y la perfusión pulmonares, principalmente durante la fase REM del sueño. Estas alteraciones podrían explicarse por la asociación de un nivel dado de hipoventilación con un nivel estable de gasto cardíaco⁽³⁾, que conduciría a una caída proporcionalmente mayor de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) que el incremento de la presión arterial de CO_2 ($PaCO_2$)⁽⁴⁾.

Efectivamente, existe una clara relación entre la saturación de oxígeno en vigilia y la presencia de desaturaciones nocturnas. En los pacientes con una EPOC moderada o grave, una saturación en vigilia menor del 93% se acompaña de desaturaciones nocturnas⁽⁵⁾. En un trabajo reciente se muestra que la oxigenoterapia proporcionada para conseguir una saturación adecuada de oxígeno en vigilia se

asocia a la presencia de desaturaciones en el 47% de los casos de EPOC⁽⁶⁾. Por ahora sigue siendo desconocido si la desaturación exclusivamente nocturna tiene alguna incidencia en la evolución de esta enfermedad. En un primer estudio se demostró que los pacientes con una EPOC y una PaO₂ en vigilia superior a 60 mmHg, que presentan desaturaciones exclusivamente nocturnas, tienen menor supervivencia que los que no tienen esas desaturaciones nocturnas⁽⁷⁾. Sin embargo, otro estudio no encontró diferencias en los valores de la presión arterial pulmonar de pacientes con EPOC, comparando los desaturadores con los no desaturadores⁽⁸⁾. Además, con respecto a la respuesta al oxígeno, no se ha podido demostrar que la oxigenoterapia nocturna pueda llegar a mejorar la supervivencia de los enfermos.

Hasta la fecha sólo existen dos trabajos aleatorizados que hayan estudiado este problema. El primero, realizado en 1992, comparó la oxigenoterapia nocturna frente a un placebo de aire comprimido en pacientes con EPOC y desaturaciones nocturnas. Al cabo de tres años de seguimiento, sólo se observaron diferencias significativas en el valor de la presión arterial pulmonar, sin cambios en otros parámetros, como la supervivencia, la hipoxemia o la tasa de hemoglobina⁽⁹⁾. El otro estudio, realizado en 1999, fue incapaz de demostrar cambios hemodinámicos después de dos años de seguimiento⁽¹⁰⁾. Ante estos hallazgos, las guías clínicas de tratamiento de la EPOC no recomiendan el uso sistemático de la oxigenoterapia exclusivamente nocturna⁽¹¹⁾ y, en todo caso, aconsejan individualizar su uso tras la valoración nocturna de la respuesta al flujo de oxígeno que sea necesario en cada caso, independientemente de lo que se observe durante la vigilia⁽¹²⁾.

Recientemente se ha señalado que la desaturación nocturna de oxígeno que se aprecia en los pacientes con una EPOC se relaciona más con la caída del cociente entre el volumen forzado espirado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) (FEV₁/FVC), que con la saturación de oxígeno que tenga el

enfermo en vigilia⁽¹³⁾. Independientemente del nivel de saturación que exista en vigilia, la presencia de una EPOC con un cociente FEV₁/FVC menor del 65% se asocia con un claro aumento en las desaturaciones que aparecen durante el sueño. Sin embargo, hasta que no se conozca el significado real de estas desaturaciones, no se puede establecer una guía fija de comportamiento, como proponen los autores de ese trabajo, que llegan a plantear la necesidad de hacer oximetrías nocturnas en todos los enfermos que tengan un cociente FEV₁/FVC menor del 65%.

Cualquiera que sea su causa, la hipoxemia, principalmente la que se asocia a la fase REM del sueño, tiene importantes consecuencias generales sobre el organismo. Desde un punto de vista cardiovascular se ha relacionado con la aparición de extrasístoles ventriculares, presentes durante los episodios de desaturación, pero sin importancia clínica demostrada. También se ha encontrado que durante los episodios de desaturación se produce un incremento en la presión arterial sistémica, aunque sin trascendencia demostrada sobre la tensión arterial sistémica diurna. La presión de la arteria pulmonar se eleva, asimismo, durante los periodos transitorios de desaturación de oxígeno del sueño⁽⁹⁾, pero no se ha comprobado que este fenómeno sea capaz de producir, por sí solo, una hipertensión arterial pulmonar permanente. Sí se relaciona más con el nivel de hipoxemia diurna, aunque el valor de la PaO₂ sea superior a 60 mmHg⁽¹⁴⁾. También se ha descrito la presencia de una poliglobulia, que se ha puesto en relación con una elevación en la secreción de eritropoyetina, secundaria a las desaturaciones nocturnas de oxígeno⁽¹⁵⁾. Por último, es conocido que los pacientes con una EPOC fallecen más frecuentemente de madrugada, aunque esta circunstancia no tiene por qué estar directamente relacionada con el sueño⁽²⁾.

Calidad del sueño

Los pacientes con una EPOC tienen una calidad del sueño peor que la de los individuos sanos, determinada tanto por cuestionarios de

síntomas como por estudios electroencefalográficos. Sin embargo, esta peor calidad del sueño no se refleja en la aparición de una excesiva somnolencia durante el día⁽⁵⁾, ni se traduce en alteraciones de la capacidad cognitiva ni de la calidad de vida⁽¹⁶⁾.

En efecto, en los pacientes con una EPOC el tiempo total de sueño y el que transcurre en fase REM están disminuidos, lo que coincide con un incremento de las fases I y II del sueño y del índice de despertares (*arousals*)⁽¹⁶⁾. La presencia de *arousals*, frecuente durante las desaturaciones de oxígeno, no es distinta, en cambio, entre los dos fenotipos de EPOC y aparece en similar medida en ambos, independientemente de que se tenga o no una insuficiencia respiratoria⁽¹⁷⁾. Ello puede deberse a que los episodios de hipoxemia prolongada que se presentan en la EPOC tienen menos efecto sobre los *arousals* y sobre las alteraciones neurocognitivas, fenómenos que, en cambio, sí se relacionan con la hipoxia intermitente que se presenta en el SAHOS⁽¹⁸⁾. Las alteraciones en la calidad del sueño de los pacientes con una EPOC se asocian más a la presencia de síntomas que a la gravedad de la obstrucción, medida por el FEV₁⁽¹⁹⁾. Sin embargo, a diferencia del asma, en el que la medicación tiene un claro efecto sobre la calidad del sueño, en la EPOC los resultados no son concluyentes^(20,21). En el *Sleep Heart Health Study*⁽¹³⁾ los pacientes con una EPOC predominantemente leve tenían una arquitectura del sueño muy bien conservada y tan solo mostraban un pequeño descenso en el tiempo total de sueño, sin que se apreciara un aumento objetivo de la somnolencia diurna. Tan sólo cuando se asociaban una EPOC y un SAHOS en un mismo paciente aparecían las alteraciones típicas de la calidad y la arquitectura del sueño y se presentaba una somnolencia diurna excesiva.

Asociación con el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño

Tanto la EPOC como el SAHOS son enfermedades muy prevalentes y, por tanto, suje-

tas a coincidir en un mismo individuo. Además, el tabaquismo, el aumento de la resistencia de la vía aérea y las alteraciones en el control de la respiración presentes en la EPOC podrían ser factores predisponentes para la aparición de un SAHOS. En un estudio inicial, de 1980, se observó una elevada prevalencia del SAHOS en la EPOC, por encima de lo que cabría esperar en la población general⁽²²⁾, lo que fue refrendado por otros autores posteriormente⁽²³⁾. Algunos estudios han sugerido que la coincidencia de ambas enfermedades en un mismo paciente determina mayores alteraciones hemodinámicas y trastornos en el intercambio de gases de lo que sería esperable en cada enfermedad por separado^(14,23). En un estudio realizado recientemente, en una amplia muestra de pacientes con una EPOC leve, se ha establecido, definitivamente, que la mencionada asociación no existe más allá de la coincidencia esperada por la prevalencia respectiva de las dos enfermedades. Asimismo, cuando ambos procesos se asocian se produce un mayor nivel de desaturaciones durante el sueño, que principalmente deben atribuirse a la presencia del SAHOS⁽¹³⁾.

Tratamiento de la hipoxemia nocturna

Oxigenoterapia (Fig. 2)

En ausencia de una insuficiencia respiratoria diurna, la presencia de desaturaciones nocturnas de oxígeno se relaciona con una menor supervivencia⁽⁷⁾. Ello hace suponer que el evitar estas desaturaciones, mediante la oxigenoterapia nocturna, haría mejorar esta supervivencia. En cambio, los estudios aleatorizados realizados hasta ahora no han confirmado este extremo^(9,10), aunque sí se han encontrado beneficios a otros niveles fisiopatológicos, como la mejoría de la hipertensión pulmonar⁽⁹⁾. Esta mejoría no llega a ser completa, ya que la presión arterial pulmonar no alcanza los valores normales tras un periodo prolongado de oxigenoterapia⁽²⁴⁾. Esta aparente discordancia puede nacer de los niveles escogidos para fijar la existencia de una desaturación,

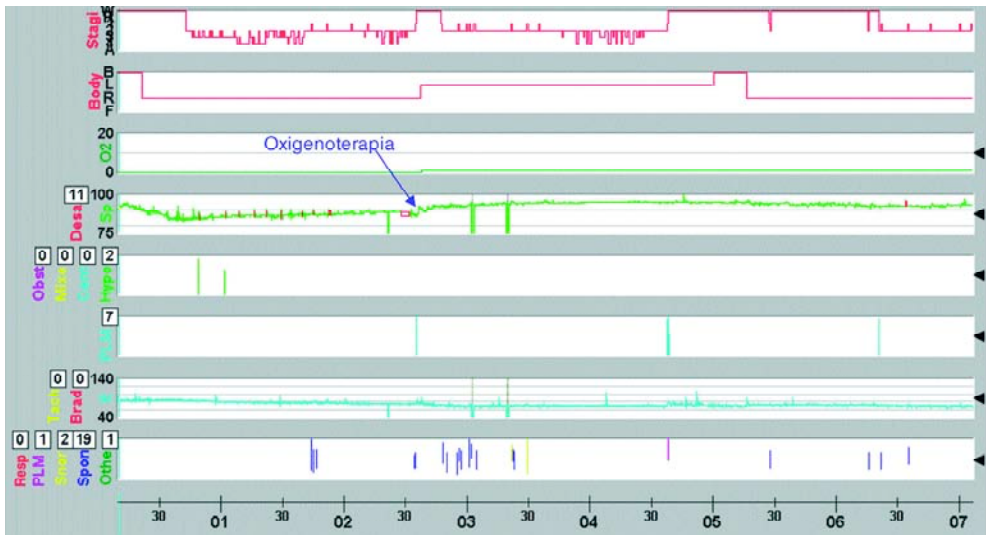


FIGURA 2. Registro polisomnográfico en un paciente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que muestra una desaturación nocturna con buena respuesta a la oxigenoterapia.

que pueden oscilar desde un criterio mínimo (5 minutos por debajo del 90%)⁽⁹⁾ hasta uno máximo (30% de la noche por debajo del 90%)⁽¹⁰⁾. La persistencia de un cierto grado de hipertensión pulmonar a pesar de la oxigenoterapia podría ser otro factor asociado⁽²⁴⁾, ya que cabe la posibilidad de que sea la persistencia de unos niveles normales de presión arterial la determinante de una mejor supervivencia.

La ausencia de un resultado favorable hace que, por ahora, no se haya establecido de manera generalizada la oxigenoterapia en los pacientes con una EPOC y con desaturaciones nocturnas de oxígeno, pero con una PaO_2 normal durante el día⁽¹¹⁾. Ello no quiere decir que no sea conveniente identificar a los enfermos desaturadores y, por tanto, con menor supervivencia. Hasta la fecha no existen datos suficientes como para soportar la recomendación de una determinada pauta de actitud. La sugerencia más extrema encontrada corresponde al trabajo del *Sleep Heart Health Study*, que recomienda realizar pulsioximetrías nocturnas en todos los casos de EPOC en los que en la espirometría se observe una relación FEV_1/FVC por

debajo del 65%⁽¹⁵⁾. Parece claro que se necesitan nuevos estudios para establecer una guía de actuación válida en estos casos.

Ventilación mecánica no invasiva

A diferencia de lo que sucede con las enfermedades restrictivas de la caja torácica, la evidencia de un resultado positivo con la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la EPOC estable sigue estando, por ahora, en discusión. No lo está en las fases agudas de la enfermedad, con la presencia de una acidosis hipoxémica e hipercápnica, que responde claramente mejor a la VMNI, evitándose así intubaciones orotraqueales y reduciéndose la estancia hospitalaria⁽²⁵⁾.

Al respecto, se han publicado diversos estudios realizados con VMNI, que evidencian resultados en general poco satisfactorios y que señalan un alto porcentaje de intolerancias⁽²⁶⁾. Con la VMNI por presión positiva nocturna se han observado resultados favorables en algunos casos⁽²⁷⁾ y no significativos en otros⁽²⁸⁻³⁰⁾. Estos trabajos cuentan, en general, con muestras muy escasas y con un corto margen de seguimiento. Además, los niveles de hipercapnia

de los enfermos estudiados han sido muy variables, así como la metodología aplicada en la adaptación del paciente al respirador, en las presiones programadas en esos respiradores y en los controles empleados con respiradores placebo⁽²⁶⁾.

Los mejores resultados a favor de la VMNI se han encontrado al aplicar presiones más altas en una muestra de pacientes con mayor nivel de hipercapnia diurna, pero sin que se haya controlado el efecto placebo⁽²⁷⁾. Con un seguimiento mayor, de 24 meses, pero también con una muestra escasa y unos niveles de presión inferiores, Casanova et al.⁽⁵¹⁾ no han hallado datos objetivos de mejoría con la VMNI⁽⁵¹⁾. Recientemente se ha publicado un trabajo que incluía una amplia muestra de pacientes con hipoxemia e hipercapnia crónicas, en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, que fueron aleatorizados en dos grupos, uno sometido a VMNI más oxigenoterapia y otro a oxigenoterapia sola. Se demostró una mejoría en la calidad de vida, en la PaCO₂ basal y en el grado de disnea, pero no se apreciaron cambios en la mortalidad ni en la estancia hospitalaria⁽⁵²⁾. Estos datos apuntan hacia la existencia de una mejoría real en los pacientes con una EPOC estable que se tratan con VMNI y podrían servir de base para el diseño de un estudio más amplio, que acabara por demostrar definitivamente su eficacia.

ALTERACIONES RELACIONADAS CON EL SUEÑO EN EL ASMA

Desde hace más de trescientos años se conoce el particular comportamiento de los síntomas en algunos enfermos asmáticos durante la noche. La relación del sueño y el asma se puede evaluar desde varios puntos de vista: a) las variaciones del ritmo circadiano propias de la función pulmonar y lo que ocurre en la enfermedad asmática; y b) el efecto adicional del sueño sobre el asma.

Ritmo circadiano

En las personas normales es frecuente encontrar ligeros cambios en la función pul-

monar a lo largo del ciclo de 24 horas, con mejores flujos aéreos por la tarde y con valores más bajos de madrugada (con un descenso del 3 al 8%). Recientemente se ha estudiado si en los individuos normales estos cambios dependen de un ritmo endógeno circadiano o bien se deben al medio ambiente o al comportamiento. Spengler y Shea⁽⁵³⁾ han detectado descensos en el FEV₁, el cortisol plasmático y la temperatura corporal en relación con el período usual de sueño. La privación del mismo no causaba un cambio significativo adicional del ritmo circadiano, por lo que concluyeron que los cambios de la función pulmonar dependen del ritmo circadiano endógeno. Este cambio puede acentuarse en los enfermos asmáticos. En una amplia serie estudiada por Turner-Warwick⁽⁵⁴⁾, el 74% de los pacientes refería despertares nocturnos al menos una vez por semana y el 64%, tres veces. Incluso el 26% de los enfermos, clasificados como leves, padecía estos despertares⁽⁵⁴⁾.

Los pacientes asmáticos que presentan caídas de la función pulmonar de madrugada se han designado como *morning dippers*. En un estudio efectuado en 115 asmáticos hospitalizados se observó que un tercio de los pacientes no tenían una clara distribución horaria del flujo pico espiratorio (PEF). En el resto, por el contrario, se apreciaron variaciones circadianas, en la mitad teniendo el valor más bajo de madrugada y en la otra mitad entre las 22 y las 8 horas, con una amplia oscilación en los valores del PEF⁽⁵⁵⁾. En otro estudio, realizado durante el transcurso de una semana en 145 sujetos normales y en 57 enfermos asmáticos, se midió el PEF cuatro veces al día. En las personas normales la variación del PEF fue poco más de un 8%, frente al 51% hallado en los pacientes asmáticos⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, uno de los problemas de este tipo de trabajos es el de que hay que despertar al enfermo para llevar a cabo la medición del PEF.

En un amplio estudio, que implicó a 1.100 personas, efectuado en una muestra de población general y basado en síntomas referidos,

entre el 2,3 y el 4,9% de los individuos aquejaba síntomas nocturnos en alguna ocasión⁽³⁷⁾. Entre los sujetos diagnosticados de asma los síntomas se refirieron en, aproximadamente, un 20% de los casos. Un 5 a 15% de los enfermos, variando con la edad, aquejaba síntomas nocturnos muy frecuentes. Sin embargo, en un trabajo multicéntrico, realizado sobre más de 4.000 pacientes asmáticos que acudieron a los servicios de urgencia implicados en el estudio, no se apreció un claro aumento de la incidencia de ingresos durante la noche⁽³⁸⁾.

Otro punto de interés es la influencia de los factores hormonales en las alteraciones circadianas. Se sabe que el cortisol plasmático sigue un ritmo circadiano, con valores más bajos a media noche, unas horas antes del valle del PEF. Sin embargo, la infusión de cortisol no elimina la caída que normalmente se aprecia en este parámetro funcional. También se han encontrado cambios circadianos en la adrenalina y en el AMP cíclico, pero la infusión de catecolaminas, aunque mejora la función pulmonar, no logra abolir las caídas nocturnas del PEF⁽³⁹⁾. Otro aspecto a discusión ha sido el de la implicación del sistema parasimpático en esta oscilación circadiana. Tampoco la administración nebulizada de bromuro de ipratropio logra abolir la caída del PEF, aunque mejora globalmente los parámetros funcionales respiratorios⁽⁴⁰⁾. Similares hallazgos se han encontrado tras la administración de atropina. Aunque el enfriamiento de la vía aérea está implicado en el asma de esfuerzo, tampoco el calentamiento del aire o su humidificación evitan la caída nocturna de la función pulmonar.

En relación con la inflamación de la vía aérea, son interesantes los hallazgos encontrados en los lavados alveolares efectuados en enfermos asmáticos a las 4 de la tarde y a las 4 de la madrugada⁽⁴¹⁾. En los individuos con un asma nocturna se encontró un aumento significativo de los leucocitos (neutrófilos y eosinófilos) sólo de madrugada. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en

el óxido nítrico espirado. En un estudio posterior se calculó, por medio de técnicas broncoscópicas, la distensibilidad y las resistencias periféricas de la vía aérea⁽⁴²⁾. Los pacientes con un asma nocturna presentaron los valores más altos a las 4 de la madrugada, en comparación con los hallados en los asmáticos que no tenían síntomas nocturnos y con los del grupo de individuos control. También se observó una disminución en la distensibilidad medida tras la oclusión bronquial broncoscópica. Los autores del trabajo concluyeron que en los sujetos con un asma nocturna existen alteraciones de la función pulmonar periférica.

Sueño y asma

Uno de los problemas al respecto de lo señalado en los párrafos anteriores es el de diferenciar las alteraciones nocturnas secundarias al ritmo circadiano de las originadas por el sueño. Midiendo la resistencia pulmonar en individuos normales y en enfermos asmáticos dos noches seguidas, una con los sujetos despiertos y otra con ellos dormidos, se ha encontrado que, a diferencia de los normales, los asmáticos presentan un aumento de la resistencia al flujo aéreo a lo largo de la noche, incluso estando despiertos, que se duplica cuando están dormidos⁽⁴⁴⁾.

La implicación de los distintos estadios de sueño en la obstrucción bronquial está poco clara. Estos mismos autores no encontraron diferencias entre los diferentes estadios de sueño. En otro estudio⁽⁴⁵⁾ se apreció un aumento de las resistencias durante las fases de sueño lento (III-IV), pero tanto en los sujetos normales como en un reducido grupo de asmáticos, sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos. Lo que sí está claro es que los síntomas asmáticos perturban la calidad del sueño, tanto en los adultos como en los niños.

Hiperreactividad bronquial

Se han detectado cambios circadianos en la hiperreactividad bronquial en los enfermos asmáticos, independientes del estado de sensibilización y de los niveles de IgE sérica del

sujeto. Esta hiperreactividad a la metacolina se correlaciona con la caída del PEF⁽⁴³⁾.

Reflujo gastroesofágico y asma

Se conoce bien la asociación del reflujo gastroesofágico con los síntomas respiratorios, tanto en los enfermos asmáticos como en los estudios poblacionales. Lo que no se ha aclarado es si el primero es responsable de los síntomas asmáticos o si los cambios de presión intratorácica propios del asma son los responsables del reflujo. En algunos casos el tratamiento del reflujo puede mejorar los síntomas nocturnos en los pacientes asmáticos.

Mortalidad por asma y sueño

Es bien sabido que el asma puede causar la muerte, que además ha tenido una mayor prevalencia en algunos países (Nueva Zelanda, Australia) por causas aún no completamente esclarecidas. En un gran número de casos esta muerte es súbita e inesperada, con casi un tercio de los fallecimientos ocurriendo en las primeras horas tras el comienzo del ataque asmático. También se ha observado una relación entre los casos de muerte por asma y el ritmo circadiano, con un acúmulo de mortalidad por la noche.

Con respecto a las causas de este aumento de mortalidad por la noche, parece indudable que los enfermos asmáticos con una crisis presentan desaturaciones nocturnas de oxígeno, que en muchos casos caen por debajo del 90%. Como es de esperar, esta caída se correlaciona con la PaO₂ que tiene el enfermo cuando está despierto, pero no con la caída del FEV₁ que aparece durante la noche⁽⁴⁶⁾. Los autores de este trabajo asociaron las caídas en la saturación de oxígeno con la ventilación (hipopneas), pero no aportaron datos sobre su posible relación con cambios en las resistencias pulmonares. Otros autores sí observaron una relación entre el aumento de las resistencias y la caída en la saturación de oxígeno⁽⁴⁴⁾.

Otro tema a debate es la implicación del agravamiento nocturno de la obstrucción bron-

quial en el incremento de la mortalidad nocturna observada en los enfermos asmáticos. Como gran parte de los asmáticos sintomáticos tienen un empeoramiento durante la noche y es durante ese período cuando ocurre la máxima mortalidad, se ha implicado a la obstrucción bronquial como potencialmente responsable de este hecho. No obstante, precisamente porque el deterioro funcional nocturno es tan prevalente, es difícil asegurar su implicación. Además, hay que tener en cuenta que muchas muertes son súbitas e inesperadas. En varios estudios necrópsicos efectuados en pacientes asmáticos se han encontrado alteraciones inflamatorias bronquiales con taponos mucosos, lo que sugiere un cierto deterioro crónico del asma, posiblemente infravalorado. Sin embargo, también es cierto que existen casos de muerte súbita sin que se aprecien estos hallazgos, por lo que las causas exactas de esta mortalidad son inciertas.

En relación con los estadios de sueño, se conoce ampliamente la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y a la hipercapnia que ocurre durante el sueño, principalmente durante la fase REM. Por ello, se ha especulado acerca de la implicación de los mecanismos de control de la respiración en la mortalidad nocturna de los asmáticos, habiéndose detectado subgrupos de pacientes con estos episodios y con una baja respuesta ventilatoria diurna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Shapiro CM, Brezinova V, Brash HM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 24-9.
2. Douglas NJ. Breathing during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. En: Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and breathing*. 2^a ed. Lung biology in health and disease. New York: Marcel Dekker 1994; 71: 695-718.
3. Douglas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1992; 13: 523-32.

4. Catterall JR, Calverley PM, MacNee W, Warren PM, Shapiro CM, Douglas NJ, et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1698-703.
5. Little SA, Elkholy MM, Chalmers GW, Farouk A, Patel KR, Thomson NC. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in patients with COPD. *Respir Med* 1999; 93: 202-7.
6. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, Kaminski D, Zielinski J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000; 117: 679-83.
7. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101: 649-55.
8. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Sforza E, Liegeon MN, et al. Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2578-82.
9. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1070-6.
10. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1002-8.
11. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
12. Petty TL, Casaburi R. Recommendations of the fifth oxygen consensus conference. *Respir Care* 2000; 45: 957-61.
13. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7-14.
14. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-9.
15. Fitzpatrick MF, Mackay T, Whyte KF, Allen M, Tam RC, Dore CJ, et al. Nocturnal desaturation and serum erythropoietin: a study in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in normal subjects. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84: 319-24.
16. Lewis DA. Sleep in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 105-12.
17. Brezinova V, Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Flenley DC. Night sleep of patients with chronic ventilatory failure and age matched controls: number and duration of the EEG episodes of intervening wakefulness and drowsiness. *Sleep* 1982; 5: 123-30.
18. Row BW, Kheirandish L, Neville JJ, Gozal D. Impaired spatial learning and hyperactivity in developing rats exposed to intermittent hypoxia. *Pediatr Res* 2002; 52: 449-53.
19. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; 91: 540-6.
20. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1030-6.
21. Martin RJ, Bartelson BL, Smith P, Hudgel DW, Lewis D, Pohl G, et al. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999; 115: 1338-45.
22. Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 397-406.
23. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-6.
24. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-8.
25. Dueñas Pareja Y, López Martín S, García García J, Melchor R, Rodríguez Nieto MJ, González Mangado N, et al. Ventilación no invasiva en pacientes con encefalopatía hipercápnica severa en sala de neumología. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 372-5.

26. Elliott MW. Noninvasive ventilation in chronic ventilatory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20: 511-4.
27. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538-44.
28. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1234-9.
29. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 353-8.
30. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 533-42.
31. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582-90.
32. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-38.
33. Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1038-46.
34. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med* 1988; 85: 6-8.
35. Connolly CK. Diurnal rhythms in airway obstruction. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 357-66.
36. Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 85: 732-8.
37. Bellia V, Pistelli R, Filippazzo G, Cibella F, Scichilone N, Catalano F, et al. Prevalence of nocturnal asthma in a general population sample: determinants and effect of aging. *J Asthma* 2000; 37: 595-602.
38. Brenner BE, Chavda KK, Karakurum MB, Karras DJ, Camargo CA Jr. Circadian differences among 4096 emergency department patients with acute asthma. *Crit Care Med* 2001; 29: 1124-9.
39. Barnes P, Fitzgerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *N Engl J Med* 1980; 303: 263-7.
40. Catterall JR, Rhind GB, Whyte KF, Shapiro CM, Douglas NJ. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? *Thorax* 1988; 43: 720-4.
41. Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR, Ballard RD, Szeffler SJ. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 351-7.
42. Kraft M, Pak J, Martin RJ, Kaminsky D, Irvin CG. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1551-6.
43. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 33-8.
44. Ballard RD, Saathoff MC, Patel DK, Kelly PL, Martin RJ. Effect of sleep on nocturnal bronchoconstriction and ventilatory patterns in asthmatics. *J Appl Physiol* 1989; 67: 243-9.
45. Bellia V, Cuttitta G, Insalaco G, Visconti A, Bonsignore G. Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stages. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 363-7.
46. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Brash HM, Brezinova V, Shapiro CM, et al. Irregular breathing and hypoxaemia during sleep in chronic stable asthma. *Lancet* 1982; 1: 301-4.

LAS ALTERACIONES RESPIRATORIAS DEL SUEÑO EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

G. Julián de Sande, J.F. Masa Jiménez, C. Disdier Vicente

El sueño siempre ha despertado un gran interés científico. No en vano ocupa un tercio de nuestras vidas. El dormir constituye para el sistema respiratorio una verdadera prueba de esfuerzo. Así, en los individuos sanos durante el sueño se produce una disminución de la respuesta del centro respiratorio a los estímulos químicos, una reducción de la respuesta de los músculos respiratorios y de la actividad de los intercostales, un descenso del tono muscular de la vía aérea superior (VAS), un estrechamiento del calibre de la VAS y una caída de la capacidad residual funcional (FRC) y del volumen minuto. Esto conduce a una disminución fisiológica de la ventilación durante el sueño, que en las personas sanas no tiene significación, pero que en los pacientes con una enfermedad neuromuscular provoca grandes alteraciones: hipoxemia, hipercapnia y fragmentación del sueño. En las fases iniciales de las enfermedades neuromusculares los trastornos sólo se manifiestan durante el sueño. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad la hipoventilación alveolar acaba invadiendo el período de vigilia. Durante muchos años, el estudio y seguimiento de las enfermedades neuromusculares eran un terreno exclusivo de los neurólogos. No obstante, el hecho de que un 70% de estos enfermos fallezca por causas exclusivamente respiratorias ha cambiado esta situación y ha propiciado la coordinación entre neurólogos y neumólogos. Para el estudio de las enfermedades neuromusculares es necesario, desde un punto de vista respiratorio, que se lleve a cabo una valoración clínica y funcional del paciente,

especialmente mediante registros nocturnos como la oximetría, la poligrafía cardiorrespiratoria y la polisomnografía. Estas técnicas ponen de manifiesto las desaturaciones nocturnas de oxígeno, la elevación de la presión arterial de anhídrido carbónico y la fragmentación del sueño. El tratamiento de estas enfermedades se basa, desde la perspectiva neurológica, en el soporte ventilatorio.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neuromusculares son trastornos de la unidad motora y de los nervios periféricos sensitivos y autónomos. Cada unidad motora está formada por: a) el cuerpo celular de la neurona motora, localizado en la médula espinal, a nivel del asta anterior (para los músculos inervados por la médula espinal) o en los núcleos de los pares craneales (para la musculatura ocular, facial y bulbar); b) el axón de la neurona motora en el nervio periférico (o craneal); c) la unión neuromuscular; y d) las fibras musculares inervadas por la neurona motora. Los nervios periféricos sensitivos están formados por: a) el cuerpo celular de la neurona sensitiva, situado en el ganglio de la raíz posterior; b) el axón central, que se introduce en la médula espinal a través de la raíz posterior; c) el axón distal, situado en el nervio periférico; y d) la terminación nerviosa sensitiva, situada en la piel, el músculo, etc.⁽¹⁾. La clasificación más aceptada de las enfermedades neuromusculares es anatómica, como se indica en la tabla 1⁽²⁾. Estas enfermedades también se clasifican, según su evolución, en enfermedades estáticas o muy

TABLA 1. Clasificación de las enfermedades neuromusculares

Por afectación de las neuronas del asta anterior

Enfermedades degenerativo-hereditarias

Atrofia muscular espinal proximal (tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann; tipo II y tipo III o enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander)

Atrofia muscular espinal distal

Atrofia muscular escápulo-humeral

Esclerosis lateral amiotrófica

Síndrome de Moebius

Enfermedades por infecciones virales o toxinas (poliomielitis anterior aguda, botulismo, etc.)

Enfermedades metabólicas

Enfermedades traumáticas

Enfermedades vasculares

Por afectación de las raíces nerviosas y los nervios periféricos:

Enfermedades sensitivas y motoras hereditarias

Enfermedades de origen infeccioso, inmunológico y tóxico

Síndrome de Guillain-Barré, etc.

Enfermedades de origen metabólico

Enfermedad de Niemann-Pick

Ataxia de Friedreich, etc.

Formas traumáticas y neoplásicas

Por afectación de la unión neuromuscular

Miastenia gravis

Síndromes miasténicos

Síndrome de Eaton-Lambert, etc.

Por afectación muscular

Distrofias musculares

Enfermedad de Duchenne

Enfermedad de Becker

Enfermedad de Emery-Dreifuss, etc.

Desórdenes miotónicos

Distrofia miotónica de Steinert

Miotonía condrodistrófica (síndrome de Schwartz-Jampel)

Miopatías congénitas

Miopatías metabólicas

Glucogenosis (tipo II o enfermedad de Pompe, tipo III o enfermedad de Cori-Forbes, tipo V o enfermedad de McArdle)

Miopatías mitocondriales

lentamente progresivas (por ejemplo, la polio-mielitis, las miopatías mitocondriales, etc.), enfermedades lentamente progresivas (como la *miastenia gravis*) y enfermedades rápidamente progresivas (como la esclerosis lateral amiotrófica)⁽³⁾.

Los músculos respiratorios se afectan en estos enfermos y esta afectación es lo que condiciona su pronóstico de vida. Alrededor de un 70% de los pacientes fallece por causas exclusivamente respiratorias⁽⁴⁾. Durante muchos años las enfermedades neuromusculares eran causa de estudio y seguimiento exclusivo por los servicios de neurología. El hecho de que estos enfermos fallezcan fundamentalmente por causas respiratorias ha cambiado esta situación y ha propiciado la coordinación entre neurólogos y neumólogos.

MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS ALTERACIONES RESPIRATORIAS EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Los mecanismos implicados en la producción de alteraciones respiratorias en las enfermedades neuromusculares son diversos y complejos^(2,5). Los principales son los siguientes.

Alteración de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio

En las enfermedades neuromusculares disminuye la distensibilidad pulmonar, lo que se debe a varios factores (microatelectasias, por no insuflarse completamente los pulmones, aumento de la tensión superficial de los alvéolos, etc.). También se producen alteraciones en las propiedades mecánicas estáticas de la caja torácica, debido a que la debilidad de los músculos inspiratorios disminuye la amplitud de los desplazamientos costales, favoreciendo la aparición de una anquilosis en las articulaciones costoesternales y costovertebrales⁽⁶⁾. Si además se asocian deformidades torácicas, especialmente una cifoescoliosis, el problema se agrava aún más. Todo ello incrementa el trabajo ventilatorio en los pacientes con debilidad muscular, lo que da lugar a la fatiga de los músculos respiratorios.

Fatiga de los músculos respiratorios

El trabajo elástico desarrollado durante cada respiración está aumentado, mientras que la fuerza de los músculos está disminuida. Este desequilibrio entre la demanda y la oferta acarrea fatiga. Los pacientes característicamente adoptan un patrón ventilatorio con bajos volúmenes pulmonares y alta frecuencia respiratoria, lo que conduce a la hipoventilación alveolar, con el consiguiente aumento de la presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO_2)⁽⁵⁾.

Alteración de la regulación central de la ventilación

Cabe preguntarse, ¿cómo funciona el control de la ventilación?⁽⁷⁾ En los individuos sanos los quimiorreceptores centrales, los periféricos y los mecanorreceptores estimulan los centros respiratorios. Éstos envían sus impulsos nerviosos a la médula espinal. De ahí al nervio frénico y de éste al diafragma, apareciendo la contracción. Se produce con ella la fuerza necesaria para que el aire se introduzca en los pulmones y para que así se lleve a cabo el intercambio gaseoso. Después se activan los mecanismos que inhiben la inspiración, a partir de descargas de los mecanorreceptores, que envían sus estímulos a las neuronas espiratorias de los centros respiratorios. Este equilibrio se altera en las enfermedades neuromusculares. Inicialmente se estimularía el impulso de los centros respiratorios para compensar este desequilibrio (por ello la presión inspiratoria de oclusión o $\text{P}_{0,1}$ está aumentada). Pero la repetición de los episodios de hipoxemia y de hipercapnia nocturna, por mecanismos que después se comentan con detalle, disminuiría la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos (podría decirse que están saturados), lo que reduciría el estímulo de los centros respiratorios, surgiendo la hipoventilación diurna.

Trastornos respiratorios del sueño y disfunción de la vía aérea superior

El sueño siempre ha despertado el interés científico. No en vano el ser humano pasa,

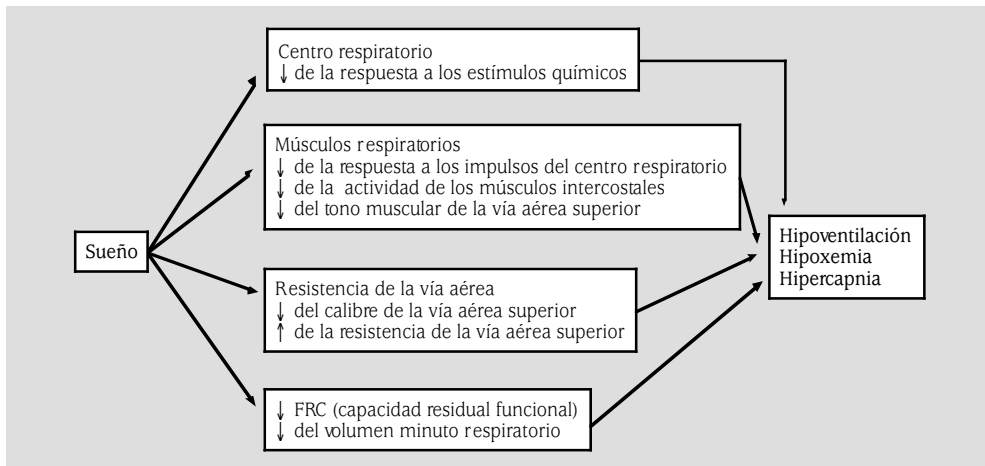


FIGURA 1. Efectos del sueño sobre la respiración.

aproximadamente, un tercio de su existencia durmiendo. El período de sueño se divide en REM (*rapid eyes movement*) o con movimientos oculares rápidos y NREM (*non rapid eyes movement*) o sin ellos. Este último tiene, además, los subgrupos superficial (fases 1 y 2) y profundo (fases 3 y 4). Un ciclo de sueño es el que, comenzando en la vigilia, pasa por un sueño superficial, después uno profundo y, por último, una etapa REM. Generalmente, la primera fase REM tiene lugar a los 70 a 90 minutos del inicio del sueño. El ciclo descrito se repite, de forma consecutiva, tres o cuatro veces por noche en las personas normales. El sueño superficial es una transición desde la vigilia al sueño profundo, que es el más reparador. El sueño REM es un sueño especial, cuya finalidad fisiológica no está todavía muy clara. Desde el punto de vista respiratorio es bastante caótico.

Se ha observado que en los individuos sanos el sueño conlleva importantes efectos sobre la respiración⁽⁸⁾. Estos efectos son los siguientes: a) una disminución de la respuesta del centro respiratorio a los estímulos químicos; b) un descenso en la respuesta de los músculos respiratorios a los impulsos del centro respiratorio; c) una reducción en la actividad de los músculos intercostales; d) una caída en el tono de los músculos de la vía aérea

superior (VAS); e) un aumento de la resistencia de la vía aérea superior; f) una disminución del calibre de la VAS; g) un descenso de la capacidad residual funcional (FRC); y h) una reducción del volumen minuto (Fig. 1). Durante el sueño se produce una disminución fisiológica de la ventilación, que en los individuos sanos no tiene significación clínica ni repercute en el intercambio de gases. Sin embargo, en los pacientes con enfermedades neuromusculares el sueño tiene importantes efectos sobre la respiración. Durante el sueño aparecen en estos enfermos importantes episodios de desaturación, especialmente en las fases REM. Varios son los mecanismos que explican estas desaturaciones de oxígeno^(5,9).

- La disminución del impulso ventilatorio, que ocasiona una hipoventilación alveolar y el patrón respiratorio rápido y superficial, que determina la ventilación del espacio muerto (ambos mecanismos producen hipercapnia e hipoxemia).

- Los músculos respiratorios, especialmente el diafragma, se afectan en la mayoría de las enfermedades neuromusculares. Durante el sueño REM se reduce la actividad de los músculos intercostales y la de los accesorios de la respiración, lo que hace que durante esta fase del sueño se precise de una mayor contribución diafragmática, en unos pacientes con una impor-

tante debilidad de este músculo. Por ello, en esta fase del sueño son más evidentes los trastornos del intercambio gaseoso y por eso los pacientes con una mayor alteración en este intercambio durante esta fase muestran una mayor hipercapnia diurna. Los enfermos con un intercambio nocturno normal generalmente tienen pocas posibilidades de sufrir una hipoxemia o una hipercapnia diurnas⁽¹⁰⁾.

– La pérdida de actividad de los músculos respiratorios durante la fase REM condiciona una disminución de la FRC. Esta disminución facilita que muchas unidades alveolares se sitúen por debajo de su volumen de cierre, lo que conlleva la aparición de microatelectasias y, por tanto, de una alteración en la relación entre la ventilación y la perfusión (V/Q) pulmonares. Esto explicaría por qué durante el período REM existe una mayor caída de la saturación de oxígeno que la que podría esperarse en relación al aumento de la PaCO₂.

– Una reducción en los mecanismos de aclaramiento respiratorio y del reflejo tusígeno.

– Las apneas y las hipopneas que a veces se observan en la fase REM del sueño y que pueden relacionarse con desaturaciones de oxígeno. Estos eventos respiratorios son, en su mayoría, de origen central, aunque en ocasiones, especialmente en la enfermedad de Duchenne, puede tratarse de apneas obstructivas⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Además, es posible que muchas de las apneas etiquetadas como centrales sean, en realidad, obstructivas, en las que los movimientos toracoabdominales son poco evidentes como consecuencia de la debilidad muscular existente. En realidad, para clarificar el origen de estas apneas sería necesario efectuar mediciones con un balón esofágico. Todo ello ocasiona la fragmentación del sueño.

VALORACIÓN DE LOS PACIENTES CON UNA ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR Y DE LA EVOLUCIÓN DE ESTOS TRASTORNOS

Valoración clínica

Las enfermedades neuromusculares suelen ser procesos crónicos, por lo que los pacien-

tes que las padecen tienden a infravalorar sus síntomas. Además, muchos de los enfermos tienen una actividad física limitada, por lo que sus síntomas pueden pasar desapercibidos. Por ello, la anamnesis debe ser dirigida, dado que en raras ocasiones el paciente refiere espontáneamente síntomas respiratorios, a no ser que se encuentre ya en fases avanzadas de la enfermedad⁽²⁾. Los síntomas que hay que tener en cuenta a la hora de valorar a un paciente con una enfermedad neuromuscular son los siguientes:

– *Intolerancia al decúbito*. Al adoptar esta posición el diafragma debe desplazar en cada inspiración, al perder la ayuda de la gravedad, a todas las vísceras abdominales⁽¹⁴⁾. Ello supone una mayor sobrecarga para un músculo debilitado por la enfermedad.

– *Disnea*. En ocasiones, ya que la actividad física está reducida por la propia enfermedad, la disnea es un síntoma sutil, por el que debe preguntarse específicamente. Cuando se refiera de forma espontánea suele ser un dato que habla de la gravedad del proceso^(2,4,14).

– *Ineficacia de la tos*. Las enfermedades neuromusculares cursan con una importante debilidad de los músculos espiratorios y con alteraciones en la capacidad para toser^(14,15). De hecho, la debilidad de los músculos espiratorios es mayor que la de los inspiratorios.

– *Síntomas de hipoventilación alveolar diurna y nocturna*, como son la cefalea matutina, la somnolencia diurna, la obnubilación, etc. Dado que la hipoventilación nocturna precede a la diurna es preciso interrogar a los enfermos sobre la presencia de estos síntomas al levantarse.

Valoración funcional respiratoria

– *Espirometría*. La realización de una espirometría para determinar la capacidad vital (VC) es una de las medidas a tomar. Una disminución de la VC indica la existencia de una restricción. Pero hay que tener en cuenta que más importante que su valor absoluto es comprobar con qué rapidez disminuye en los dife-

rentes controles evolutivos. Un descenso rápido en el tiempo indica gravedad. También es importante efectuar una medición de la VC con el paciente sentado y en decúbito supino, ya que una diferencia superior al 25 % entre ambas medidas habla de la ineficacia del diafragma^(14,16).

– *Volúmenes pulmonares.* La determinación de los volúmenes pulmonares mediante una pletismografía confirma el patrón ventilatorio restrictivo. Efectivamente, en las enfermedades neuromusculares se observa una reducción en la capacidad pulmonar total (TLC)⁽¹⁷⁾. Parece que la TLC se correlaciona con la presión inspiratoria máxima (PIMax), según han referido Vincken y Cosío⁽¹⁸⁾. La FRC puede ser normal o estar disminuida⁽¹⁹⁾. El volumen residual (RV) está aumentado y tiene una correlación inversa (expresado como porcentaje del valor predicho) con la presión espiratoria máxima (PEMax)^(14,17).

– *Curva flujo-volumen.* En los pacientes con enfermedades neuromusculares se han encontrado anomalías en la curva flujo-volumen. Una caída brusca al final del flujo espiratorio se observa cuando la debilidad de los músculos espiratorios es importante⁽¹⁸⁾. Otras alteraciones que pueden ponerse de manifiesto son el corte en el pico de flujo inspiratorio, el retraso en alcanzar el pico espiratorio y el corte en dicho pico. Las oscilaciones en la curva flujo-volumen pueden hacer que se sospeche una obstrucción de la VAS, que puede presentarse en ocasiones en estos pacientes como consecuencia de la debilidad de los músculos de dicha vía^(20,21).

– *Ventilación voluntaria máxima.* La ventilación voluntaria máxima (MVV) está disminuida en las enfermedades neuromusculares, incluso cuando la VC es normal. La MVV se correlaciona con la fuerza de los músculos respiratorios y es más sensible para detectar la debilidad de estos músculos que la VC^(14,17).

– *Gasometría arterial.* En los pacientes con una enfermedad neuromuscular en estadios iniciales, con escasa afectación muscular, es

característica la hiperventilación alveolar, con un patrón respiratorio rápido. Esto se refleja en la gasometría arterial por la coincidencia de un pH elevado, una PaCO₂ baja y una presión arterial de oxígeno (PaO₂) generalmente normal, aunque puede ser baja. Cuando la enfermedad avanza y la afectación neuromuscular es mayor se observa una elevación de la PaCO₂. El fallo ventilatorio puede presentarse de modo brusco. En este caso el pH está disminuido, se eleva la PaCO₂, descien- de la PaO₂ y el bicarbonato es normal. Cuando el fallo ventilatorio aparece de forma progresiva en la gasometría arterial se evidencia un pH normal, una elevación de la PaCO₂, una caída de la PaO₂ y un aumento del bicarbonato.

– *Presiones respiratorias.* Una técnica sencilla para medir la fuerza de los músculos respiratorios es la de determinar la PIMax y la PEmax. Cuando la fuerza de los músculos respiratorios es normal o no es menor del 50 %, la PaCO₂ es normal. Cuando esta fuerza está por debajo del 50 % del valor predicho, la PaCO₂ aumenta ligeramente. Cuando dicha fuerza disminuye por debajo del 30 %, se desarrolla clínicamente una insuficiencia respiratoria.

– *Resistencia o endurance.* Se entiende por *endurance* la capacidad de un músculo para sostener un esfuerzo. Su valor en los músculos respiratorios puede estimarse haciendo respirar al paciente a través de una serie de resistencias, que le obligan a generar una presión inspiratoria determinada, y midiendo, simultáneamente, el tiempo que el paciente puede resistirlo⁽⁷⁾. La existencia de un valor normal de la PIMax no significa que la *endurance* esté conservada (capacidad de aguante o resistencia de los músculos respiratorios). Desde un punto de vista clínico, posiblemente es mucho más relevante la capacidad de mantener un determinado trabajo muscular (*endurance*) que la de generar un determinado nivel de PIMax.

– *Pruebas específicas para medir el impulso ventilatorio.* La presión inspiratoria de oclu-

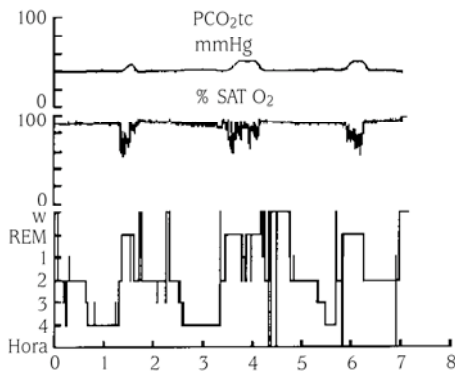


FIGURA 2. Registro de la presión transcutánea de anhídrido carbónico (PCO₂tc), de la saturación de oxígeno (% SatO₂) y de los periodos de sueño en el estudio de un paciente con una hipoventilación alveolar nocturna, sin hipoventilación alveolar diurna. Abreviaturas: W vigilia; MT movimientos; REM movimientos oculares rápidos.

sión o impulso respiratorio central (PO₁) es la medición en la boca de la presión generada en los primeros 100 mseg de la inspiración. Su determinación sirve para evaluar la intensidad de la descarga nerviosa de los centros respiratorios. Para valorarla se requiere que la musculatura respiratoria esté indemne. Otro método para valorar el impulso ventilatorio es la gasometría arterial tras una hiperventilación voluntaria. Este parámetro sirve para dividir a los pacientes con una hipoventilación alveolar en “los que no quieren respirar”, entre los que se incluyen los que tienen una hipoventilación alveolar primaria o central, y “los que no pueden respirar”, entre los que están los que padecen una enfermedad neuromuscular.

~ *Oximetría nocturna y polisomnografía (PSG).* Inicialmente, la hipoventilación alveolar se presenta en las enfermedades neuromusculares durante el sueño. En las fases REM se producen descensos muy importantes de la saturación de oxígeno y aumentos significativos de la PaCO₂, con un sueño fragmentado (Fig. 2). La reiteración de las elevaciones nocturnas de la PaCO₂ ocasionaría la insensi-

bilidad del centro respiratorio y, con el tiempo, llevaría también a una hipoventilación diurna con insuficiencia respiratoria hipercápnica. En cierta forma podría decirse que la hipoventilación que ocurre durante el sueño acabaría “invadiendo” el período de vigilia. A esta evolución contribuiría la pérdida de fuerza muscular respiratoria, en el caso de las enfermedades progresivas. Por tanto, si al principio sólo existe una hipoventilación nocturna, es fundamental que en el control evolutivo de estos enfermos se realicen estudios durante la noche, cuando comienzan a aparecer síntomas sugerentes en este sentido, aunque funcional o gasométricamente no se detecten alteraciones significativas diurnas. Algunos trabajos han puesto de manifiesto una mejoría clínica y del intercambio gaseoso nocturno y diurno cuando estos pacientes, con sólo desaturaciones nocturnas (sin insuficiencia respiratoria diurna) se trataron con ventilación mecánica no invasiva (VMNI)⁽²²⁾. Los estudios nocturnos a efectuar para poner de manifiesto la hipoventilación alveolar serían, en consecuencia, la PSG, la poligrafía respiratoria y la oximetría nocturna.

Según las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (ATS), de 1988, debe realizarse una PSG en las enfermedades ventilatorias restrictivas (alteraciones de la pared torácica y enfermedades neuromusculares) cuando existe hipoventilación crónica, somnolencia diurna, fatiga, cefalea matutina, alteraciones en la calidad del sueño, policitemia o hipertensión pulmonar⁽²³⁾. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, la evaluación de los síntomas de la hipoventilación y una oximetría nocturna podrían evitar el efectuar estudios más complejos, como la PSG o la poligrafía respiratoria. Se reservaría así esta posibilidad para aquellos casos en los que se sospeche la existencia de un síndrome de apneas-hipoapneas obstructivas del sueño (SAHOS), como ocurre en los pacientes que, además de tener una enfermedad neuromuscular, son obesos o en aquellos otros que padecen enfermedades, como la de Duchenne, con

una alta prevalencia de SAHOS. En estos casos habría que realizar una PSG para confirmar la existencia de un SAHOS, dado que, en tal caso, cambiaría el tratamiento. En lugar de la VMNI, como se comenta en el próximo apartado, podría utilizarse, al menos transitoriamente, un equipo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

En resumen, la oximetría nocturna es imprescindible en los pacientes que tienen una enfermedad neuromuscular y con síntomas de hipoventilación, pero sin alteraciones funcionales respiratorias ni gasométricas diurnas importantes. Se trata de poner de manifiesto la existencia de una hipoventilación alveolar nocturna, para indicar así, de forma precoz, la necesidad de iniciar un tratamiento con VMNI. La realización de una PSG o de una poligrafía respiratoria debe reservarse para casos específicos, como cuando se sospeche un SAHOS o para cuando un paciente ha iniciado la VMNI y no ha mejorado, al objeto de detectar las posibles causas del fracaso terapéutico. También para investigación.

TRATAMIENTO Y SOPORTE VENTILATORIO EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

La ventilación mecánica tiene como objetivo el mejorar la ventilación alveolar. Esta mejoría se observa no sólo mientras el paciente está conectado al respirador, sino durante todo el día. Esta acción se explica por varios mecanismos⁽²⁴⁾:

- El incremento del volumen corriente mientras el enfermo está ventilado, que hace desaparecer las microatelectasias, con lo que mejora la FRC, la relación ventilación-perfusión y, con ello, la gasometría arterial.

- El descanso muscular que conlleva la ventilación mientras se utiliza, como es posible comprobar al evidenciar, mediante una electromiografía, cómo disminuye la actividad diafragmática (Fig. 3). En consecuencia, unos músculos más descansados están más preparados para realizar su función cuando no se esté utilizando la ventilación.

Es sabido que la hipercapnia mantenida puede dar lugar a una disminución en la sensibilidad de los centros respiratorios. La corrección de la hipercapnia por la ventilación mecánica puede acompañarse de una recuperación de la sensibilidad de unos centros respiratorios que estaban saturados.

La mejoría gasométrica que ocurre con la ventilación se debe a la combinación de los factores antes reseñados. La ventilación mecánica mejora la saturación de oxígeno, disminuye la PaCO₂ y aminora la fragmentación del sueño (Fig. 4).

Recuerdo histórico de la ventilación mecánica

La ventilación mecánica no es un tratamiento actual. En 1832, John Dalziel describió una caja hermética en la que se introducía al paciente, que dejaba fuera la cabeza y el cuello. En el interior se producía una presión negativa con un dispositivo operado manualmente⁽²⁵⁾. El primer pulmón de acero impulsado eléctricamente fue diseñado por Drinker y Mekhana, en 1928. En los años 50 la epidemia de poliomielitis de Copenhague supuso una gran difusión de este sistema, lo que llevó a que se agotaran las existencias de pulmones de acero disponibles. Esto dio pie al desarrollo de la ventilación mecánica a presión positiva intermitente a través de una traqueostomía. A partir de 1957 se dispuso de ventiladores de presión positiva intermitente para uso domiciliario, también a través de una traqueostomía. Sin embargo, las complicaciones que aparecieron llevaron a que, en los años 80, se ensayase la VMNI, que derivó del uso de mascarillas nasales para el tratamiento del SAHOS. Delaubier⁽²⁶⁾, en 1984, y Rideau⁽²⁷⁾, en 1986, introdujeron la ventilación positiva intermitente por vía nasal, que es la modalidad ventilatoria actualmente más utilizada.

Modalidades de ventilación mecánica domiciliaria

- *Ventilación mecánica con presión negativa*. El principio de funcionamiento de este

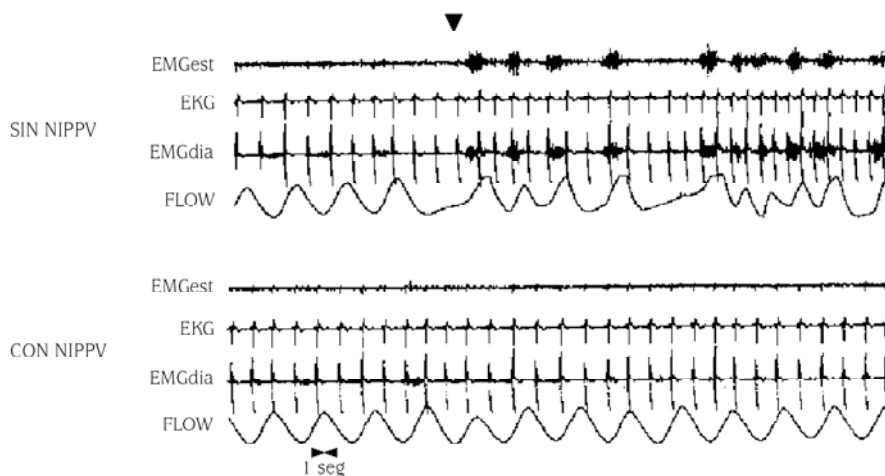


FIGURA 3. Registro parcial de una poligrafía cardiorrespiratoria durante la vigilia de un paciente con una hipoventilación alveolar. Sin ventilación mecánica no invasiva a presión positiva (SIN NIPPV) se observa cómo a los 30 segundos de haberse conectado el respirador el enfermo se para (flecha); con ventilación mecánica no invasiva a presión positiva (CON NIPPV) el registro comienza después de 30 segundos de haberse conectado al respirador y puede observarse como la actividad muscular desaparece progresivamente, la frecuencia cardíaca decrece y el flujo llega a ser regular y rítmico con el respirador conectado. Abreviaturas: EMGgest electromiograma del esternocleidomastoideo; EMGdia electromiograma diafragmático; Flow flujo oronasal; EKG electrocardiograma.

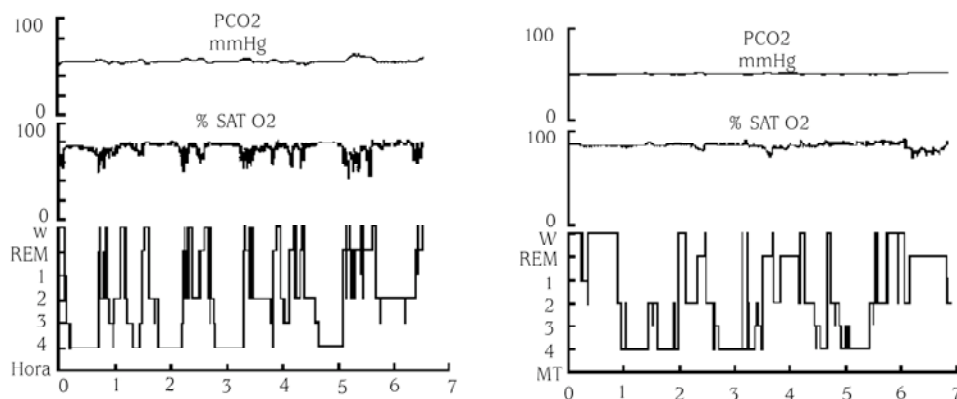


FIGURA 4. Registro de la presión de anhídrido carbónico transcutánea, saturación de oxígeno (SAT O₂) y el periodo de sueño del estudio de un paciente con una hipoventilación alveolar sin y con NIPPV. A la izquierda sin NIPPV. A la derecha con NIPPV. Abreviaturas: W vigilia.

tipo de ventilación se basa en la creación de una presión negativa peri-toraco-abdominal, que permite que el aire se aspire dentro de los pulmones a través de la boca y la nariz.

La espiración se realiza de forma pasiva. La eficacia de la ventilación mecánica con presión negativa depende de la superficie corporal cubierta.

Los inconvenientes de esta forma de ventilación están en las importantes fugas que se originan, en las deformidades torácicas que se producen en la irritación de la piel y el reflujo gastroesofágico. Además, es posible que aparezcan desaturaciones de oxígeno durante el sueño REM, al surgir apneas obstructivas por el colapso de la vía aérea superior, lo que puede obligar a utilizar, de forma concomitante, una CPAP nasal⁽²⁴⁾. Los diferentes modelos de ventiladores de este tipo existentes en el mercado son los siguientes:

- El pulmón de acero. Es un cilindro rígido, en el que se introduce el cuerpo del paciente hasta el cuello, que luego se cierra herméticamente a su alrededor. Es el ventilador de presión negativa más eficaz, porque es el que más superficie corporal cubre⁽²⁸⁾.

- El ventilador tipo poncho. Está compuesto por una estructura interna de metal o de plástico, recubierta por un material sintético fijado al enfermo alrededor del cuello, muñecas y miembros inferiores⁽⁵⁾.

- El ventilador tipo coraza. Consiste en una concha rígida, que se fija a la parte anterior del tórax y al abdomen. Es el menos efectivo de los sistemas de presión negativa, ya que es el que menos superficie cubre.

– *Ventilación mecánica con presión positiva.* La ventilación con presión positiva, ya sea no invasiva o invasiva (por traqueostomía), es la modalidad más utilizada en la actualidad en los pacientes con problemas respiratorios restrictivos. Hay dos modos básicos de ventilación:

- Ventilación de presión. El parámetro que se programa es la presión, de modo que el volumen corriente puede variar en cada ciclo en función de las características mecánicas del sistema respiratorio⁽²⁹⁾.

- Ventilación volumétrica. El parámetro que se programa es el volumen corriente, por lo que la presión que se alcanza es variable y depende de la mecánica pulmonar⁽²⁹⁾. Los ventiladores de presión positiva domiciliarios son pequeños, compactos, silenciosos, ligeros y transportables. Por ello su uso se ha genera-

lizado, a diferencia de lo que ha ocurrido con los ventiladores de presión negativa.

– *Otros dispositivos.* Además de los mencionados existen otros sistemas de ventilación mecánica domiciliaria.

- El cinturón neumático (*pneumobelt*). Fue descrito por McSweeney, en 1938, quien lo aplicaba alrededor del tórax. Actualmente consiste en un balón de caucho inflable, fuertemente fijado contra el abdomen mediante un corsé. El balón está conectado a un generador cíclico de presión positiva. Cuando el balón se infla, las vísceras desplazan el diafragma hacia arriba, produciéndose la espiración. Al desinflarse, el diafragma y las vísceras se desplazan hacia su posición original, en sentido caudal, por acción de la gravedad, originándose así la inspiración. Dada la dependencia de la acción de la gravedad para su funcionamiento, para que este tipo de ventilación sea efectivo el paciente debe permanecer sentado en un ángulo superior a 30°, siendo el óptimo el de 45°. El enfermo no puede, por ello, estar en decúbito supino.

- La cama basculante (*rocking bed*). El prototipo fue descrito por Eve, a principios de los años 30. Consiste en una cama que puede inclinarse hasta 45° y 12 a 26 veces por minuto. El contenido abdominal y el diafragma se desplazan hacia arriba y hacia abajo con los movimientos de la cama, asistiendo a la ventilación.

- Marcapasos frénico. Consiste en la estimulación eléctrica del nervio frénico mediante electrodos colocados en el cuello o el mediastino. Precisa la implantación quirúrgica de estos electrodos, que además hay que repetir con el tiempo, ya que deben renovarse periódicamente. Su colocación estaría indicada, especialmente, en los pacientes con lesiones medulares altas.

Modalidades de ventilación mecánica según el acceso a la vía aérea

– *Ventilación mecánica no invasiva.* Es la de elección siempre que sea posible. Las modalidades son las siguientes:



FIGURA 5. Paciente con un equipo de ventilación mecánica no invasiva por vía nasal.

- Ventilación por vía nasal (Fig. 5). Es la técnica no invasiva de mayor aceptación en la actualidad. Pueden utilizarse mascarillas comerciales, de diferentes tipos y tamaños (lo más frecuente en la práctica diaria), o mascarillas moldeadas a medida. Se sujetan mediante arneses.

- Ventilación por vía bucal. La pieza bucal fue descrita por primera vez en 1982. El paciente la sujeta con la dentadura y, a través de ella, le llega el flujo de aire. Complicaciones de este tipo de ventilación son la aparición de deformidades en los dientes y el aumento de la salivación. Cuando se utilizan, suele ser como complemento a la ventilación a través de una mascarilla nasal, para descansar de ella, aliviando la nariz de la presión de la mascarilla y evitar, así, las escaras nasales.

- *Ventilación mecánica invasiva* (Fig. 6). Las indicaciones para pasar de una VMNI a una ventilación a través de traqueotomía son las siguientes: cuando las necesidades de ventilación superan las 18 horas diarias (tiempo del enfermo libre del ventilador menor de 6

horas), tos no efectiva con imposibilidad de eliminar las secreciones, fracaso de la VMNI, enfermedades neuromusculares con afectación bulbar importante y niños menores de 6 años, por su intolerancia a la mascarilla nasal. En ocasiones la descompensación aguda de una enfermedad neuromuscular, con aparición de una insuficiencia respiratoria aguda grave, requiere una traqueotomía de urgencia y ventilación mecánica. Existe una gran variedad de cánulas para ventilación mecánica en el mercado. Entre ellas están las siguientes:

- Cánula estándar, para los enfermos con una dependencia absoluta de la ventilación mecánica.

- Cánula fenestrada, para los pacientes con una dependencia de la ventilación mecánica inferior a 12 horas al día. Esta cánula permite la fonación y la respiración por la boca o las fosas nasales durante los períodos en los que el enfermo está libre del ventilador, generalmente durante el día. Para la ventilación mecánica que se aplica durante la noche basta con cambiar la cánula interna por una sin fenestrar⁽¹⁵⁾.

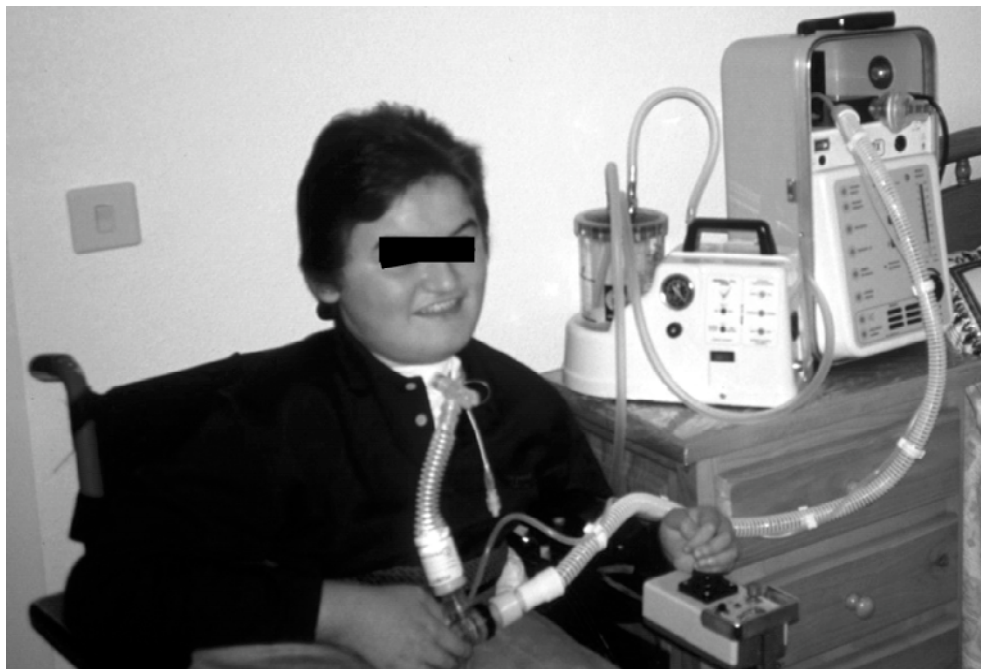


FIGURA 6. Paciente con una enfermedad de Duchenne con ventilación mecánica domiciliaria a través de una traqueostomía.

- Cánulas fonadoras. Siempre que sea posible debe intentarse la ventilación mecánica con un balón deshinchado o utilizando cánulas sin balón, aunque para ello sea necesario aumentar el volumen minuto del ventilador. Si es imprescindible el inflado del balón del neumotaponamiento, debe ajustarse siempre a una presión inferior a 25 cmH₂O. Lo ideal es que sea inferior a 15 cmH₂O⁽³⁰⁾.

¿Cuándo iniciar la ventilación mecánica no invasiva en las enfermedades neuromusculares?

Según el consenso elaborado por un grupo de expertos en 1999, la VMNI debe indicarse en los pacientes que tienen una hipoventilación alveolar de origen neuromuscular, o toracógeno o enfermedades respiratorias restrictivas en general. La iniciación del soporte ventilatorio nocturno debe realizarse ante la presencia de síntomas relacionados con la hipoventilación, si se observa hipercapnia

(PaCO₂ > 45 mmHg) o desaturación nocturna (oximetría con una saturación arterial < 88 % durante al menos 5 minutos consecutivos)⁽³¹⁾. En el caso de las enfermedades neuromusculares progresivas, cuando la capacidad vital forzada (FVC) sea inferior a un 50 % del valor teórico predicho o la PIMax menor de 60 cm de agua (Tabla 2)⁽³²⁾.

No hay que olvidar cuáles deben ser los objetivos de la ventilación mecánica domiciliaria⁽³³⁾: a) prolongar la vida; b) mejorar la calidad de vida; c) aportar un entorno que pueda favorecer las potencialidades del individuo; d) reducir la morbilidad; e) mejorar la función física y psíquica; y f) disminuir los costes. Al sistema sanitario público un día de hospitalización de un paciente le cuesta 300 euros y una jornada en la unidad de cuidados intensivos le supone un gasto aproximado de 1.200 euros, mientras que disponer de un respirador portátil en el domicilio del enfermo vale unos 17 euros diarios⁽³⁴⁾.

Controversias en la ventilación mecánica domiciliaria

– ¿Qué tipo de respirador de presión positiva utilizar?

En el domicilio de los enfermos con una traqueotomía siempre hay que utilizar ventiladores volumétricos. Sin embargo, en los pacientes con una enfermedad neuromuscular que están sometidos a VMNI esto no está claro. Tradicionalmente se ha recomendado la utilización de ventiladores volumétricos. No obstante, en los últimos años, la mayor comodidad de los ventiladores de presión hace que ésta sea, posiblemente, la mejor opción.

– ¿Es recomendable la ventilación profiláctica? Algunos estudios, como el de Raphael et al.⁽³⁵⁾, realizados en enfermedades neuromusculares como la de Duchenne, no se ha demostrado que la utilización profiláctica de la ventilación mecánica domiciliaria mejore la evolución del proceso^(24,35,36). Sin embargo, en otros trabajos sí se ha mostrado que la utilización preventiva de la VMNI mejora los síntomas, incrementa la PaO₂ y estabiliza la FVC^(22,37).

Aspectos éticos y sociales de la ventilación mecánica domiciliaria en las enfermedades neuromusculares rápidamente progresivas

Los pacientes con una esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y sus familiares deberían estar informados del pronóstico de la enfermedad y de las opciones terapéuticas disponibles, incluida la necesidad de ventilar al enfermo a través de una traqueotomía. La obtención del consentimiento informado para prolongar la ventilación mecánica o pararla, en función de determinadas circunstancias, debería conseguirse antes de llegar a una situación crítica. Pero esto no está consensuado y las condiciones son diferentes según los países. Así, por ejemplo, en Gran Bretaña la opción de la ventilación mecánica domiciliaria generalmente no se ofrece a los pacientes con una ELA (al no estar incluida en el *British National Health Service*). En Japón es el

TABLA 2. Indicaciones de la ventilación mecánica no invasiva a presión positiva (NIPPV) en las enfermedades neuromusculares.

Tomado de la conferencia de consenso⁽³¹⁾

Síntomas de hipoventilación alveolar (fatiga, disnea, cefalea matutina) y, además, uno de los siguientes criterios fisiológicos:

- PaCO₂ 45 mmHg
- Oximetría nocturna que demuestre saturaciones de oxígeno iguales o menores del 88 % durante 5 minutos consecutivos
- Presión inspiratoria máxima (PIM) < 60 cmH₂O o capacidad vital forzada (FVC) < 50 % del valor teórico predicho

médico el que decide si iniciar o no el soporte ventilatorio. Pero incluso dentro de un mismo país la decisión varía según los centros. Así, aquellos con una actitud positiva frente a la ventilación muestran porcentajes más altos de enfermos ventilados^(38,39).

En el momento actual deberían aunarse criterios para que todos los pacientes con esta enfermedad tengan las mismas opciones de tratamiento. El enfermo debe ser, en último término, el que decida si acepta o no dicho tratamiento⁽⁴⁰⁾. Debe saberse que la ventilación mecánica domiciliaria no modifica la historia natural de la enfermedad y que, aunque inicialmente sólo se necesite por la noche, la dependencia del ventilador se incrementará de forma gradual, hasta que se requiera una ventilación a través de traqueostomía. También hay que tener en cuenta las posibilidades de apoyo familiar a la hora de iniciar la ventilación mecánica domiciliaria, ya que sin él no es posible llevarla a cabo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert CG, Walter GB. Estudio del paciente con enfermedad neuromuscular. En: Harri-

- son. Principios de medicina interna. Isselbacher KJ, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Martin JB, Petersdorf RG, Wilson JD, eds. 13^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España. 1996. p. 2720-64.
2. Díaz Lobato S, Mayorales S, Alonso A, Gómez MA. Otros síndromes de hipoventilación alveolar. En: Villasante C, ed. Enfermedades respiratorias. Madrid: Aula Médica. 2002; 1: 291-302.
 3. Díaz Lobato S, García Tejero MT, Redondo MA. Ventilación mecánica domiciliaria en las enfermedades neuromusculares. *Rev Neurol* 1996; 24: 523-9.
 4. Barbé F, Maimó A. Alteraciones neuromusculares y de la caja torácica. En: Agustí AGN, ed. Función pulmonar aplicada. Barcelona: Ediciones Doyma SA. 1995. p. 196-203.
 5. Díaz Lobato S, Ruiz Cobos A, García Río FJ, Villamor León J. Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular. *Rev Neurol* 2001; 32: 91-5.
 6. Estenne M, De Troyer A. The effects of tetraplegia on chest wall statics. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 121-4.
 7. Saulea J, Maimó A. Músculos respiratorios. Control de la ventilación. En: Agustí AGN, ed. Función pulmonar aplicada. Barcelona: Ediciones Doyma SA. 1995. p. 95-106.
 8. Martín MJ, Masa JF. Sueño en otras patologías respiratorias. En: Visión actual. Masa JF, ed. Apneas e hipoapneas durante el sueño. Madrid: Aula Médica. 2001. p. 295-317.
 9. Bye PT, Ellis ER, Isa FG, Donnelly PM, Sullivan CE. Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease. *Thorax* 1990; 45: 241-7.
 10. Krachman S, Gerad JC. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med* 1998; 19: 139-54.
 11. Barbé F, Quera-Salva MA, McCann C, Gajdos PH, Raphael JC, de Lattre J, et al. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 1994; 7: 1403-8.
 12. Izquierdo JL. El pulmón en las enfermedades neuromusculares. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 369-71.
 13. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994; 49: 157-61.
 14. Rochester DF, Esau SA. Assessment of ventilatory function in patients with neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 1994; 15: 751-64.
 15. Servera E, Vergara P. Rehabilitación respiratoria en las enfermedades musculoesqueléticas. En: Guell R, de Lucas P, eds. Rehabilitación respiratoria. Madrid: 1999; 19: 269-88.
 16. Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 267-70.
 17. Braun NMT, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983; 38: 616-21.
 18. Vincken WG, Elleker MG, Cosio MG. Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in clinical neuromuscular disorders. *Am J Med* 1987; 83: 673-80.
 19. De Troyer A, Borestein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 1980; 35: 603-9.
 20. Izquierdo JL. El pulmón en las enfermedades neuromusculares. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 369-71.
 21. Vicken WG, Elleker MG, Cosio MG. Detection of upper airway muscle involvement in neuromuscular disorders using the flow-volume curve. *Chest* 1986; 90: 52.
 22. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Sánchez de Cos J, Disdier C, Sojo A. Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. *Chest* 1997; 112: 207-13.
 23. American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies 1988. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 559-68.
 24. De Lucas P, Güell R. Ventilación mecánica domiciliaria. En: López Encuentra A, Martín Escribano P, eds. Neumología en atención primaria. Neumología en atención primaria. Madrid: Aula Médica. 1999. p. 207-18.
 25. Masa JF. Ventilación mecánica domiciliaria: perspectivas actuales. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 29-39.
 26. Delaubier A. Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique dans les dystrophies musculaires. En: Memories de certificat d'études supérieures de reeducation et readaptation fonctionnelles. Paris: Université R. Descartes. 1984. p. 1-124.
 27. Rideau Y. Management of the wheelchair muscular dystrophy patient: prevention of death. 4th International Congress on Neuromuscular Diseases. Los Angeles. 1986.

28. Hill NS. Clinical application of body ventilators. *Chest* 1976; 90: 897-905.
29. Quiroga JM, Méndez de León B, Pascual C. Ventilación mecánica convencional. Villasanté C, ed. Madrid: Aula Médica. 2002. p. 243-50.
30. Bernhard WN, Yost L, Turndorf H, Danziger F. Cuffed tracheal tubes: physical and behavior characteristics. *Anesth Analg* 1982; 61: 36-41.
31. Consensus conference: clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 116: 521-34.
32. Díaz Lobato S, Dorgham A, García Tejero MT, Redondo A, Echevarri C, Martínez J, et al. Ventilación mecánica domiciliar por mascarilla nasal en un paciente con enfermedad de Duchenne. *Rev Neurol* 1996; 24: 562-3.
33. Plummer AL, O'Donohue WJr, Petty TL. Consensus conference on problems in home mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 555-60.
34. Liberados de la reclusión hospitalaria. La Nueva España. Diario independiente de Asturias. Noviembre de 2002.
35. Raphael JC, Chevret S, Chastang C, Bouvet F. Randomised trial of preventive ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French multicentre cooperative group on home mechanical ventilation assistance in Duchenne de Boulogne muscular dystrophy. *Lancet* 1994; 343: 1600-4.
36. Shneerson JM, Simonds AK. Non invasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002; 20: 480-7.
37. Rigault JY, Leroy F, Poncey C, et al. Ventilation mécanique prolongée par voie nasale: a propos de 27 cas de myopathie. *Rev Mal Respir* 1991; 8: 479-85.
38. Moss AH, Oppenheimer EA, Casey P, Cazolli P, Ross R, Stocking C, et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving long-term mechanical ventilation. *Advance care planning and outcomes*. *Chest* 1996; 110: 249-55.
39. González-Lorenzo F, Díaz Lobato S. Soporte ventilatorio en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Neurol* 2000; 30: 61-4.
40. Make BJ. Refus et arrêt de la ventilation mécanique. Principes éthiques pour les professionnels de la santé. En: Robert D, Make BJ, Léger P, Golberg AI, Paulus J, Willing TN, eds. *Assistance ventilatoire à domicile*. Paris: Arnette. 1994. p. 13-21.

LAS CITOCINAS EN LA PATOGENIA DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

A. Barceló Bennassar, F. Barbé Illa

El estudio de las citocinas en los pacientes con un síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) tiene interés por varias razones. En primer lugar, porque actualmente puede considerarse a ciertas citocinas como factores relacionados con la regulación fisiológica del sueño. En este sentido, existen estudios que indican que la alteración en el patrón circadiano normal de secreción de algunas citocinas, con aumento de su producción durante el día, podría ser un mecanismo importante en el desarrollo de la somnolencia diurna y de la fatiga crónica excesiva que está presente en los pacientes con un SAHS. En segundo lugar, porque diversas investigaciones han apreciado una asociación entre el índice de masa corporal (BMI) y los niveles circulantes de la interleucina-6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral (TNF α). Esta asociación también se ha puesto de manifiesto en el SAHS, junto con el posible efecto independiente de la obesidad sobre la secreción de dichas citocinas en estos enfermos. Por último, porque también se ha sugerido que las citocinas juegan un papel como marcadores de la respuesta inflamatoria en la valoración del riesgo cardiovascular en el SAHS. Sin embargo, el factor de confusión que significa la obesidad, así como la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, dificultan la interpretación de los resultados. Es necesario profundizar en el estudio de este campo, para poder delimitar la trascendencia biológica de estas citocinas como marcadores de inflamación y, así, establecer el papel real de las mismas como indicadores de los diferentes procesos asociados al SAHS.

INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento de los trastornos respiratorios que ocurren durante el sueño, junto con el desarrollo de ensayos sensibles que permiten detectar niveles fisiológicos de distintos mediadores biológicos, han evidenciado la existencia de interacciones entre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) y determinadas alteraciones endocrinas y metabólicas. Actualmente, uno de los campos de estudio más interesantes en los enfermos con SAHS es el de las citocinas, debido a su posible implicación en la patogenia de la somnolencia diurna y la fatiga de estos pacientes, su papel en el desarrollo de la insulín-resistencia y obesidad y su participación en la inflamación y la respuesta inmune, probablemente alteradas en estos enfermos^(1,2). En los pacientes con un SAHS se han detectado trastornos en el perfil circadiano de varias citocinas, señalándose diversos mecanismos a través de los cuáles se podría ver alterado este ritmo de secreción: a) la fragmentación del sueño; b) la hipoxia intermitente; c) el estrés oxidativo generado por la liberación de radicales libres secundarios a los episodios de hipoxia-reoxigenación; y d) la respuesta de “alerta” originada por el despertar que sigue a la apnea.

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular, generalmente glicosiladas, producidas por una gran variedad de tejidos celulares, que se generan en respuesta a un estímulo y que interactúan con receptores celulares específicos⁽³⁾. Las citocinas son funcionalmente activas a muy bajas concentraciones y en

TABLA 1. **Clasificación de las citocinas**

<i>Grupo general</i>	<i>Ejemplos</i>
Interleucinas (IL)	IL-1, IL-6, IL-8...
Interferones (IFN)	IFN α , IFN β ...
Factores de necrosis tumoral (TNF)	TNF α , TNF β ...
Factores de estimulación de colonias (CSF)	GM-CSF, M-CSF...
Proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP)	MIP-1 α , MIP-1 β ...
Factores de crecimiento (GF)	Fibroblasto-GF...

general actúan de forma autocrina o paracrina sobre las propias células que las sintetizan, aunque, en ocasiones, se comportan de forma endocrina, segregándose a la circulación y ejerciendo sus acciones a distancia^(3,4). Intervienen como integrantes de un sistema funcional con interconexiones en cascada y circuitos de retroalimentación positivos o negativos, ya que generalmente no actúan solas. Diferentes tipos de citocinas pueden ser secretados por una misma célula frente a un mismo estímulo. Asimismo, inducen la síntesis de otras citocinas sobre la célula en la que ejercen su efecto y actúan modulando positiva o negativamente el número y la afinidad de los receptores de otras citocinas y la expresión de sus propios receptores. Sus acciones potencian, cooperan o interfieren el efecto de otras citocinas.

Las citocinas son pleiotrópicas, es decir, actúan sobre varias células en las que inducen diversas respuestas. También son redundantes, esto es, diferentes citocinas tienen funciones similares. Por tanto, puede afirmarse que la respuesta celular a las citocinas depende del tipo celular, del número y la afinidad de los receptores que la célula exprese y de la concentración y el tiempo de exposición a esa citocina y a las otras a las que se halla expuesta concomitantemente^(3,4). Las citocinas desempeñan un papel clave en la intensidad, la duración y el tipo de respuesta inmune, así como en la intensidad y la naturaleza de la inflamación local y sistémica.

Intervienen en la hematopoyesis y en la remodelación de los tejidos y participan en la regulación del metabolismo intermediario y en el balance calórico⁽⁵⁾.

En el sistema nervioso central (SNC) las citocinas actúan modulando distintos procesos potencialmente importantes en el SAHS, como el sueño, el apetito, el control ventilatorio y la termorregulación. El SNC no sólo responde a los cambios en las concentraciones periféricas de las citocinas, sino que estas últimas también se producen y actúan en el SNC⁽¹⁾.

Existen diferentes denominaciones y clasificaciones de las citocinas según la actividad biológica y las células que las producen. De cualquier forma, todo intento de clasificación rígida fracasa a medida que se adquieren nuevos conocimientos, por lo que parece de utilidad adoptar una clasificación simple pero eficaz, similar a la expuesta en la tabla 1. En el presente capítulo se presenta, en primer lugar, una descripción general de las citocinas más estudiadas en relación con el sueño y, posteriormente, se discute su papel como posibles mediadores de la somnolencia diurna excesiva presente en los pacientes con un SAHS, su relación con la obesidad y su posible utilidad como marcadores de inflamación en la valoración del riesgo cardiovascular.

INTERLEUCINA 1 (IL-1)

Existen 2 tipos de IL-1, la IL-1 α y la IL-1 β . Ambos pertenecen a la misma familia, junto

a un antagonista (el IL-1ra), que actúa como un inhibidor competitivo de la IL-1.

La IL-1 se produce principalmente por los monocitos y los macrófagos, aunque también se sintetiza en las células epiteliales, linfoides y endoteliales y por los astrocitos en el SNC. La IL-1 β es la forma predominante que se detecta en el plasma y los líquidos tisulares⁽⁶⁾.

La IL-1 es una molécula proinflamatoria, que contribuye al crecimiento celular y a la remodelación de los tejidos. Promueve la respuesta inmune antígeno-específica y actúa de forma sinérgica con otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF α), compartiendo la capacidad para producir fiebre, inducir la síntesis hepática de proteínas plasmáticas de fase aguda e iniciar el desgaste metabólico⁽⁷⁾.

IL-1 y sueño

Los estudios experimentales de Krueger et al.⁽⁸⁾, realizados con conejos a los que se les había inyectado por vía intracerebroventricular IL-1, pusieron de manifiesto diversas observaciones, posteriormente reproducidas en otros estudios⁽⁹⁻¹²⁾: a) los efectos de la IL-1 sobre el sueño son dosis-dependientes; b) la IL-1 produce un incremento del sueño profundo (estadios 3 y 4) y suprime el sueño con movimientos oculares rápidos (REM); c) estos efectos son específicos de esta proteína; y d) además, son independientes del efecto pirogénico de esta citocina. Los efectos somatogénicos de la IL-1 también se han detectado en otras especies animales, constatándose un patrón de respuesta circadiano^(10,12). Esta respuesta tiempo-dependiente a la administración de IL-1 se debe, principalmente, al hecho de que el factor liberador de corticotropina (CRH) y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal constituyen un importante mecanismo de retroalimentación negativo sobre la síntesis y la secreción de IL-1 en el cerebro, donde antagonizan los efectos de esta citocina sobre el sueño⁽¹³⁾.

Por otra parte, si los animales de experimentación se tratan previamente con el anta-

gonista IL-1ra, se bloquea la respuesta somatogénica y febril observada tras la administración de la IL-1^(14,15). La administración de anticuerpos contra la IL-1 reduce los efectos sobre el sueño inducidos por esta citocina. Estos estudios, en los que se observa una reducción del sueño tras una intervención directa sobre el receptor de la IL-1 o sobre la unión de la IL-1 a este receptor, indican que esta citocina está, muy probablemente, implicada en la regulación del sueño. También hay evidencias referentes al papel de la IL-1 en la mediación de la respuesta a la privación de sueño. Así, se han detectado niveles plasmáticos circulantes elevados en seres humanos tras la privación de sueño y se ha observado un incremento en la expresión de esta citocina en el cerebro de animales sometidos a privación de sueño⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

En resumen, las observaciones anteriores indican que la IL-1 participa en la regulación fisiológica del sueño y sugieren que probablemente también tiene un papel importante en la respuesta a la privación y alteración del mismo.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

Existen dos formas solubles de TNF: el TNF- α o caquectina, producido principalmente por los monocitos y los macrófagos, y el TNF- β o linfotoxina, producido principalmente por los linfocitos. Estudios más recientes han demostrado que la expresión y la síntesis de esta sustancia puede observarse en células extrínsecas, como las del músculo esquelético y cardíaco, las del tejido adiposo y las del cerebro^(1,3).

La síntesis del TNF- α se induce por endotoxinas bacterianas, antígenos fúngicos y virus, lo que subraya la importancia de esta citocina en la infección y la inflamación. El TNF- α tiene funciones similares a las de la IL-1. Participa en la estimulación de la respuesta inmune, aumenta la expresión de moléculas de adhesión a nivel endotelial y estimula la síntesis de otras citocinas inflamatorias, como la IL-1, la IL-6 o el IFN γ . *In vivo*, la adminis-

tración del TNF- α induce importantes cambios fisiológicos: produce daño tisular y cambios metabólicos similares a los originados por el choque endotóxico e incrementa la actividad procoagulante del endotelio, favoreciendo la coagulación intravascular y la trombosis capilar.

La implicación del TNF- α en el metabolismo y el control de las reservas grasas se ha documentado en modelos animales, pero la significación biológica de esta citocina en el ser humano se conoce aún poco. Los resultados recogidos en la bibliografía son poco concluyentes en relación con los mecanismos biológicos y moleculares a través de los que el TNF- α puede regular el peso corporal, señalándose tres como principales: a) la inducción de la resistencia insulínica; b) la inhibición de la actividad y la expresión de la lipoproteinlipasa; y c) la modulación de los niveles de leptina. El hecho de que el TNF- α pueda intervenir y modular, de forma directa o indirecta, estos tres mecanismos confiere una especial relevancia al estudio de esta citocina en el conocimiento de la fisiopatología de la obesidad en los seres humanos⁽¹⁹⁾.

TNF- α y sueño

La respuesta biológica al TNF está mediada por receptores celulares específicos, que se designan como receptores 55kDa y 75 kDa⁽²⁰⁾. Los efectos somnogénicos del TNF parecen depender del receptor 55kDa, que es necesario para que se produzcan las acciones sobre el sueño que se observan al administrar esta citocina. En distintas especies animales se ha detectado un aumento del sueño profundo, acompañado de una reducción en el sueño REM, tras la administración del TNF, mientras que el bloqueo de esta citocina con anticuerpos anti-TNF reduce el sueño profundo⁽¹⁾.

Las interacciones entre la IL-1 y el TNF- α parecen importantes en la regulación del sueño⁽²¹⁾. Por ejemplo, los efectos de la IL-1 sobre el sueño se atenúan si previamente se administra un antagonista del TNF. Lo mismo ocu-

rrer con la acción del TNF, que puede inhibirse con un antagonista de la IL-1⁽²¹⁾.

En los seres humanos, los niveles plasmáticos del TNF- α exhiben un patrón circadiano. Las concentraciones más elevadas se detectan durante la noche^(18,22). El TNF también parece que podría estar implicado en la mediación de las alteraciones del sueño relacionadas con los cambios de temperatura ambiental⁽¹⁾. Aunque los mecanismos implicados en la termorregulación del sueño aún no se conocen, se ha observado una inhibición de los efectos que sobre el mismo induce el aumento de la temperatura ambiental si, previamente, se trata a los animales de experimentación con bloqueantes del sistema del TNF^(1,23).

INTERLEUCINA 6 (IL-6)

Es una citocina pleiotrópica con numerosas funciones fisiopatológicas⁽²⁴⁾. Se sintetiza principalmente por células inmunitarias, como monocitos o linfocitos, aunque también se produce en otros elementos celulares, como fibroblastos, células gliales y adipocitos^(5,24). Es, junto al TNF- α y la IL-1, un mediador clave en la respuesta de fase aguda de los procesos inflamatorios⁽²⁵⁾. Probablemente también es el mayor inductor fisiológico de la síntesis de las proteínas que forman parte de esta respuesta, como el fibrinógeno y la proteína C reactiva. Tiene, además, importantes funciones endocrino-metabólicas, como la estimulación de la liberación de corticoesteroides durante la inflamación y la regulación del metabolismo óseo, al actuar sobre el desarrollo y la función de los osteoblastos y los osteoclastos. Se considera como una "hormona de estrés" por su correlación con los niveles de catecolaminas circulantes y la posibilidad de inducir su secreción a través de los receptores β -adrenérgicos. También participa en la secreción de la vasopresina y de la hormona del crecimiento, además de incrementar la temperatura corporal y actuar inhibiendo la función tiroidea^(24,26).

IL-6 y sueño

El papel de esta citocina en la regulación fisiológica del sueño se ha estudiado menos que el de las dos citocinas expuestas anteriormente y los resultados no son concluyentes. Sin embargo, el patrón circadiano que exhiben los niveles plasmáticos de esta citocina, junto a la detección de una mayor elevación de esos niveles durante el día, en pacientes con trastornos que cursan con somnolencia diurna excesiva, sugiere la implicación, directa o indirecta, de esta sustancia en tales alteraciones^(1,27,28).

INTERFERÓN (IFN)

Existen tres tipos de interferón (IFN α , IFN β y IFN γ). Su nomenclatura se basa en su habilidad para “interferir” con el crecimiento viral. Los interferones son de las pocas citocinas que en la actualidad tienen una aplicación terapéutica en la práctica clínica^(3,5).

IFN y sueño

Existen pocos estudios sobre el papel de estas citocinas en la regulación fisiológica del sueño. Sin embargo, la posible relación entre los interferones y el sueño se documentó hace más de 20 años cuando se detectó que la privación de sueño estimulaba la síntesis de IFN en los leucocitos⁽²⁹⁾. Posteriormente se vio que en los cultivos celulares de muestras sanguíneas recogidas durante la noche la producción de IFN γ era mayor que la de las muestras extraídas durante el día^(30,31).

Existen, no obstante, varias observaciones que sugieren un importante papel para los interferones como mediadores de las alteraciones del sueño asociadas a las infecciones víricas. Estas alteraciones se han relacionado con diversos tipos de virus^(32,33). Por otra parte, se ha observado una excesiva somnolencia en los pacientes que reciben tratamiento con IFN⁽³⁴⁾.

Finalmente, se han detectado receptores para el IFN en el cerebro y en respuesta a infecciones. En realidad, casi todas las células nucleadas producen IFN. Es posible que la somno-

lencia y la fatiga crónica asociada a estas infecciones dependan de la respuesta del organismo en cuanto a la síntesis y liberación del IFN⁽¹⁾.

OTRAS CITOCINAS

En busca de una posible relación con la regulación del sueño se han estudiado diversas citocinas, como la IL-2, la IL-4 y la IL-10, y determinados factores de crecimiento⁽¹⁾. Sin embargo, los experimentos y los trabajos realizados todavía son preliminares y no existen evidencias claras sobre su posible contribución en dicho proceso. En este sentido, se han propuesto diversos criterios para que una sustancia pueda considerarse como un factor relacionado con la regulación del sueño. Estos criterios son los siguientes: a) la sustancia debe inducir sueño; b) los receptores de esta sustancia deben estar presentes en el cerebro, en regiones importantes para la regulación del sueño; c) las concentraciones de la sustancia o de su receptor deben cambiar con el paso del sueño a la vigilia; d) incrementos en la concentración de la sustancia deben acompañarse de un aumento del sueño; e) la inhibición de la sustancia o de su receptor debe reducir el sueño espontáneo; f) la eliminación de la sustancia o de su receptor debe reducir el sueño espontáneo; y g) la sustancia debe formar parte de una cascada bioquímica implicada en la regulación del sueño^(35,36).

Las citocinas anteriormente citadas cumplen sólo alguno de estos criterios, por lo que se necesitan nuevos estudios en los que se demuestre que una intervención directa sobre cada una de ellas tiene consecuencias sobre el ritmo fisiológico del sueño⁽¹⁾.

LAS CITOCINAS COMO MEDIADORES DE LA SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA Y DE LA FATIGA CRÓNICA

La alteración del patrón circadiano normal de ciertas citocinas somnogénicas, con aumento de su secreción durante el día, podría ser un mecanismo importante en el desarrollo de

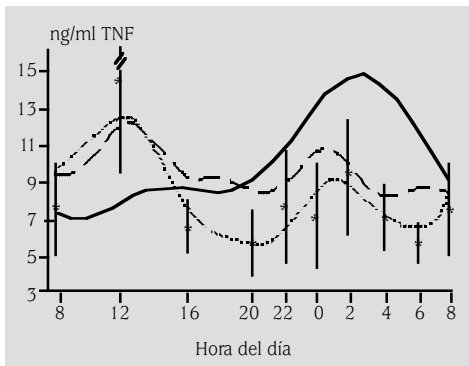


FIGURA 1. Variación circadiana en la secreción del factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) en individuos sanos (línea continua) y en pacientes con un síndrome de apneas-hipopneas del sueño, antes y durante el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) (líneas discontinuas). Adaptado de Entzian et al.⁽⁵⁷⁾.

la somnolencia diurna excesiva y de la fatiga crónica que presentan los pacientes con un SAHS. Existen algunos trabajos que así lo indican. Entzian et al.⁽⁵⁷⁾ estudiaron el perfil de la IL-1 β , la IL-6, el IFN γ y el $\text{TNF}\alpha$ en 10 enfermos con un SAHS y en 10 individuos sanos. La producción de estas citocinas se determinó en cultivos de células sanguíneas procedentes de muestras obtenidas cada 4 horas durante el día y cada 2 horas durante la noche. El resultado más relevante de este estudio fue la observación de una alteración del ritmo circadiano del $\text{TNF}\alpha$ en los pacientes con un SAHS (Fig. 1). El aumento en la concentración de esta citocina que ocurre durante la noche en los individuos sanos no se encontró en los enfermos con un SAHS. Por el contrario, en estos pacientes se detectaron niveles elevados de esta citocina durante la tarde, periodo en el que, en los sujetos sanos, las concentraciones del $\text{TNF}\alpha$ son mínimas. En cuanto a las otras citocinas estudiadas, aunque las concentraciones de la IL-1 y del IFN γ fueron más elevadas en los pacientes con un SAHS que en el grupo control, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas. El perfil de secreción de la IL-6 tampoco

fue diferente entre los dos grupos. Además, las alteraciones detectadas en este estudio no se corrigieron tras un tratamiento con CPAP llevado a cabo durante tres meses, lo que sugiere la existencia de una posible base biológica para estas alteraciones, no explicables únicamente por la fragmentación del sueño y en las que probablemente participen diversos factores hasta ahora no identificados⁽⁵⁸⁾.

En otro estudio, Vgontzas et al.⁽⁵⁹⁾ observaron que, en muestras de sangre de pacientes afectados de un SAHS extraídas por la mañana, las concentraciones de la IL-6 y del $\text{TNF}\alpha$ eran más elevadas que las halladas en un grupo control y que, además, existía una correlación positiva entre estas citocinas y el grado de somnolencia. Aunque estos estudios refuerzan la hipótesis de que la somnolencia y la fatiga crónica de los pacientes con un SAHS pueden estar mediadas por citocinas somnológicas, hasta la actualidad no se ha demostrado la existencia de una relación causal. Los mecanismos biológicos implicados en estos cambios del ritmo de secreción todavía son desconocidos, necesiéndose nuevos trabajos que permitan caracterizar, con más precisión, la naturaleza de estas alteraciones. Por otra parte, no debe olvidarse que los estudios realizados hasta la fecha hacen referencia a concentraciones plasmáticas de citocinas. Aunque se sabe que el cerebro responde a los cambios periféricos en las concentraciones de las citocinas, no está del todo claro si estos cambios periféricos reflejan o son indicativos de las modificaciones que ocurren en el cerebro y hasta dónde puede influirse o modularse la actividad cerebral.

CITOCINAS Y OBESIDAD

La obesidad puede considerarse el resultado de un balance energético positivo que conduce a la expansión, en mayor o menor grado, de las reservas grasas del organismo. Las causas que originan estas alteraciones metabólicas son aún, en buena parte, poco conocidas. Sin embargo, en la actualidad puede afirmarse que se trata de un síndrome mul-

tifactorial complejo, en el que necesariamente deben interactuar factores genéticos y ambientales. Hoy en día tiende a considerarse el tejido adiposo como un órgano endocrino, con un papel activo en el sistema de regulación del peso corporal, que a través de diversas sustancias de naturaleza hormonal informaría al cerebro de la acumulación de grasa en el organismo⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Varios estudios han demostrado que el tejido graso sintetiza, en cantidades proporcionales a su masa, diferentes sustancias que podrían ejercer un efecto importante sobre el metabolismo energético^(19,40,42). Entre ellas se incluyen el TNF α y la IL-6, con un papel relevante en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Así, por ejemplo, el TNF α estimula la lipólisis del tejido adiposo y la lipogénesis hepática. También tiene un papel importante en la homeostasis de la glucosa. La administración crónica de TNF α induce resistencia a la insulina en los animales de experimentación⁽¹⁹⁾. Esta resistencia, tan frecuentemente asociada a la obesidad, parece ser un mecanismo de defensa frente a la expansión de las reservas grasas. En los seres humanos algunas investigaciones han apreciado la existencia de una importante relación entre la expresión tisular o los niveles plasmáticos del TNF α y los diferentes índices que evalúan, de forma indirecta, la resistencia a la insulina. Varios estudios apoyan la hipótesis de que la síntesis de leptina está regulada por el TNF α , subrayando la posible trascendencia biológica de esta citocina en el control ponderal y su papel en la obesidad humana⁽¹⁹⁾.

Los efectos de la IL-6 sobre el metabolismo lipídico parecen depender del estado de salud del individuo⁽²⁶⁾. Se ha detectado un polimorfismo en el gen de la IL-6 relacionado con los niveles circulantes de los triglicéridos, sin efecto sobre la concentración del colesterol⁽⁴³⁾, lo que sugiere que en condiciones basales la IL-6 tendría un efecto inhibitorio sobre la actividad de la lipoprotein-lipasa. Por otra parte, en situaciones de estrés, se conoce el efecto negativo de la IL-6 sobre las lipoproteínas plasmáticas, que se vería reflejado en un descenso de los

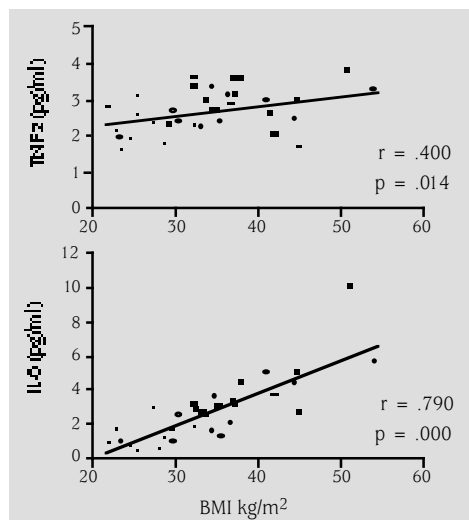


FIGURA 2. Correlación entre los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 6 (IL-6) y el índice de masa corporal (BMI). Adaptado de Vgontzas et al.⁽⁴⁶⁾.

niveles circulantes de colesterol, como el que se observa, por ejemplo, tras una intervención quirúrgica o post-infarto de miocardio.

Varios estudios han demostrado la existencia de una correlación positiva entre el índice de masa corporal (BMI) y los niveles circulantes de IL-6 y de TNF α . En enfermos obesos, Kern et al.⁽⁴⁴⁾ observaron una relación significativa entre la expresión adipocitaria del TNF α y el BMI o el porcentaje de masa grasa. La correlación entre el BMI y los niveles de IL-6 se ha demostrado tanto en varones como en mujeres postmenopáusicas^(39,45).

El estudio del TNF α y de la IL-6 en los pacientes con un SAHS⁽⁴⁶⁾ también ha puesto de manifiesto esta asociación (Fig. 2), aunque un efecto independiente del de la propia obesidad también parece influir en la secreción de estas citocinas en tales enfermos. En este sentido, en un análisis multivariante se ha observado una asociación significativa entre el índice de apnea-hipopnea (IAH) y los niveles de TNF α y de IL-6, no dependiente de la cantidad de tejido graso de los individuos estudiados. En cualquier caso, los resultados obtenidos subra-

yan la importancia de realizar nuevos trabajos que caractericen los fenotipos de la población de estudio, para poder delimitar la trascendencia biológica de estas citocinas en el SAHS.

CITOCINAS, INFLAMACIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Desde que se reconoció que la arterioesclerosis es un proceso inflamatorio crónico, se han desarrollado numerosos estudios clínico-epidemiológicos que han intentado identificar algún marcador plasmático de inflamación que pudiera utilizarse, al mismo tiempo, como un marcador del proceso aterogénico y de sus complicaciones. La mayoría de los estudios se han centrado en el análisis de los denominados reactantes de fase aguda, como son la proteína C reactiva (PCR), la proteína sérica del amiloide A (SAA), algunas citocinas (IL-6) y algunas moléculas de adhesión solubles (la molécula de adhesión de las células vasculares o VCAM y la molécula de adhesión intercelular o ICAM)⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾.

Citocinas y PCR

La PCR es un reactante de fase aguda sintetizado principalmente por el hígado. En situaciones de inflamación o de infección aguda aumenta su concentración plasmática hasta 1.000 veces por encima de su valor basal. La síntesis hepática de la PCR está directamente regulada por citocinas, fundamentalmente por la IL-6. La IL-6 se produce esencialmente en los leucocitos, pero también en otros tipos celulares como los fibroblastos, las células endoteliales, los adipocitos, etc.^(47,51). Los niveles de PCR son un índice más objetivo del estado inflamatorio que la determinación de esta citocina o de otras que también inducen su síntesis (TNF α , IL-1), ya que la PCR no experimenta variaciones circadianas. Además, su cuantificación es técnicamente posible mediante diferentes inmunoanálisis de alta sensibilidad, fácilmente automatizables^(48,51). Es importante señalar que los métodos utilizados para predecir una alteración cardiovascular han de presentar una elevada sensibilidad, ya que la

inflamación crónica inducida por la arterioesclerosis provoca aumentos discretos de la PCR, que están lejos de los observados en las respuestas inflamatorias agudas.

Numerosas evidencias subrayan el papel de la PCR como un factor independiente de riesgo cardiovascular en diferentes grupos de población: sujetos sanos, enfermos con una angina estable y pacientes con una enfermedad coronaria aguda^(48,52,53). Las concentraciones séricas de la PCR se relacionan directamente con factores relacionados con el riesgo cardiovascular (la edad, el tabaquismo, el BMI, la hipertensión arterial, la colesterolemia, la homocisteinemia) y se incrementan al aumentar el número de factores de riesgo que presentan los individuos⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Así pues, independientemente de su capacidad proaterogénica intrínseca, todos estos factores deben tenerse en cuenta al valorar la PCR de cada paciente.

En dos estudios publicados recientemente se ha detectado una elevación de los niveles de PCR en los enfermos con un SAHS^(57,58). En el trabajo de Yokoe et al.⁽⁵⁸⁾ se observó, además, una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de PCR y de IL-6 en los pacientes estudiados. En este último estudio se compararon 30 enfermos con un SAHS con 14 individuos sanos. Es importante señalar que, al subdividir a los pacientes en dos grupos (grupo 1: BMI = 25,1 \pm 0,6 kg/m²; grupo 2: BMI = 31,7 \pm 1,4 kg/m²), únicamente se observaron diferencias significativas en las concentraciones de la PCR y de la IL-6 entre el grupo 2 y el grupo control (BMI = 27,6 \pm 0,5 kg/m²) y entre el grupo 1 y el grupo 2, detectándose valores similares en el grupo 1 y el grupo control. En este mismo sentido, en un estudio realizado en nuestro centro⁽⁵⁹⁾, en el que se determinaron los niveles de la PCR en dos grupos de enfermos con un SAHS, pero con diferente BMI (grupo 1, obesos, con un BMI > 30 kg/m²; grupo 2, no obesos, con un BMI < 27 kg/m²), y en un grupo de individuos sanos, se detectaron concentraciones de PCR significativamente elevadas respecto a las del grupo control únicamente en los pacientes con

TABLA 2. Niveles séricos de proteína C reactiva en dos grupos de pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño (obesos y no obesos) y en un grupo de individuos sanos

	<i>Grupo control</i> (n = 18)	<i>Pacientes no obesos</i> (n = 24)	<i>Pacientes obesos</i> (n = 23)
Edad (años)	47 ± 1	50 ± 2	47 ± 2
BMI (kg/m ²)	25,5 ± 0,5	25,9 ± 0,4	34,9 ± 0,7***###
IAH (eventos/hora)	2 ± 0,5	43 ± 2***	49 ± 4***
Test de Epworth	3 ± 0,3	11 ± 1,0**	13 ± 1,0**
Log PCR (mg/dl)	0,86 ± 0,10	1,06 ± 0,10	1,51 ± 0,10***##

Abreviaturas y símbolos: **p < 0,01, ***p < 0,001 en relación al grupo control; ##p < 0,01, ### p < 0,001 en relación al grupo de pacientes no obesos; BMI índice de masa corporal; IAH índice de apnea-hipopnea; PCR proteína C reactiva.

un SAHS que eran obesos (Tabla 2). Estos resultados indican que la obesidad podría ser el principal desencadenante de la respuesta inflamatoria, que a su vez podría verse potenciada por la repetición de los episodios apneicos característicos del SAHS. En resumen, estas observaciones destacan la importancia de controlar el papel de confusión que tiene la obesidad en estos estudios, así como la presencia de otros posibles factores de riesgo cardiovascular, que pueden dificultar la interpretación de los resultados hallados para estos marcadores de inflamación en los enfermos con un SAHS.

CONCLUSIONES

En la actualidad se dispone de evidencias que indican que la alteración en la secreción de algunas citocinas puede ser importante en la patogenia de la somnolencia diurna y de la fatiga de los pacientes con un SAHS. También tiene interés su estudio por su relación con la obesidad y su posible participación en el desarrollo de la insulín-resistencia, así como por su intervención en la inflamación y la respuesta inmune, que probablemente están alteradas en estos pacientes.

La medida de las citocinas es de difícil interpretación porque se hallan involucradas en complejas cascadas moleculares que, a su vez, se localizan en compartimentos tisulares específicos. Su determinación es poco estandarizable y su vida media es, en general, corta por lo que los resultados obtenidos en diferentes estudios no son siempre equiparables. Se necesita más investigación para poder establecer el papel real de las citocinas que se han relacionado con el SAHS y para conocer su variabilidad en diferentes tipos de pacientes. La mejor comprensión de estos aspectos ayudará a una posible utilización futura de alguna de estas sustancias como marcadores de diferentes procesos asociados al SAHS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Opp MR. Cytokines and sleep promotion: a potential mechanism for disorders of excessive daytime sleepiness. En: Pack AI, ed. Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis and treatment. New York: Marcel Dekker Inc. 2002. p. 327-52.
2. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. J Intern Med 2003; 254: 32-44.

3. Santana A, Veiga E, Alfonso P, Aguilar JA. Citocinas. Clínica y laboratorio. *Quím Clin* 2000; 19: 361-9.
4. Whicher JT, Evans SW. Cytokines in disease. *Clin Chem* 1990; 36: 1269-81.
5. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S460-S475.
6. Dinarello CA. Biology of interleukin-1. *FASEB J* 1988; 2: 108-15.
7. Krueger JM, Fang J, Taishi P, Chen Z, Kushikata T, Gardi J. A physiologic role for IL-1 beta and TNF-alpha. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 856: 148-59.
8. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff SM, Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am J Physiol* 1984; 246: R994-R999.
9. Obal F, Opp MR, Cady AB, Postlethwaite AE, Poppleton H, Seyer JM, et al. Interleukin 1 alpha and an interleukin-1 beta fragment are somnogenic. *Am J Physiol* 1990; 259: R439-46.
10. Lancel M, Mathias S, Faulhaber J, Schiffelholz T. Effect of interleukin-1 beta on EEG power density during sleep depends on circadian phase. *Am J Physiol* 1996; 270: R830-7.
11. Gemma C, Imeri L, De Simoni MG, Mancina M. Interleukin-1 induces changes in sleep, brain temperature and serotonergic metabolism. *Am J Physiol* 1997; 272: R601-R606.
12. Opp MR, Toth LA, Tolley EA. EEG delta power and auditory arousal in rested and sleep deprived rabbits. *Am J Physiol* 1997; 41: R648-R655.
13. Lumpkin MD. The regulation of ACTH secretion by IL-1. *Science* 1987; 238: 452-6.
14. Imeri L, Opp MR, Krueger JM. An IL-1 receptor and an IL-1 receptor antagonist attenuate muramyl dipeptide- and IL-1-induced sleep and fever. *Am J Physiol* 1993; 265: R907-13.
15. Opp MR, Postlethwaite AE, Seyer JM, Krueger JM. Interleukin-1 receptor antagonist blocks somnogenic and pyrogenic responses to an interleukin 1 fragment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3726-30.
16. Moldofsky H, Lue FA, Eisen J, Keystone E, Gorczynski RM. The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosom Med* 1986; 48: 309-18.
17. Opp MR, Krueger JM. Interleukin-1 is involved in responses to sleep deprivation in the rabbit. *Brain Res* 1994; 639: 57-65.
18. Gudewill S, Pollmächer T, Vedder H, Schreiber W, Fassbender K, Holsboer F. Nocturnal plasma levels of cytokines in healthy men. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1992; 242: 53-6.
19. Bulló M, García-Lorda P, Argilés JM, Salas-Salvado J. Papel del factor de necrosis tumoral en el control de las reservas grasas y la obesidad. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 624-30.
20. Schall TJ, Lewis M, Koller KJ, Lee A, Rice GC, Wong GHW. Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor. *Cell* 1990; 61: 361-70.
21. Takahashi S, Kapas L, Fang J, Seyer JM, Krueger JM. Somnogenic relationships between interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Sleep Res* 1996; 25: 31 (Abs).
22. Darko DF, Miller JC, Gallen C, White J, Koziol J, Brown SJ, et al. Sleep electroencephalogram delta-frequency amplitude, night plasma levels of tumor necrosis factor alpha, and human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 12080-4.
23. Takahashi S, Krueger JM. Inhibition of tumor necrosis factor prevents warming-induced sleep responses in rabbits. *Am J Physiol* 1997; 272: R1325-R1329.
24. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-37.
25. Helle M, Brakenhoff J, De Groot E, Aarden L. Interleukin 6 is involved in interleukin 1-induced activities. *Eur J Immunol* 1988; 18: 957-9.
26. Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1331-2.
27. Bauer J, Hohagen F, Ebert T, Timmer J, Gantner U, Krieger S. Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. *Clin Invest* 1994; 72: 315-8.
28. De Simoni MG, De Luigi A, Gemma L, Sironi M, Manfredi A, Ghezzi P. Modulation of systemic interleukin-6 induction by central interleukin-1. *Am J Physiol* 1993; 265: R739-R742.
29. Palmblad J, Pertrini B, Wasserman J, Kerstedt TA. Lymphocyte and granulocyte reactions during sleep deprivation. *Psychosom Med* 1976; 41: 273-8.
30. Kimura M, Majde JA, Toth LA, Opp MR, Krueger JM. Somnogenic effects of rabbit and recombinant human interferons in rabbits. *Am J Physiol* 1994; 267: R53-R61.

31. Krueger JM, Dinarello CA, Shoham S, Davenport D, Walter J, Kubillus S. Interferon alpha 2 enhances slow-wave sleep in rabbits. *Int J Immunopharmacol* 1987; 9: 23-30.
32. Krueger JM, Majde JA. Sleep as a host defense: its regulation by microbial products and cytokines. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 57: 188-99.
33. Toth LA. Sleep, sleep deprivation and infectious disease: studies in animals. *Adv Neuroimmunol* 1995; 5: 79-92.
34. Smedley H, Katrak M, Sikora K, Wheeler T. Neurological effects of recombinant human interferon. *Br J Med* 1983; 286: 262-4.
35. Krueger JM, Obal F, Opp MR, Toth LA, Johannsen L, Cady AB. Somnogenic cytokines and models concerning their effects on sleep. *Yale J Biol Med* 1990; 63: 157-72.
36. Krueger JM, Fang J. *Handbook of behavioral state control: cellular and molecular mechanisms*. BocaRaton FL: CRC Press. 1999.
37. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1080-6.
38. Strohl KP. Tumor necrosis factor and sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 893-6.
39. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-6.
40. Soriguer FJ, Rojo G. La irresistible ascensión de la célula adiposa. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 619-21.
41. Alemany M, Remesar X, Fernández López JA. Implicación del tejido adiposo en la resistencia a la insulina y la obesidad. *Form Contin Nutr Obes* 2002; 5: 133-40.
42. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
43. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Interleukin-6 polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1334-9.
44. Kern PA, Saghidazdeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-9.
45. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GAJ, Shunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1340-4.
46. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-8.
47. Whicher J, Biassuci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 495-503.
48. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
49. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-50.
50. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-82.
51. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.
52. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niesen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 1999; 100: 96-102.
53. Koenig W, Sund M, Frölich M, Fisher HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
54. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-8.
55. Frölich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.

56. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
57. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
58. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. 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; 107: 1129-34.
59. Barceló A, Barbé F, Llopart E, Mayorals LR, Lladria A, Bosch M, et al. Influence of obesity upon C-reactive protein and metabolic disturbances in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2004 (en prensa).

MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

J. Terán Santos, M. González Martínez, M.L. Alonso Álvarez

Los datos epidemiológicos han situado en los últimos años al síndrome de apneas hipopneas durante el sueño (SAHS) como un proceso nosológico de primera importancia en atención a su prevalencia, a sus consecuencias sobre la salud y por su relación con otras alteraciones y enfermedades. El tratamiento con un sistema de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) sigue siendo, en la actualidad, el de elección. Desde hace años son millones las personas en todo el mundo las que se benefician de su uso. En la literatura médica existe una importante controversia en cuanto a la asociación causal de esta enfermedad con procesos tan frecuentes y tan relacionados con la morbi-mortalidad en las sociedades occidentales como la hipertensión arterial, los accidentes cerebrovasculares, el infarto agudo de miocardio, la cardiopatía isquémica, los accidentes de tráfico y, en último término, la calidad de vida.

Los datos epidemiológicos sustentan una fuerte asociación del SAHS con estos procesos. Sin embargo, la relación de causalidad será en los próximos años el objetivo fundamental de los trabajos de investigación que se centren en este tema. En esta revisión se repasa, de forma crítica, el resultado actual de la tarea investigadora realizada en este campo en los últimos años y se intentan definir a los que, en opinión de los autores, serán los próximos escenarios de investigación en el SAHS.

INTRODUCCIÓN

En el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) uno se enfrenta con una enfermedad crónica, prevalente, de curso evolutivo incierto, con un gran espectro de

gravedad y en la que influyen, sino condicionan directamente, situaciones prácticamente epidémicas en la sociedad occidental, sobre todo el exceso de peso. Todo estos factores hablan de la magnitud que debe tener esta enfermedad en la morbi-mortalidad que lleva asociada. Más aún, si la mayoría de los estudios que tratan de aportar datos sobre la relación entre el SAHS y sus consecuencias sobre la salud se ha efectuado sobre grupos con un índice de apnea-hipopnea (IAH) elevado, queda por definir las consecuencias derivadas de un SAHS en el que el IAH sea leve o moderado, cuya prevalencia es particularmente alta. De igual manera, está por determinar el significado clínico de la presencia de apneas e hipopneas durante el sueño en individuos sin síntomas diurnos y su significado para la salud pública. En los siguientes apartados se revisan las evidencias científicas que asocian el SAHS con la calidad de vida, el riesgo cardiovascular, los accidentes de tráfico, la enfermedad cerebrovascular y la mortalidad.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO

Las características epidemiológicas del SAHS han sido motivo de múltiples estudios, que han permitido conocer con bastante precisión la situación en la que este problema se encuentra en la actualidad. Existen artículos de revisión acerca de la prevalencia del SAHS, que han evaluado diversos estudios con diseños y mediciones similares. De este modo, Davies y Stradling⁽¹⁾, en el año 1996, con anterioridad a trabajos como los de Bixler et al.^(3,4)

y Durán et al.⁽⁵⁾, analizaron 12 estudios efectuados en poblaciones occidentales y estimaron que del 1 al 5% de los hombres adultos padecía un SAHS. Estudios clásicos, como los de Wisconsin⁽²⁾, Pensilvania^(3,4) y España⁽⁵⁾, todos los cuales emplearon una metodología similar, con parecidos métodos de medida y de definición de eventos, han mostrado unos resultados que varían entre el 2% para las mujeres y el 4% para los varones en el trabajo de Young et al.⁽²⁾, el 1,2% para las mujeres y el 3,3% para los varones en la cohorte de Pensilvania⁽³⁾ y el 3% para las mujeres y el 3,5% para los hombres en el estudio de Vitoria⁽⁵⁾. Todos estos porcentajes se refieren a pacientes con un IAH mayor de 5-10 y con síntomas diurnos, es decir, portadores de un SAHS. Teniendo en cuenta la gravedad del IAH puede estimarse, de forma aproximada, que 1 de cada 5 adultos padece un SAHS leve y que 1 de cada 15 tiene, al menos, un SAHS de intensidad moderada⁽⁶⁾.

Factores como la raza deben modificar los porcentajes antes comentados. En este sentido existen estudios poblacionales que sugieren que la prevalencia del SAHS es tan alta o incluso más entre los afro-americanos que entre los caucasianos^(7,8), aunque en el estudio *Sleep Heart Health Study*⁽⁹⁾ (estudio multicéntrico con más de 6.000 participantes) no se encontraron tales diferencias. En la mayoría de los trabajos basados en la población general, en los que se ha estimado la prevalencia específica ligada al sexo, se ha comunicado un mayor riesgo en los hombres, de 2 a 3 veces, que en las mujeres⁽¹⁰⁾, situación que no se reproduce en los estudios de base clínica. Poco se ha progresado en los motivos que condicionan esta diferencia y la mayoría de las hipótesis argumentan en relación con el papel de las hormonas sexuales. A pesar de ello se ha visto que la administración de estrógenos y de progesterona a hombres o a mujeres postmenopáusicas no reduce el IAH⁽¹¹⁾. Aunque el sexo masculino es un factor de riesgo para el SAHS, la prevalencia de muchas enfermedades crónicas también es mayor en los hom-

bres que en las mujeres en la edad media y tardía de la vida. Las investigaciones existentes demuestran que, más allá de las diferencias hormonales, los fenotipos de ambos sexos, en los que se incluyen características físicas, exposiciones ocupacionales y ambientales, y el comportamiento con respecto a la salud, ponen al hombre en un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. Las claras diferencias existentes en la forma de la vía respiratoria superior, en la actividad del músculo geniogloso durante la vigilia, en la morfología craneofacial y en el patrón de depósito de la grasa pueden contribuir al mayor riesgo de padecer un SAHS de los varones⁽¹²⁾. Sin embargo, los estudios que han investigado estas diferencias no han sido concluyentes^(13,14). Tampoco se ha analizado la exposición a factores de riesgo exógenos potenciales, como la exposición ocupacional, la ingesta de alcohol o el tabaquismo, que pudieran explicar las diferencias en la prevalencia del SAHS hallada entre ambos sexos.

La prevalencia del SAHS también se incrementa con la edad⁽²⁻⁵⁾. En el primer estudio poblacional efectuado sobre este tema, Ancoli-Israel et al.⁽¹⁵⁾ encontraron, en individuos con edades comprendidas entre los 65 y los 95 años, que la existencia de un IAH igual o mayor de 10 ocurría en el 70% de los hombres y en el 56% de las mujeres, aproximadamente tres veces más que la prevalencia del SAHS en la edad media de la vida. Del mismo modo, un estudio efectuado en 428 sujetos de la población general, con edades comprendidas entre los 71 y los 100 años, evidenció que un 89% de los hombres y un 79% de las mujeres tenía un IAH igual o mayor de 5, lo que indica que los IAH elevados son muy prevalentes en la población anciana y que la relación hombre/mujer se aproxima a 1:1 en este grupo de edad⁽¹⁶⁾. Por otro lado, existen datos que sugieren que la aparición de apneas o de hipopneas en esta época de la vida debe ser una condición distinta que aquella en la que aparecen en la edad adulta. Algunos estudios hablan de una pequeña o inexistente asocia-

ción entre el IAH con somnolencia diurna y la hipertensión arterial o la disminución de la función cognitiva^(17,18). Más aún, a pesar de la alta prevalencia de las apneas e hipopneas en las personas mayores de 65 años, la prevalencia del SAHS (definido como un IAH ≥ 10 con síntomas diurnos) es menor en estos individuos mayores de 65 años (1,7%) que en las personas de edades comprendidas entre los 45 y los 64 años (4,7%), aunque esta diferencia no es significativa⁽⁵⁾. Existen todavía muchos interrogantes acerca del significado de esta enfermedad en la población geriátrica, sobre la necesidad de su tratamiento y sobre su posible influencia en la morbi-mortalidad existente.

CALIDAD DE VIDA EN EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO

En general, las mediciones sobre la calidad de vida en relación al SAHS se han evaluado por cuestionarios específicos o genéricos. Los más utilizados han sido el FOSQ (*Funcional outcomes of sleep questionnaire*), un cuestionario específico diseñado para medir el impacto sobre las actividades cotidianas de los trastornos que cursan con excesiva somnolencia diurna, y el SF-36, cuestionario genérico con 36 preguntas o *ítems*, que cubren ocho dimensiones del estado de salud y que puede discriminar entre individuos con y sin enfermedades crónicas.

Estudios poblacionales^(2,9) han encontrado una asociación lineal entre la gravedad del IAH y la disminución de las ocho escalas que evalúa el SF-36. Sin embargo, para los *ítems* que evaluaban el dolor y los problemas emocionales las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el estudio de la cohorte de Wisconsin⁽²⁾. Sólo la escala que valoraba la vitalidad evidenciaba diferencias significativas en el *Sleep Heart Health Study*⁽⁹⁾. En este último, el resto de las escalas sólo mostraban diferencias significativas cuando el IAH estaba muy elevado (IAH ≥ 30), es decir, en los casos de SAHS graves que llevaban parejo otros problemas de co-morbilidad que pueden contribuir a la disminución de la calidad de vida

de estos pacientes. Stepnowsky et al.⁽¹⁹⁾ han realizado un estudio en 70 individuos de raza negra mayores de 65 años y han encontrado que los que tenían un IAH entre 1 y 15 tenían peor puntuación en los componentes físicos y en el estado general mental. Sin embargo, los resultados no empeoraban más cuando el IAH era mayor de 15.

En cuanto al tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en estos pacientes, los que presentaban peor puntuación y más deterioro en el SF-36 antes del tratamiento experimentaron una gran mejoría después del mismo⁽²⁰⁾. Dicha mejoría se correlacionaba más con el grado de deterioro de la calidad de vida previo al tratamiento que con la gravedad del SAHS medido por el IAH. Otros estudios refieren resultados similares⁽²¹⁻²³⁾ y han encontrado una mejoría significativa en la somnolencia diurna y en otras mediciones de calidad de vida tras el tratamiento con CPAP. Esta mejoría también se correlaciona mejor con los síntomas existentes antes del tratamiento que con la gravedad del IAH. Resultados contrarios se han hallado en el estudio cooperativo español, en el que Barbé et al.⁽²⁴⁾ han evaluado el tratamiento con CPAP en enfermos con un IAH grave (> 30), pero sin somnolencia diurna. Las mediciones de calidad de vida, somnolencia objetiva, función cognitiva y tensión arterial (TA) no se modificaron tras seis semanas de tratamiento con CPAP.

Directamente relacionada con la calidad de vida se encuentra la posible asociación entre los trastornos respiratorios durante el sueño y los déficit neurocognitivos. En el estudio poblacional de cohortes de Wisconsin⁽²⁵⁾ se puso de manifiesto una relación entre los trastornos respiratorios del sueño y la disminución de las capacidades neuropsicológicas. Este trabajo encontró una correlación negativa significativa entre el IAH y la capacidad psicomotora, independientemente de la edad, el sexo y el nivel educativo, pero que no dependía de los niveles de somnolencia subjetiva referidos por los sujetos estudiados.

TABLA 1. Asociación entre el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño y la hipertensión arterial en los grandes estudios poblacionales realizados

<i>Wisconsin sleep study</i>			<i>Sleep heart health study</i>		
<i>Punto de corte del IAH</i>	<i>Prevalencia de la HTA (%)</i>	<i>Odds ratio (95% de IC)*</i>	<i>Punto de corte del IAH</i>	<i>Prevalencia de la HTA (%)</i>	<i>Odds ratio (95% de IC)*</i>
0	17	1	< 1,5	43	1
0,1 – 4,9	28	1,39 (1,04-1,84)	1,5 – 4,9	53	1,07 (0,91-1,26)
5 – 14,9	48	1,92 (1,09-3,39)	5 – 14,9	59	1,20 (1,01-1,42)
15	60	2,66 (1,13-6,25)	15 – 29,9	62	1,25 (1,00-1,56)
			30	67	1,37 (1,03-1,83)

**Odds ratio* ajustada para los principales factores de confusión (edad, sexo, obesidad, tabaquismo y alcoholismo).
Abreviaturas: IAH índice de apnea-hipopnea; HTA hipertensión arterial; IC intervalo de confianza.

Además, los autores del estudio estimaron que un IAH de 15 es equivalente al efecto de 5 años más de edad sobre la función psicomotora. No obstante, no hallaron diferencias en las mediciones de la capacidad de memoria. Esta investigación, como consecuencia de su diseño, no pudo demostrar causalidad. Tampoco otros estudios experimentales⁽²⁶⁾, que han tratado de evaluar la afectación de la función psicomotora antes y después del tratamiento con CPAP, han observado mejoras significativas al respecto.

SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los efectos de los episodios agudos de apnea e hipopnea durante el sueño son de gran importancia. Aumenta, por ejemplo, la TA post-apnea hasta 30 mmHg o más en pacientes que durante el día son normotensos, lo que conduce a que la TA nocturna oscile en función de los eventos respiratorios. Los mecanismos patogénicos implicados en este fenómeno incluyen a la hipoxia intermitente y a la hiper-

capnia, a la elevación de la actividad simpática, que persiste durante el día, a las alteraciones en la función barorreceptora, al incremento de la presión negativa intratorácica, a la aparición de *arousals*, a trastornos en la reactividad vascular y a la disfunción endotelial. Los resultados de esta disfunción autonómica se han investigado en estudios realizados sobre grandes muestras de población, que han puesto en evidencia la asociación existente entre el IAH y la HTA⁽²⁷⁻²⁹⁾. Young et al.⁽²⁷⁾, en una muestra de 1.060 trabajadores de edades comprendidas entre los 30 y los 60 años, demostraron que la prevalencia de la HTA se incrementaba en relación con la gravedad del IAH (Tabla 1). Esta relación se mantenía independientemente de factores de confusión, como la edad, el sexo o el índice de masa corporal (BMI). También Lavie et al.⁽²⁸⁾, en una investigación llevada a cabo en 2.677 adultos con edades que oscilaron entre los 20 y los 85 años, observaron, como en el estudio anterior, que la TA y el número de pacientes con HTA aumentaba linealmente con la gravedad del IAH (medido mediante polisomnografía). En

el trabajo de Durán et al.⁽⁵⁾, realizado en 2.148 individuos entre 30 y 70 años, también se encontró una asociación entre el IAH y la HTA, con un riesgo relativo, ajustado para las diferentes variables de confusión, de 2,25.

En el mayor estudio poblacional efectuado hasta el momento, el *Sleep Heart Health Study*⁽²⁹⁾, llevado a cabo sobre un total de 6.132 sujetos, se demostró un incremento de la *odds ratio* en relación con el aumento del IAH y de la TA, después de controlar, de igual modo, las posibles variables de confusión (Tabla 1). Por último, cabe mencionar el estudio de Bixler et al.⁽⁵⁰⁾, realizado en 1.741 hombres y mujeres (cohorte de Pensilvania), en los que la asociación entre el IAH y la HTA era mayor en los jóvenes y en los individuos menos obesos que en los participantes de mayor edad y con más peso corporal. Resultados similares se encontraron tanto en la cohorte de Wisconsin⁽²⁷⁾, en la que existía una mayor asociación entre el IAH y la HTA en las personas menos obesas, como en el *Sleep Heart Health Study*⁽²⁹⁾, en el que se objetivó una fuerte relación en los participantes jóvenes. A pesar de que los resultados expuestos son similares, la demostración de causalidad entre el IAH y la HTA queda pendiente. En este sentido, el análisis prospectivo de la cohorte de Wisconsin⁽⁵¹⁾ ha puesto de manifiesto, incluso, que elevaciones mínimas del IAH (entre 1 y 4) se asocian con un aumento de la *odds ratio* en el desarrollo de una HTA tras 4 años de seguimiento. Con incrementos del IAH más importantes se observaba una relación dosis-respuesta más intensa. Sin embargo, dicha tendencia alcanzaba una meseta al efectuar la correlación con los IAH muy graves. Estos datos sugieren una causalidad evidente entre el IAH y el aumento de la TA.

En cuanto al efecto de la utilización de la CPAP sobre la TA en los enfermos con un IAH elevado, dos estudios controlados y aleatorizados han evidenciado que el tratamiento con una CPAP mejora la TA en estos casos^(52,53). Sin embargo, existen numerosas controversias con los resultados encontrados en otros tra-

bajos. Por ejemplo, el efecto placebo sobre la TA al emplear una CPAP simulada (*sham-CPAP*)⁽⁵⁴⁾ o la ausencia de respuesta tras seis semanas de tratamiento con una CPAP, en comparación con los resultados hallados al usar dicha *sham-CPAP*⁽⁵⁵⁾. El problema no es sólo metodológico, sino que surgen preguntas como: ¿cuál es el significado de un IAH elevado en relación al tiempo de evolución? o ¿el desarrollo de una hiperactividad simpática mantenida puede provocar alteraciones irreversibles que la CPAP ya no es capaz de modificar?

Por otro lado, y de especial relevancia para los próximos años, también son los estudios de biología molecular en el SAHS. Aunque en el momento actual se carece de conclusiones firmes, algunos trabajos⁽⁵⁶⁾ apuntan la posibilidad de que el SAHS puede mediar o contribuir, a través de sustancias proinflamatorias (interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa), a la aparición de la respuesta inflamatoria existente en la enfermedad cardiovascular, que favorece el desarrollo de la placa arterioesclerótica.

En resumen, un IAH elevado (incluso con incrementos leves) es un factor importante en la HTA, con independencia del sexo, el exceso de peso y otros potenciales factores de confusión. A pesar de los interrogantes que quedan por dilucidar y como consecuencia de la alta prevalencia de ambos trastornos (SAHS y HTA) en la población general, al menos una parte significativa de los pacientes hipertensos debe estar implicada en el aumento del IAH. Del mismo modo, si la existencia de un IAH elevado es causa de HTA, dicho IAH también actuaría de eslabón en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Desde un punto de vista fisiopatológico, la aparición de eventos respiratorios durante el sueño condiciona un descenso del gasto cardíaco durante la apnea, una elevación de la frecuencia cardíaca al finalizar dicha apnea, que es secundaria a la estimulación de los quimiorreceptores por la hipoxia y la hipercapnia, y un aumento progresivo durante la apnea de la

actividad del sistema nervioso autónomo. Todos estos cambios, que acompañan al evento respiratorio, potencialmente pueden provocar una isquemia miocárdica, fundamentalmente en la fase del sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

Esta hipótesis se ha valorado en diferentes trabajos, como el de Hung et al.⁽³⁷⁾, en el que, tras llevar a cabo un estudio de casos y controles en 101 pacientes, menores de 66 años, supervivientes de un infarto agudo de miocardio (IAM), y en 53 varones controles de similar edad, sin evidencia de enfermedad isquémica cardíaca, se ha encontrado, tras ajustar para diferentes variables de confusión, que el IAH era un predictor independiente del IAM, con una *odds ratio* de 23,3, aunque el intervalo de confianza era muy amplio (al 95%: 4-140). A pesar de esta fuerte asociación entre el IAH y el IAM, hay que considerar que el IAH se midió tras el proceso isquémico, por lo que esta situación puede actuar como un factor de riesgo ante la aparición de eventos respiratorios durante el sueño (respiración periódica y apneas centrales). Además, el propio IAM debe afectar a la gravedad del IAH, que es secundaria a los cambios de la función cardíaca y al uso de medicación, entre otros.

Partinen et al.⁽³⁸⁾ realizaron un estudio de seguimiento en 198 pacientes con un SAHS, durante cinco años para valorar la mortalidad y durante 7 años para evaluar la morbilidad⁽³⁹⁾. Del total de pacientes investigados, 127 enfermos recibieron un tratamiento conservador (pérdida de peso) y los 71 restantes se trataron con una traqueotomía. En los primeros, el riesgo de padecer un nuevo episodio de enfermedad cardiovascular estaba aumentado más de dos veces y cerca de 5 veces el riesgo de mortalidad relacionada con una enfermedad cerebro-cardiovascular. También en el *Sleep Heart Health Study*, Shahar et al.⁽⁴⁰⁾ encontraron una significativa asociación entre el incremento del IAH y la enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria, el IAM, la insuficiencia cardíaca congestiva y los accidentes cerebrovasculares,

después de ajustar para los posibles factores de confusión. El análisis comprendía también el ajuste para la HTA, lo que sugería que no era éste el único mecanismo por el que los enfermos con un IAH elevado tienen un riesgo más alto de padecer una enfermedad cardiovascular.

Todos estos estudios sugieren que el IAH se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, otros autores, como Ancoli-Israel et al.⁽⁴¹⁾, en un trabajo efectuado en 426 personas de edad avanzada seguidas entre 8 y 10 años, encontraron que la aparición de un IAH grave (> 30), medido mediante poligrafía domiciliaria, era un dato indicador de una menor supervivencia. Sin embargo, cuando los resultados se ajustaban mediante un modelo de regresión múltiple, en el que se tenía en cuenta la edad, el sexo, el BMI y la historia de enfermedad cardiovascular, el IAH no era un indicador significativo de mortalidad. Algunos estudios^(42,43) de seguimiento realizados en personas mayores tampoco han demostrado asociación alguna entre el IAH y el riesgo cardiovascular ajustado para la edad. Hay que tener en cuenta que estas últimas publicaciones, en las que no se detecta asociación entre el IAH y el riesgo cardiovascular, analizan a una población envejecida, con IAH elevados, quedando fuera del estudio lo que sucedería en los individuos más jóvenes, con IAH moderados. Algo similar apunta el trabajo de Lindberg et al.⁽⁴⁴⁾, en el que tan sólo los varones menores de 60 años presentaban una asociación entre el IAH y la mortalidad.

Todos estos factores de riesgo, que comparten la cardiopatía isquémica y el SAHS (sexo masculino, obesidad, edad avanzada, etc.), se convierten en factores de confusión a la hora de demostrar su asociación, a lo que se añade la incógnita, ya comentada, de si la aparición de eventos respiratorios durante el sueño es una condición distinta, con una significación patológica diferente, en las diversas etapas de la vida. Por tanto, por el momento no puede afirmarse que el incremento del

riesgo cardiovascular sea un factor independiente relacionado con la elevación del IAH y sus efectos sobre la TA, ni que el tratamiento con CPAP pueda reducir este riesgo. Por otro lado, la existencia de un paciente con una HTA de difícil control o con problemas cardiovasculares debe poner al médico general sobre aviso ante la posibilidad de que exista, simultáneamente, un SAHS. En tal caso, debe derivarlo convenientemente, aunque todavía no existan certezas sobre si el tratamiento del SAHS *per se* es más efectivo que el farmacológico de la HTA o sobre si sirve para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes afectados.

SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Diversos estudios han puesto de manifiesto una elevación del IAH en los pacientes con una enfermedad cerebrovascular⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Esta relación está sujeta a los mismos problemas citados anteriormente: alta prevalencia de ambos trastornos, factores de riesgo comunes y asociación entre la HTA y la enfermedad cardiovascular.

Los fenómenos fisiopatológicos implicados en la asociación referida incluyen las variaciones en la TA durante los episodios apnéicos, que determinan una reducción de la perfusión cerebral, el aumento del fibrinógeno plasmático en los pacientes con trastornos respiratorios del sueño, con el consecuente incremento en la viscosidad de la sangre, la disminución de la reactividad vascular, secundaria a la hipercapnia, que desemboca en una mayor susceptibilidad a la isquemia cerebral, y diferentes cambios hemodinámicos, como la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral durante y después de la apnea.

Recientes estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una fuerte relación entre los trastornos respiratorios del sueño y los accidentes cerebrovasculares agudos. En el *Sleep Heart Health Study*, Shahar et al.⁽⁴⁰⁾ demostraron que esta asociación era más elevada que

la de los trastornos respiratorios del sueño y la enfermedad cardiovascular. Bassetti et al.^(45,48) también han observado un alta frecuencia de trastornos respiratorios del sueño en los enfermos con una accidente isquémico transitorio, lo que sugería que la existencia de los eventos respiratorios era previa a la aparición del episodio cerebrovascular y no consecuencia de éste.

Parra et al.⁽⁴⁹⁾ han realizado una investigación prospectiva en 161 pacientes consecutivos admitidos en una unidad de accidentes cerebrovasculares agudos. Se efectuó una primera poligrafía cardiorrespiratoria en la fase aguda (48-72 horas) y otra, posteriormente, en la fase estable (a los 3 meses). Durante la fase aguda, un 71,4% de los pacientes tenía un IAH mayor de 10, un 28% tenía un IAH superior a 30 y un 26,1% presentaba una respiración de Cheyne-Stokes. En la fase estable se practicó una segunda poligrafía a 86 pacientes. En ella se objetivó una disminución del índice de apneas centrales, pero permaneciendo sin cambios el índice de apneas obstructivas. En el trabajo se encontró, por un lado, que los trastornos respiratorios del sueño tenían una prevalencia mayor de la esperada en los enfermos con un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico para una misma franja de edad. Los fenómenos obstructivos parecían ser una condición anterior a la enfermedad, ya que no se modificaron en las dos poligrafías realizadas, en contra de lo que ocurría con los eventos centrales y la respiración de Cheyne-Stokes. Estos últimos parecían ser consecuencia de la enfermedad aguda neurológica, puesto que disminuían significativamente en la fase estable de la misma. Los mismos autores⁽⁵⁰⁾ efectuaron un análisis de la mortalidad a los dos años. Utilizaron un modelo multivariado de Cox, que seleccionó cuatro variables independientes explicativas de la mortalidad: la edad, la afectación de la arteria cerebral media, la presencia de una cardiopatía isquémica y el IAH, con un *hazard ratio* de 1,05 para este último, lo que implica un incremento de la mortalidad del

5% por cada punto de aumento en el IAH, ajustando para las otras tres variables. Las tres primeras variables son factores pronósticos ya conocidos. Sin embargo, la identificación del IAH como un factor pronóstico independiente es inédito y aporta nuevos datos a favor de la relevancia del SAHS en las enfermedades cerebrovasculares.

En cuanto al tratamiento con CPAP en estos pacientes, no existen todavía estudios que demuestren sus beneficios, aunque se sabe que los niveles plasmáticos de fibrinógeno están elevados en los enfermos con un accidente cerebrovascular agudo y un SAHS⁽⁵¹⁾. Asimismo, el tratamiento con CPAP nasal disminuye los niveles de fibrinógeno y normaliza la reactividad vascular a la hiperpcapnia en los enfermos con un SAHS. Es difícil valorar la evolución de estos pacientes, en parte por los problemas derivados de la aceptación y cumplimiento del tratamiento y en parte también por los síntomas añadidos, que son secundarios al episodio ateroembólico y difíciles de separar del posible beneficio de la CPAP.

SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y ACCIDENTES DE TRÁFICO

El impacto de la somnolencia, síntoma principal en los pacientes con un SAHS, en los accidentes de tráfico se ha demostrado en numerosos trabajos de diferente índole. Los primeros estudios publicados utilizaban simuladores de conducción^(52,53). Posteriormente se publicaron análisis retrospectivos^(54,55), en los que se comparaba la tasa de accidentes en los enfermos con un SAHS con grupos control o con la población general. Todos ellos concluyeron que los pacientes con un SAHS tienen una tasa dos o tres veces superior de accidentes de tráfico.

Más recientemente, el “Grupo cooperativo de investigación de Burgos y Santander” ha publicado en el *New England Journal of Medicine* el primer trabajo existente con un diseño epidemiológico de casos y controles⁽⁵⁶⁾. Se investigaron 102 conductores accidentados y 152 controles seleccionados de forma aleato-

rizada y balanceados con los casos por edad y sexo. A todos los participantes en el estudio se les aplicaron cuestionarios sobre somnolencia, hábitos de sueño, horario laboral, consumo de alcohol y de medicamentos, existencia de enfermedades, así como signos y síntomas del SAHS. A todos se les practicó una poligrafía cardiorespiratoria nocturna domiciliaria y una polisomnografía convencional para confirmar el diagnóstico. Los pacientes con un IAH igual o mayor de 10 tenían un riesgo relativo (*odds ratio*) 6,3 veces superior de tener un accidente de tráfico. Esta relación permaneció significativa después de ajustar para posibles factores de confusión, tales como el consumo de alcohol, las alteraciones visuales, el BMI, los años conduciendo, la edad, la historia de accidentes de tráfico, el uso de medicamentos que produjeran somnolencia y los hábitos de sueño. Por otro lado, entre los individuos con un IAH de 10 o más el riesgo de un accidente fue más alto entre los sujetos que consumieron alcohol el día del accidente (Tabla 2).

Sin embargo, en este estudio y en otros^(55,57) la asociación de los trastornos respiratorios del sueño con los accidentes de tráfico era independiente de la somnolencia diurna subjetiva. En este sentido, también Masa et al.⁽⁵⁸⁾ han efectuado una entrevista a 4.002 conductores seleccionados al azar y luego estudiaron a los que presentaban somnolencia crónica y a un grupo control balanceado por edad y sexo. Los conductores que padecían somnolencia crónica tenían una mayor prevalencia de accidentes que los individuos control, así como una mayor prevalencia de trastornos respiratorios del sueño, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa si sólo se consideraba el IAH. Sin embargo, si se contabilizaba el total de eventos respiratorios, incluidas las limitaciones al flujo acompañadas de *arousals*, la diferencia sí era estadísticamente significativa, con un *odds ratio* de 8,5 si el total de eventos respiratorios era mayor de 15, aunque los intervalos de confianza fueron muy amplios (de 1,2 a 59).

Todo ello sugiere que otros factores, además de la somnolencia, están implicados en

TABLA 2. Relación entre el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño y los accidentes de tráfico en individuos bebedores y no bebedores el día del accidente

	<i>Casos bebedores</i>	<i>Casos no bebedores</i>	<i>Controles</i>
IAH10	11	8	6
IAH < 10	24	49	146
OR	11,1	4	1
IC 95 %	3,8-32,9	1,3-12,0	

En las personas con una apnea del sueño el alcohol ejerce un importante efecto modificador, elevando de forma importante el riesgo de accidente. Abreviaturas: IAH índice de apnea-hipopnea; OR *odds ratio*; IC intervalo de confianza.

esta asociación, por lo que en los pacientes con profesiones de riesgo el inicio del tratamiento con CPAP no debe decidirse sólo en virtud de la clínica diurna. En este sentido, en diferentes trabajos se ha demostrado que el tratamiento con CPAP en estos casos disminuye el riesgo de accidentes de tráfico⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. En el estudio de Englemann et al.⁽⁵⁹⁾ la tasa de accidentes previa al tratamiento se correlacionó con la somnolencia pre-CPAP y la gravedad del IAH. Cassel et al.⁽⁶⁰⁾ han señalado, en 59 pacientes con un SAHS, que después de un año de tratamiento con CPAP se produce una notable disminución de la frecuencia de accidentes de tráfico (0,8 accidentes/100.000 km sin tratar, frente a 0,15/100.000 km con CPAP; $p < 0,01$). George et al.⁽⁶¹⁾ evaluaron el efecto de la CPAP sobre los accidentes de tráfico en 210 pacientes con un SAHS, comparando los resultados con los hallados en un número igual de controles seleccionados aleatoriamente. Observaron que la tasa de accidentes en los pacientes que seguían un tratamiento con CPAP caía al nivel de los controles, mientras que en los pacientes no tratados la tasa de accidentes permanecía elevada. Por último, Findley et al.⁽⁶²⁾ estudiaron a un grupo de pacientes con un SAHS tratados con CPAP y lo compararon con un grupo de enfermos que no aceptó el tratamiento. Encontraron que la tasa de accidentes a los dos años se redujo

de forma importante, mientras que ésta no se modificó en los individuos que no aceptaron el tratamiento. En cuanto a la relación entre el SAHS y los accidentes laborales o domésticos, estos mismos autores publicaron un trabajo en el que observaron que en los pacientes con un SAHS la frecuencia de los accidentes de trabajo estaba aumentada, frente a lo que se detectó en un grupo control⁽⁶³⁾.

SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y MORTALIDAD

Por lo visto hasta el momento parece razonable pensar que el SAHS, con todo el cortejo patológico que implica, está necesariamente asociado a una mayor mortalidad. He et al.⁽⁶⁴⁾, en un diseño retrospectivo y que sólo valoraba el índice de apnea, compararon la mortalidad en 385 pacientes tratados con traqueotomía con la de enfermos que siguieron un tratamiento conservador. Encontraron que estos últimos tenían un riesgo significativamente mayor de fallecimiento que los pacientes traqueostomizados. También Partinen et al.⁽⁵⁸⁾ constataron, en un estudio de seguimiento de cinco años llevado a cabo en 198 pacientes con un SAHS, que estos enfermos presentaban cerca de cinco veces más riesgo de mortalidad, ligada al de padecer un trastorno cardiovascular. Dos estudios más, aunque con un escaso número de pacientes, han

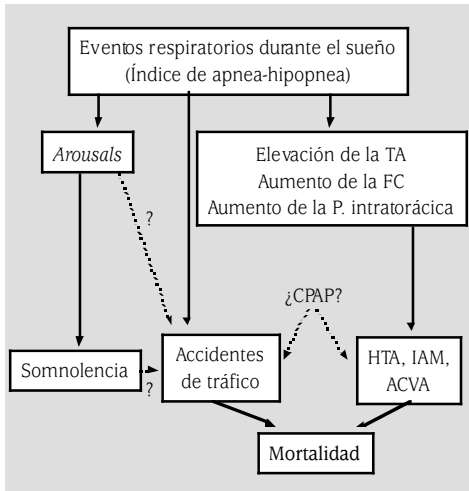


FIGURA 1. Acontecimientos implicados en el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. Diferentes eslabones y fuerza de asociación entre los diversos acontecimientos que intervienen en el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. Abreviaturas: HTA hipertensión arterial; IAM infarto agudo de miocardio; ACVA accidente cerebrovascular agudo; P presión; TA tensión arterial; FC frecuencia cardíaca; CPAP presión positiva continua en la vía aérea.

demostrado que la existencia de un SAHS no tratado conlleva un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con el de los individuos con una enfermedad coronaria⁽⁶⁵⁾ y en relación con la aparición de un IAM o de una enfermedad cerebrovascular⁽⁶⁶⁾.

En el otro lado se sitúa el estudio poblacional de Lindberg et al.⁽⁴⁴⁾, efectuado sobre una amplia muestra de 3.100 varones, en el que se valoró al cabo de diez años la relación existente entre el ronquido, la hipersomnolia diurna y la mortalidad. Estos autores evidenciaron que tan sólo en el grupo de varones menores de 60 años existía una asociación entre el IAH y dicha mortalidad. En resumen, los datos disponibles objetivan una mayor mortalidad en los pacientes con un SAHS. Parece que esta relación es más clara en los individuos jóvenes y en los estudios de base clínica que en los enfermos mayores y en los estudios de base poblacional.

CONCLUSIÓN

En los últimos años hemos podido establecer diferentes escenarios de trabajo que nos hemos atrevido a definir como niveles (Fig. 1). En un primer nivel, los datos observacionales, que muestran en la práctica clínica diaria la asociación del IAH con la fragmentación del sueño y los cambios hemodinámicos, fundamentalmente, el aumento de la frecuencia cardíaca, la elevación de la TA y los cambios de la presión intratorácica. En un segundo nivel hoy se tiene evidencia de la asociación epidemiológica del IAH con los accidentes de tráfico, la somnolencia y las alteraciones cardiovasculares (HTA, IAM y accidente cerebrovascular agudo). Finalmente, el tercer nivel que se plantea de cara al futuro es el de investigar la asociación de causalidad del IAH con todos los procesos anteriormente citados. Especialmente relevantes serán los estudios dirigidos a los siguientes aspectos: a) disponer de instrumentos de medida que aclaren el nexo de unión de circunstancias tan relevantes como el IAH y los accidentes de tráfico con la somnolencia; y b) valorar la eficacia de la CPAP y el papel que pueda ocupar en el control de las enfermedades vasculares y, por tanto, en la mortalidad.

Si estos aspectos son importantes no será menor el esfuerzo que habrá que realizar en el ámbito metodológico, en la propia definición de la enfermedad y en la unificación o delimitación de la variabilidad actual de las mediciones. De lo que sí está convencida la comunidad científica es de que, a pesar de estas limitaciones, los estudios efectuados han situado al SAHS en el problema de salud pública al que hoy nos enfrentamos, destacando la importancia de su reconocimiento y su tratamiento. Todo ello ha llevado a la necesidad de poner en práctica medidas sanitarias que vayan desde el correcto diagnóstico de la enfermedad (existe un gran grupo de personas que padece la enfermedad y que está sin diagnosticar), hasta la puesta en marcha de estrategias sanitarias que actúen sobre los conocidos factores de riesgo del SAHS (funda-

mentalmente la obesidad), pasando por la conveniencia de nuevas investigaciones que den más luz sobre la historia natural de la enfermedad, sus diferentes repercusiones patológicas, según la gravedad del cuadro clínico, y los diferentes requerimientos terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Davies RJO, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996; 51: S65-S70.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tein J, Vela-Bueno a, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-8.
- Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-base sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
- Ancoli-Israel S, Klauber M, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1946-9.
- Redline S. Epidemiology of sleep-disordered breathing. *Semin Respir Crit Care Med* 1998; 19: 113-22.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
- Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 174-289.
- Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Women Health Gend Based Med* 2000; 9: 109-18.
- Waldron I. What do we know about causes of sex differences in mortality? A review of the literature. En: Conrad P, Kern R, eds. *The sociology of health and illness: critical perspectives*. New York: St Martin's Press. 1994; 42-5.
- Schwab RJ. Sex differences and sleep apnea. *Thorax* 1999; 54: 284-5.
- Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep* 2000; 23: 165-70.
- Ancoli-Israel S, Kripke D, Klauber M, Masson W, Fell R, Kaplan O. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-95.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G, Sollés J, Goicolea A, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in the elderly. A population bases study in the general population aged 71-100. WFSRS World Conference Sleep Odyssey Punta del Este. Uruguay. 2001.
- Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbance in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep* 1994; 17: 77-83.
- Young T. Sleep disordered breathing in older adults: is it a condition distinct from that in middle-age adults? *Sleep* 1996; 19: 529-30.
- Stepnowsky C, Johnson S, Dimsdale J, Ancoli-Israel S. Sleep apnea and health-related quality of life in African-American elderly. *Ann Behav Med* 2002; 22: 116-20.
- D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Effect of nasal continuous positive airway pressure. A prospective study. *Chest* 1999; 115: 123-3.
- Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax* 1997; 52: 114-9.
- Ballester E, Badia JR, Hernández L, Carrasco E, De Pablo J, Fornas C, et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 118-22.
- Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999; 353: 2100-5.
- Barbé F, Mayoralas R, Durán J, Masa JF, Rubio R, Medinas M, et al. Treatment with conti-

- nuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015-23.
25. Kim HC, Young T, Matthews CG, Weber SM, Woodard AR, Palta M. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1813-9.
 26. Montplaisir J, Bédard MA, Richer F, Rouleau I. Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep* 1992; 15: S17-S19.
 27. Young T, Poppard P, Palta M, Kla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-bases study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.
 28. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320: 479-82.
 29. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
 30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Jave T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289-95.
 31. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
 32. Faccenda JF, Mackay TW, Bonn NA, Douglas NJ. Randomised placebo-controlled trial of CPAP on blood pressure in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-8.
 33. Peppereil JCT, Ramdassingh Dow S, Crosswhite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic CPAP o obstructive sleep apnea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-10.
 34. Dimsdale JE, Loredo JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea hypopnea syndrome: effect in "non-dippers". *Sleep* 1996; 10: 378-81.
 35. Barbé F, Mayoralas LR, Curán J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015-23.
 36. Lofaso F, Goldenberg F, d'Ortho MP, Coste A, Harf A. Arterial blood pressure response to transient arousals from NREM sleep in nonapneic snores with sleep fragmentation. *Chest* 1998; 113: 985-91.
 37. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-4.
 38. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-4.
 39. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97: 27-32.
 40. Shahar E, Withney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FG, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease cross-sectional results of the Sleep Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
 41. Ancoli-Israel S, Kripke K, Klauber M, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1996; 19: 277-82.
 42. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Purseley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988; 78: 544-7.
 43. Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented senior. *Sleep* 1995; 18: 433-8.
 44. Lindberg E, Christer J, Svardsudd K, Gislason T, Jerker H, Boman G. Increase mortality among sleepy snorers: a prospective population base study. *Thorax* 1998; 53: 631-7.
 45. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996; 47: 1167-73.
 46. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-7.
 47. Good DC, Henkile JQ, GellerK, Welsh J, Verhulst S. Sleep disordered breathing and poor

- functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27: 252-9.
48. Bassetti C, Aldrich M. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases. Final report on 128 patient. *Sleep* 1999; 22: 217-23.
 49. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles D, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-80.
 50. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles D, Montserrat JM, Quintó L, et al. Influencia de los trastornos respiratorios del sueño sobre la supervivencia de pacientes con primer episodio de ictus o accidente isquémico transitorio. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 8-10.
 51. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039-42.
 52. Findley LJ, Fabrizio MJ, Knigh H, Norcross BB, Lafor AJ, Suratt PM. Driving simulator performance in patients and sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 529-30.
 53. Aldrich MS. Automobile accidents in patients with sleep disorder. *Sleep* 1989; 12: 487-94.
 54. Wu H, Frisca YG. Self-reported automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Neurology* 1996; 46: 1254-7.
 55. Barbé F, Pericas J, Muñoz A, Findley L, Anto JM, Agustí AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 18-22.
 56. Terán Santos J, Jiménez Gómez A, Cordero Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-51.
 57. Young TB, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-bases sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20: 608-13.
 58. Masa JF, Rubio M, Findley L. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1407-12.
 59. Engleman HM, Asgar-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy. *Chest* 1996; 109: 1470-6.
 60. Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, Von Wichert P. Risk of traffic accidents in patients in sleep disordered breathing: reduction with CPAP nasal. *Eur Respir J* 1996; 9: 2606-11.
 61. George C. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-12.
 62. Findley L, Smith C, Jopper J, Dineen M, Suratt PM. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 857-9.
 63. Findley L. Subjects with sleep apnea report a higher rate of accidents at the work place than controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 350-3.
 64. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth R. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
 65. Peker Y, Hedner J, Kraiczki H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
 66. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-3.

TRATAMIENTO DE LA APNEA DEL SUEÑO: INDICACIONES Y CONTROVERSIAS

M.J. Díaz de Atauri y Rodríguez-Ríos

La aplicación de una presión positiva continúa en la vía aérea superior (CPAP) es el tratamiento de primera línea para controlar el síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). La elevada prevalencia del SAHS ha influido, de forma determinante, en la búsqueda de nuevos métodos terapéuticos que permitan llegar al máximo número de individuos potencialmente tratables. Sin embargo, y como consecuencia del modo de actuar de la CPAP, por un lado, y de la progresión en los conocimientos fisiopatológicos y sobre la historia natural de la enfermedad, por otro, esta modalidad terapéutica es motivo de continuo debate. Así, a la resolución de los síntomas, objetivo de cualquier tratamiento, y al control de las apneas, que se buscaba hace años, ahora se añade la evidencia de que, además, deben resolverse los restantes fenómenos fisiopatológicos, es decir, las hipopneas y los microdespertares relacionados con los esfuerzos respiratorios, por su asociación con diversas complicaciones: hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Además, si el SAHS se asocia a otros procesos puede precisarse otro tipo de soporte respiratorio. Estos aspectos, junto con el elevado coste sanitario derivado de la aplicación de la CPAP, inciden en la selección de la población a tratar y en el modo de cuantificar la presión idónea. La puesta en marcha de nuevas técnicas ha permitido desarrollar equipos que varían automáticamente la presión (APAP) y que mantienen permeable la vía aérea según las diferentes circunstancias que concurren a lo largo de las horas de sueño. Aun-

que estos equipos actúan de acuerdo con diferentes algoritmos y a pesar de que queda por esclarecer el modo exacto en el que ejercen su acción, su aplicación abre un futuro esperanzador, tanto en el tratamiento del SAHS como en el procedimiento para indicar la mejor presión fija que debe prescribirse a cada enfermo.

INTRODUCCIÓN

Las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad para tratar a un paciente con un síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) abarcan desde una serie de medidas generales, encaminadas a impedir el colapso de la vía aérea superior, hasta distintas técnicas quirúrgicas, medicamentos y diferentes dispositivos para estabilizar la vía aérea superior y evitar su colapso⁽¹⁾. Estas medidas se resumen en la tabla 1. La elección del mejor tratamiento en el SAHS es motivo de continuo debate, fundamentalmente por ser ésta una enfermedad relativamente joven en su identificación, con una alta prevalencia⁽²⁻⁶⁾, de la que no se conoce exactamente su historia natural, y por las implicaciones económicas derivadas tanto de sus complicaciones como del coste terapéutico.

En este capítulo se abordan algunos de los aspectos que quizás con más frecuencia plantean dudas a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica habitual, como son: la elección del tratamiento en los pacientes con un SAHS leve o moderado, la indicación en el SAHS del tratamiento con una presión a dos niveles en la vía aérea (BiPAP) y, finalmente, el modo de seleccionar la presión idónea de

los equipos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA EN EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO DE GRAVEDAD LEVE O MODERADA

En la actualidad, la CPAP sigue siendo el tratamiento de elección en los pacientes con un SAHS por su eficacia al estabilizar la vía aérea a nivel faríngeo⁽⁷⁾. Sin embargo, no siempre es fácil prescribir, generalmente para toda vida, un tratamiento que, si bien es eficaz, conlleva una serie de efectos secundarios a veces no bien tolerados por el paciente y que tiene unos costes no despreciables. A la hora de enfocar el tratamiento más adecuado en un SAHS es imprescindible considerar una serie de circunstancias inherentes a su definición, a la gravedad en el momento del diagnóstico, a su cronicidad, a la efectividad del tratamiento y a su impacto sobre el pronóstico de la enfermedad.

Como los conocimientos sobre el SAHS cada vez son mayores, a su definición, que se refiere tanto a conceptos fisiopatológicos como a las consecuencias inmediatas y tardías de la enfermedad⁽⁸⁾, se han ido incorporando nuevos parámetros, que deben tenerse en cuenta a la hora de indicar la mejor opción terapéutica. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) definió el SAHS como un cuadro caracterizado por somnolencia y trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a una alteración anatomofuncional de la vía aérea superior, que conduce a episodios repetidos de obstrucción de la misma durante el sueño, provocando descensos de la saturación de oxígeno (SaO₂) y despertares transitorios, que dan lugar a un sueño no reparador⁽⁹⁾. Si se consideran los aspectos fisiopatológicos, es decir, el colapso de la vía aérea, éste puede ser parcial o completo o, incluso, no llegar a producirse, pero esto a expensas de un incremento del esfuerzo respiratorio, causante de un despertar tran-

sitorio en el electroencefalograma (*arousal*). De manera que las apneas, las hipopneas y los *arousals* relacionados con los esfuerzos respiratorios (RERA) deben ser incluidos a la hora de cuantificar el índice de apneas e hipopneas por hora de sueño (IAH)⁽¹⁰⁾. Por tanto, cabe preguntarse: a) ¿qué debe tratarse el IAH, los síntomas o ambos?; y b) ¿cuándo debe tratarse, es decir, dependiendo de su gravedad o para prevenir la morbi-mortalidad asociada a la enfermedad?.

Las diferentes sociedades científicas y organizaciones oficiales periódicamente elaboran documentos de consenso, en un intento de unificar los criterios de indicación del tratamiento del SAHS, fundamentalmente en lo que se refiere a la aplicación de la CPAP^(11,12). Así, de acuerdo con las recomendaciones de la SEPAR⁽⁹⁾, los pacientes se evalúan por el IAH y por los síntomas secundarios a los trastornos respiratorios. Siempre debe instaurarse una serie de medidas de índole general (Tabla 1). Para la toma de decisiones del inicio del tratamiento con una CPAP se establece, como punto de corte, un IAH de 30 y la presencia de síntomas importantes o de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular relevante o de enfermedades que cursen con una insuficiencia respiratoria. Se preconiza una actitud individualizada en los casos en los que exista discrepancia entre el IAH y los síntomas. La *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) recomienda la aplicación de criterios de diagnóstico y de gravedad del SAHS, que permiten una mejor toma de decisiones terapéuticas⁽¹⁰⁾. De esta manera, si los síntomas compatibles con un SAHS son graves, el paciente debe tratarse con una CPAP, sin que sea necesario un IAH elevado.

La mayor dificultad radica, evidentemente, en la indicación del tratamiento con CPAP en los enfermos con un IAH entre 5 y 30. Según la propuesta del informe de consenso de Loubé et al.⁽¹²⁾, la prescripción de una CPAP en estos casos debe hacerse en presencia de somnolencia diurna excesiva, trastornos cognitivos, alteraciones del carácter, insomnio o

TABLA 1. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño

<i>Medidas generales</i>	Glosectomía y linguoplastia
Perder peso	Osteotomía mandibular sagital inferior y avance del geniogloso con miotomía y suspensión del hioides
Dormir en decúbito lateral	Osteotomía y avance maxilomandibular
Evitar la ingesta de sustancias depresoras de los músculos faríngeos	
Suprimir el hábito tabáquico	
Conseguir una buena permeabilidad nasal	
Mantener una higiene del sueño adecuada	
<i>Aplicación de una presión positiva en la vía aérea por vía nasal continua (CPAP) o a dos niveles (BIPAP)</i>	
<i>Dispositivos orales</i>	<i>Fármacos</i>
Retenedores de la lengua	Estimulantes respiratorios
Prótesis de avance mandibular	Medroxiprogesterona
Tubo nasofaríngeo	Tiroxina
	Acetazolamida
	Teofilina
	Antagonistas de los opiáceos
	Nicotina
	Psicotropos
	Protriptilina
	Imipramina
	Inhibidores de la recaptación de la serotonina
<i>Neuroestimuladores del nervio hipogloso</i>	Otros fármacos
	Antihipertensivos
<i>Marcapasos auricular cardíaco</i>	Octreótido
	Antagonistas del glutamato
<i>Medidas quirúrgicas</i>	Modafinil
Traqueotomía	
Cirugía nasal	
Adenoamigdalectomía	
Uvulopalatofaringoplastia	<i>Oxigenoterapia</i>

enfermedades cardiovasculares documentadas: hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica o accidentes cerebrovasculares. Redline et al.⁽¹⁵⁾ han estudiado, de forma aleatorizada y controlada, los efectos de la CPAP en pacientes con un SAHS y con un IAH menor o igual a 30, pero sin somnolencia subjetiva patológica. Los parámetros evaluados fueron el humor, la energía/fatiga y el bienestar. Tras un seguimiento que osciló entre 8 y 12 semanas, evidenciaron una mejoría en los enfermos tratados con CPAP, en comparación con los que sólo llevaron a cabo medidas terapéuticas conservadoras. Además, esta mejoría fue más evidente en los individuos hipertensos o diabéticos y en los que no pre-

sentaban sinupatía, y no se relacionó con el IAH ni con la somnolencia basal. Monasterio et al.⁽¹⁴⁾, en un estudio multicéntrico y aleatorio realizado en pacientes con un IAH entre 5 y 30, pero con un índice de apnea (IA) menor de 20, objetivaron una mejoría de los síntomas relacionados con el SAHS, en comparación con los enfermos que sólo se trataron con medidas conservadoras. El cumplimiento fue adecuado, con aceptación del mismo en el 62% de los casos.

Barnes et al.⁽¹⁵⁾, en un estudio ciego, multicéntrico y cruzado placebo-control, de dos meses de duración, realizado en pacientes con un SAHS con un IAH entre 5 y 30, objetivaron una mejoría estadísticamente válida sólo en las

áreas de fluidez verbal (*controlled oral association test* o COWAT) y una tendencia a la mejora en los tests de vigilancia. Otros parámetros, como la somnolencia subjetiva, la calidad del sueño o la tensión arterial, mostraron variaciones similares a las halladas en el grupo control tratado con placebo. Los mencionados autores han sugerido que el efecto placebo encontrado puede ser el responsable de las respuestas parciales al tratamiento con CPAP objetivadas previamente en los pacientes con un SAHS leve o moderado. Engleman⁽¹⁶⁾ ha realizado una revisión sistemática de doce estudios de CPAP comparativos con un placebo como control, de los que ocho se referían a un SAHS con datos polisomnográficos de gravedad y cuatro a la evaluación de la utilidad de la CPAP en pacientes con un SAHS leve. Sólo en dos de los doce trabajos no se encontraron efectos beneficiosos de la CPAP. Tras valorar los diferentes estudios, Engleman⁽¹⁶⁾ concluye que la utilización de la CPAP es más beneficiosa en los pacientes con más síntomas diurnos, especialmente somnolencia, en el momento del diagnóstico y que este tratamiento puede emplearse siempre que la somnolencia no sea leve y con independencia de la gravedad de los hallazgos polisomnográficos.

En mi opinión, hay algunos aspectos que convendría considerar. En primer lugar, el seguimiento y la evaluación de los pacientes en los estudios referidos⁽¹³⁻¹⁵⁾ han sido relativamente cortos (2, 3 y 6 meses). No obstante, si bien es verdad que el abandono del tratamiento con CPAP suele hacerse en los primeros meses^(17,18) y que su grado de utilización en dicho período puede predecir su empleo a largo plazo, también es cierto que el tiempo de adaptación a la CPAP es variable para cada paciente y se prolonga, incluso, hasta un año en algunos casos. Si las distintas actitudes terapéuticas persiguen aliviar los síntomas y la CPAP ha demostrado conseguirlo incluso en los casos con síntomas más leves, debe darse la opción al paciente para que, tras un plazo de prueba, elija entre los varios tratamientos posibles el que prefiere, conside-

rando los beneficios frente a los efectos secundarios de los mismos.

En segundo lugar, si no sólo deben tratarse los síntomas, sino también las consecuencias, actualmente hay suficiente evidencia de la asociación entre los diversos grados de gravedad del SAHS e, incluso, del ronquido simple, como factor de riesgo independiente, con el desarrollo de una hipertensión arterial sistémica⁽¹⁹⁻²³⁾. Además, en los pacientes con un SAHS que no son tratados con una CPAP se ha objetivado la progresión de las complicaciones cardiovasculares y de la hipertensión arterial, sin que aumente el IAH⁽²⁴⁾. También se ha demostrado que el tratamiento con CPAP, comparado con el efecto objetivado tras la utilización de un placebo, disminuye las cifras de tensión arterial de forma significativa, siendo el descenso mayor en los pacientes que padecen un SAHS más grave^(25,26). Todos estos aspectos influyen a la hora de evaluar los costes y en el momento de identificar y tratar a los pacientes con escasos síntomas o que, incluso, están asintomáticos. Dada la evidencia de la asociación entre el SAHS leve y el desarrollo de una hipertensión arterial y la morbilidad cardiovascular, si bien el efecto de tratar individualmente a estos pacientes puede parecer poco importante, considerando que hasta un 20% de los adultos está en estas condiciones, el impacto de controlar la morbilidad atribuida al SAHS puede ser enorme desde el punto de vista de la salud pública⁽²⁷⁾.

Otra consecuencia a valorar es el incremento de los accidentes de tráfico objetivado en los enfermos con un IAH igual o mayor de 10, en los que se ha demostrado un riesgo relativo 6,3 veces superior de tener uno de estos accidentes y que es 6 veces mayor en los pacientes con un IAH mayor de 15^(28,29). Es decir, que también en este aspecto los individuos con un SAHS leve o moderado y moderada somnolencia diurna pueden beneficiarse del tratamiento con una CPAP.

Un aspecto particular a tener en cuenta es el de la sintomatología asociada al género. En las mujeres el SAHS se ha infradiagnosticado, en parte porque la somnolencia, síntoma prin-

cial en el momento de hacer el diagnóstico, no es tan acusada como en los hombres, predominando en las mujeres el cansancio, la fatiga y la falta de energía⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Si sólo se tiene en cuenta la somnolencia, como único síntoma guía para la toma de decisiones terapéuticas, muchas mujeres con un SAHS se quedarían sin tratamiento.

UTILIZACIÓN DE LA PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA A DOS NIVELES (BiPAP) EN EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO

Otro de los aspectos controvertidos en el tratamiento del SAHS es el de la indicación del tratamiento con presión a dos niveles o BiPAP⁽⁵³⁾ por vía nasal. En la mayoría de los pacientes con un SAHS que realizan correctamente el tratamiento con CPAP, además de revertir los síntomas, se controlan todos los aspectos fisiopatológicos, se normaliza el IAH y se recuperan niveles normales para la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y de anhídrido carbónico (PaCO₂), en el caso de que estuvieran alterados en el momento del diagnóstico. Sin embargo, hay pacientes en los que, a pesar de haberse realizado un correcto ajuste de la presión y de ser buenos cumplidores del tratamiento con CPAP, no es posible mantener un adecuado intercambio gaseoso, persistiendo la insuficiencia respiratoria o la hipoxemia en vigilia. Ante esta situación se debe investigar, si no se ha realizado previamente, la posible coexistencia de otras enfermedades, fundamentalmente de un síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO) o de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos procesos, especialmente el SHO, pueden cursar con una hipoventilación durante el sueño, que suele preceder en el tiempo a la objetivación de una hipercapnia en vigilia. En estos pacientes estaría indicado, por esta persistencia de la hipercapnia o de la hipoxemia, un cambio en el soporte respiratorio de una CPAP a una BiPAP⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

Una situación especial, pero cada vez más frecuente en la práctica clínica diaria, es la de la sospecha de un SAHS en pacientes que

ingresan con una insuficiencia respiratoria aguda, generalmente con una hipercapnia muy intensa, en unidades de cuidados intensivos o intermedios. Sería muy conveniente la confirmación del diagnóstico del SAHS de forma precoz en la propia unidad. Hoy día ya es posible al disponerse de equipos simplificados y portátiles⁽⁵⁷⁾. En estos casos, en los que se inicia un tratamiento con soporte respiratorio, generalmente con una BiPAP, cabe la duda de si mantener dicho tratamiento o si, una vez confirmado el diagnóstico del SAHS y superada la fase inicial de gravedad, proseguir el tratamiento con una CPAP. Probablemente cualquiera de las dos actitudes es correcta. La AASM⁽¹⁰⁾ recomienda iniciar el tratamiento con una CPAP en los casos en los que se sospeche la asociación de un SHO al SAHS y una vez confirmado el adecuado control de los episodios obstructivos de la vía aérea superior. Sin embargo, ante la persistencia de una hipercapnia debe realizarse el cambio a una BiPAP. En el estudio de Schafer et al.⁽⁵⁵⁾ se objetivó que los pacientes en los que fracasaba el tratamiento con una CPAP eran más obesos y presentaban una hipoxemia y una hipercapnia mayor, tanto en reposo como con el ejercicio. En estos casos se comprobó que el único factor independiente asociado al fallo inicial del tratamiento con la CPAP era el tiempo pasado con una saturación de la oxihemoglobina inferior al 90%. Cuando el diagnóstico del SAHS se realiza en un paciente con una EPOC moderada o grave ya conocida y que tiene una hipercapnia se sabe que, si además es obeso, va a ser muy difícil el control con una CPAP. En mi opinión, en estas situaciones el inicio del soporte respiratorio con una BiPAP permite un control mayor y más rápido que si se realiza el paso secuencial de una CPAP a una BiPAP.

Una última indicación de la BiPAP en los enfermos con un SAHS se establece en aquellos casos en los que se precisan presiones altas para mantener la vía aérea superior permeable y que no toleran una CPAP (Tabla 2). Sin embargo, se ha visto que la tolerancia y el

TABLA 2. Indicaciones del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea a dos niveles de presión (BiPAP) en el síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS)

SAHS asociado a otros procesos

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Síndrome de hipoventilación-obesidad

Intolerancia a la CPAP por requerirse una presión elevada

Abreviaturas: CPAP presión positiva continua en la vía aérea.

rechazo son similares con independencia del tipo de soporte empleado, continuo o a dos niveles de presión^(38,39). Los equipos de auto-CPAP podrían ser, en el futuro, una nueva arma para mejorar el control de estos pacientes, gracias a la posibilidad de cambiar la presión según las modificaciones que se producen en la vía aérea a lo largo de la noche y en función de diferentes circunstancias, como el consumo de alcohol, la posición durante el sueño, etc.⁽⁴⁰⁾.

MODO DE SELECCIONAR LA PRESIÓN EN EL TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA

La elección de la presión de un equipo de CPAP tiene enorme importancia, ya que el tratamiento debe ser a la vez efectivo y bien tolerado por el paciente. Son varios los aspectos a considerar y que siguen siendo motivo de estudio y discusión. La primera controversia radica en la falta de acuerdo sobre qué es lo que se considera una presión de CPAP efectiva, es decir, qué parámetros deben corregirse con su administración: ¿las apneas, las hipopneas, los ronquidos o los *arousals* relacionados con el esfuerzo respiratorio? Un segundo punto es la aplicación de una presión fija en la vía aérea que, sin embargo, reacciona de una forma dinámica y variable durante la noche ante la influencia de diferentes fac-

tores, como la obstrucción nasal, el consumo de alcohol, la posición corporal, etc. Por último, la población potencialmente subsidiaria de este tratamiento es muy numerosa, según los datos disponibles sobre la prevalencia del SAHS, con lo que los gastos y el tiempo que habría que dedicar para ajustar la presión en estos pacientes es enorme.

Inicialmente y de acuerdo con las recomendaciones de las diferentes normativas⁽⁴¹⁾, la determinación de la presión de CPAP óptima para cada enfermo debe realizarse mediante una polisomnografía convencional. La presencia de los técnicos durante la prueba permite modificar la presión dependiendo de los diferentes estadios del sueño, los cambios posturales o la objetivación en tiempo real de los eventos respiratorios. Esta forma de ajustar la presión precisa de laboratorios de sueño con personal cualificado y consume tiempo y recursos, claramente insuficientes si se considera la elevada prevalencia del SAHS. Por ello y de modo paulatino se ha evolucionado hacia la utilización de procedimientos simplificados, como son los estudios nocturnos partidos (mitad de la noche para el diagnóstico y mitad para el tratamiento)⁽⁴²⁾, los estudios diurnos, las ecuaciones predictivas con diferentes modelos de regresión⁽⁴³⁾, los registros domiciliarios no vigilados⁽⁴⁴⁾, la aplicación de una presión fija estándar^(45,46) y, finalmente, el ajuste automático de la presión por medio de las llamadas CPAP inteligentes⁽⁴⁷⁾.

De los diferentes métodos alternativos a la polisomnografía, sin duda los más atractivos son los actuales generadores automáticos de presión. Estos equipos tienen una serie de ventajas: no precisan vigilancia, pueden utilizarse en el domicilio del paciente durante una o varias noches, permiten estimar la presión mediana y, por tanto, adecuar la prescripción de la presión fija y, además, mediante un *software* apropiado, facilitan información sobre el tiempo de uso real de la CPAP y la presencia de fugas. Adicionalmente, su gran ventaja estaría en su utilización, no como un instrumento de ayuda para fijar la presión, sino con fina-

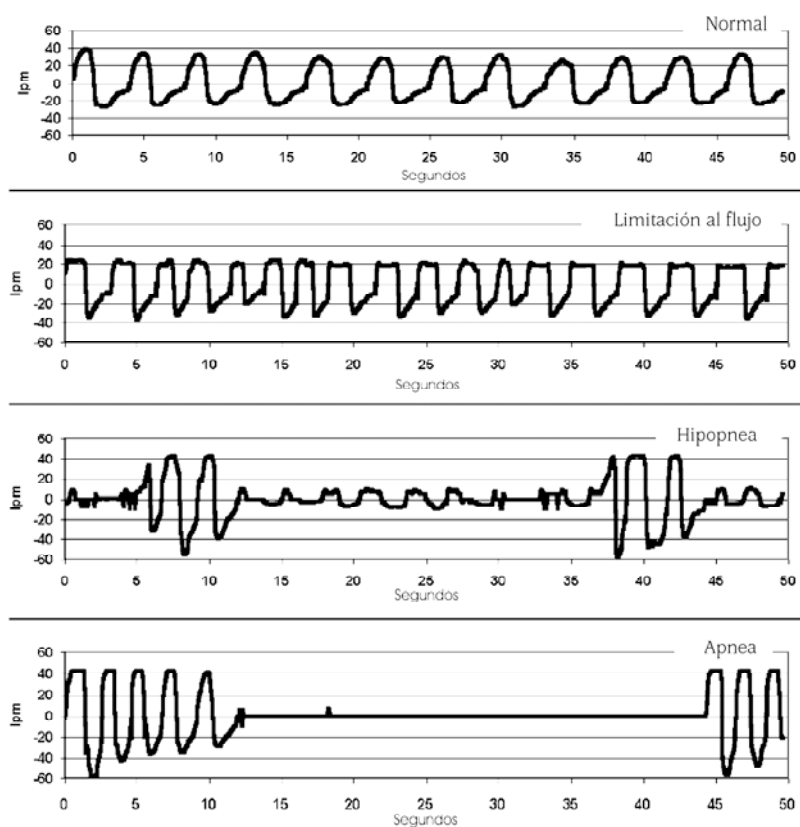


FIGURA 1. Patrones respiratorios normales y patológicos. Modificado de Bliss P, Eiken T, McCoy R. Performance of auto-adjusted CPAP devices in a simulation of varied patient breathing. Am Ass Respir Care Int Cong. San Antonio. Diciembre 2001.

lidad terapéutica, adecuando la presión en cada momento de la noche en el que se produce un cambio en la resistencia de la vía aérea superior. Como desventajas de este tipo de CPAP cabe reseñar varias: a) no existe control sobre las variables neurofisiológicas, por lo que se desconoce su actuación sobre la arquitectura del sueño; b) la falta de vigilancia impide conocer o corregir posibles artefactos de colocación, fugas, interferencias, etc.; y c) un gran inconveniente es el precio actual de estos equipos, en comparación con el de los convencionales y sistemáticamente usados hasta el momento por los sistemas de salud pública.

Existen diferentes modelos de CPAP automáticas comercializados en la actualidad, que

miden diferentes parámetros: ronquidos, apneas, hipopneas, limitación al flujo aéreo, impedancia, etc., aplicando también diferentes algoritmos (Fig. 1)⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. La mayoría de los equipos inician el funcionamiento con una presión basal baja, que van incrementando según sea necesario. Como sólo cuando es preciso se alcanzan presiones elevadas, la aceptación por parte de los pacientes teóricamente es mayor. El funcionamiento de los diferentes generadores de CPAP varía tanto en condiciones simuladas como en la realidad. En las figuras 2 y 3 se representan gráficamente los patrones respiratorios simulados y las diferencias obtenidas para cinco equipos de CPAP automática diferentes analizados en el laboratorio.

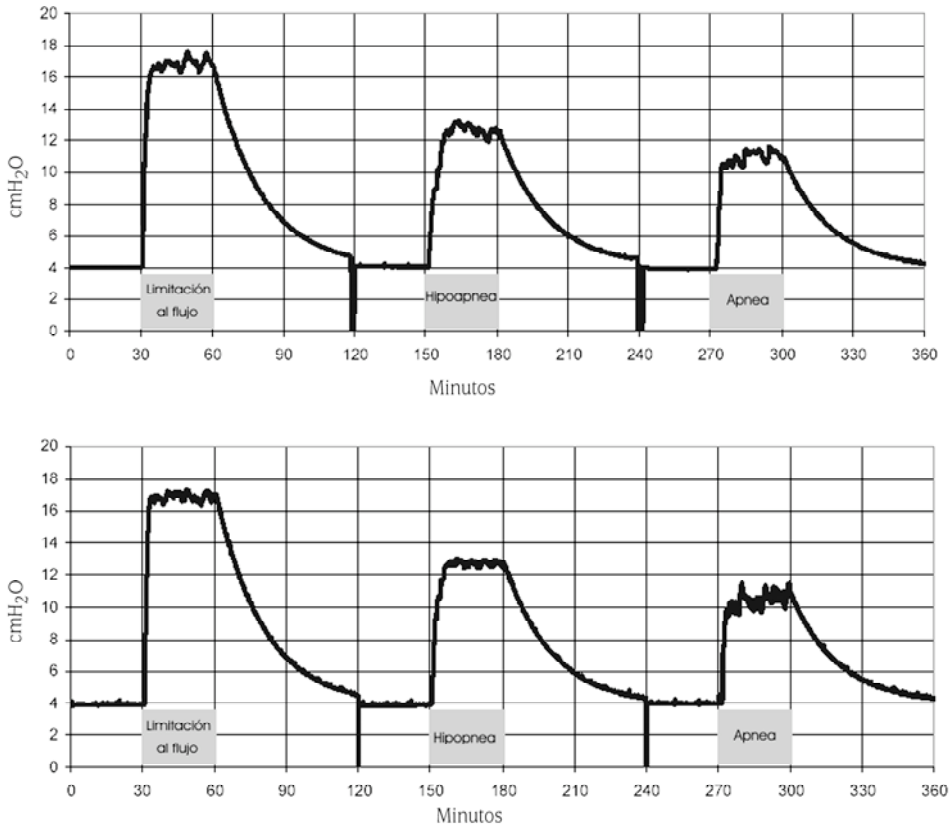


FIGURA 2. Respuesta de diferentes equipos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) automáticos a la limitación al flujo aéreo, a la hipopnea y a la apnea en condiciones simuladas. Modificado de Bliss P, Eiken T, McCoy R. Performance of auto-adjusted CPAP devices in a simulation of varied patient breathing. Am Ass Respir Care Int Cong. San Antonio. Diciembre 2001.

La AASM recientemente ha publicado una serie de recomendaciones para el uso de las CPAP automáticas (Tabla 3) y para su utilización con diferentes grados de evidencia como estándares, guías y opciones, dependiendo de los diferentes equipos evaluados^(51,52). De acuerdo con la exhaustiva revisión de la bibliografía disponible a este respecto, se necesitaría más información sobre la efectividad de las diferentes técnicas empleadas. En esta línea, Montserrat et al.^(53,54) han propuesto la aplicación de un protocolo para evaluar las CPAP automáticas, con la finalidad de verificar su modo de actuación y su eficacia.

Otro aspecto a considerar es la cuantificación de la mejoría. La AASM ha establecido que el IAH debe reducirse por debajo de 10 para documentar la eficacia del tratamiento de la somnolencia. Sin embargo, hay pacientes que perciben esa mejoría sólo cuando alcanzan un IAH menor de 5. Tampoco está demostrado que con las CPAP automáticas realmente se mejore la aceptación y la adherencia al tratamiento, en comparación con lo que se observa con los equipos convencionales de CPAP. Sin embargo, sí que podrían beneficiarse los enfermos con apneas relacionadas con la posición o con las fases

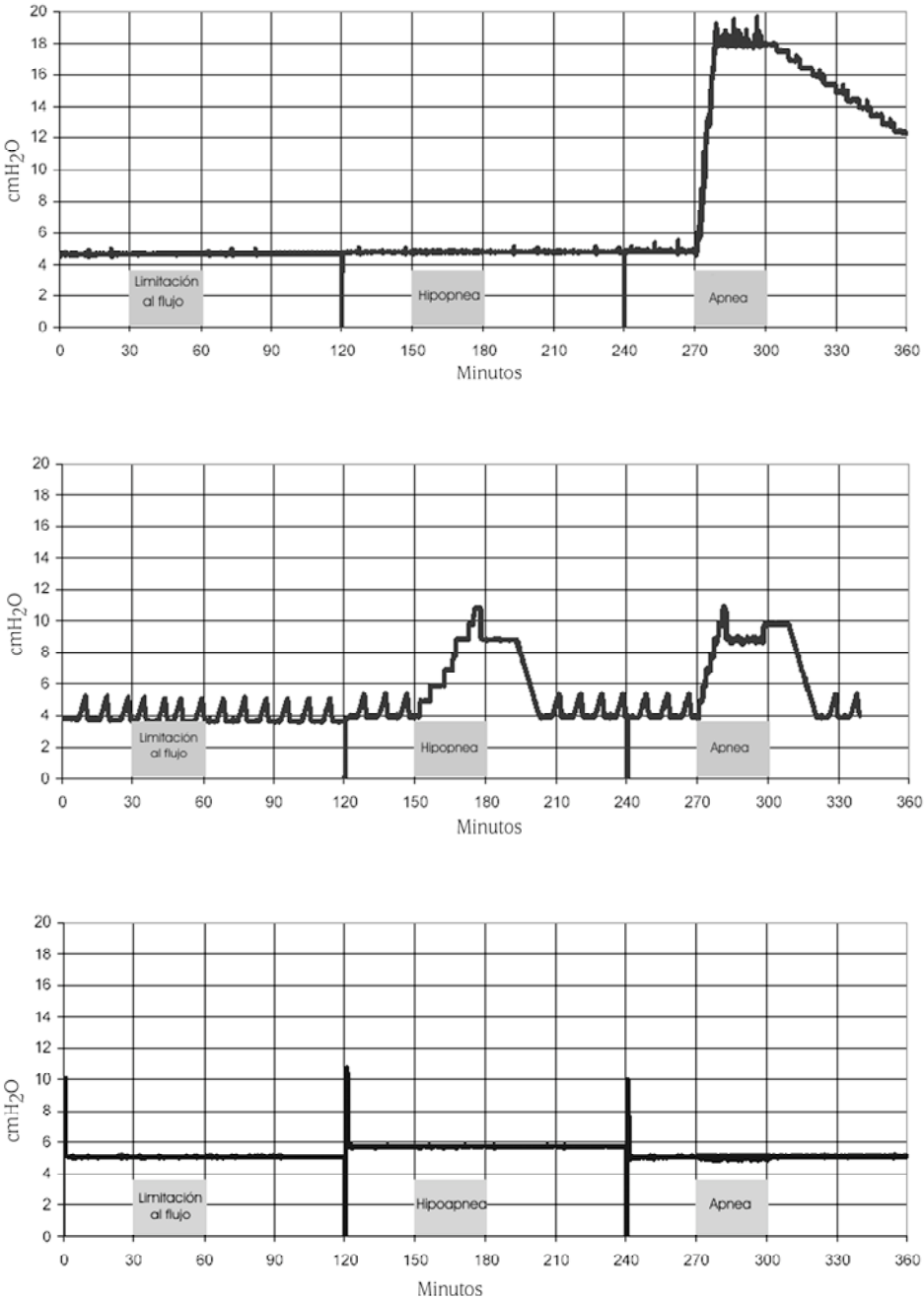


FIGURA 3. Respuesta de diferentes equipos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) automáticos a la limitación al flujo aéreo, a la hipopnea y a la apnea en condiciones simuladas. Modificado de Bliss P, Eiken T, McCoy R. Performance of auto-adjusted CPAP devices in a simulation of varied patient breathing. Am Ass Respir Care Int Cong. San Antonio. Diciembre 2001.

TABLA 3. Recomendaciones para el uso de equipos automáticos de presión positiva en la vía aérea (APAP) en el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS)

El diagnóstico del SAHS debe establecerse por un método aceptable

Ni el ajuste de la presión ni el tratamiento se recomienda en los pacientes que padezcan:

Insuficiencia cardíaca congestiva

Enfermedades pulmonares significativas (por ejemplo, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

Hipoxemia diurna o insuficiencia respiratoria de cualquier causa

Desaturación nocturna grave no debida a un SAHS (por ejemplo, un síndrome de hipoventilación-obesidad)

Además, en los pacientes no roncadores no se emplearán equipos de APAP que utilicen en sus algoritmos vibración o sonidos

Los equipos de APAP no se recomiendan para realizar estudios partidos

Ciertos equipos de APAP pueden utilizarse para el ajuste vigilado de la presión mediante una polisomnografía y para establecer la presión fija de CPAP en los pacientes con un SAHS

Cuando se ha comprobado mediante una polisomnografía que se ha corregido la presión mediante una CPAP o una APAP, algunos equipos de APAP pueden utilizarse en los pacientes con una SAHS para el autoajuste no vigilado de la presión

En la actualidad no se ha establecido el uso no vigilado de la APAP para determinar la presión fija o el ajuste de un tratamiento tras el diagnóstico inicial de un SAHS

Los pacientes que han iniciado un tratamiento con una presión de CPAP fija, en atención a las determinaciones obtenidas por un equipo de APAP o que siguen tratamiento con una APAP, deben ser controlados para determinar la efectividad y la seguridad de dicho tratamiento

En el caso de que no se resuelvan los síntomas o que la presión no pareciera eficaz por otros motivos debe reevaluarse o, incluso, realizarse un ajuste convencional vigilado de la presión

Abreviaturas: CPAP presión continua en la vía aérea.

de sueño con movimientos oculares rápidos (REM) y quizás en aquellos otros con mayor variabilidad en la vía aérea⁶⁵. En conclusión, aunque tradicionalmente se ha invocado la necesidad de realizar el ajuste de la presión por medio de una polisomnografía convencional, la elevada prevalencia del SAHS y la aplicación de nuevas técnicas han abierto un camino que permitirá, sin duda, tratar a un mayor número de pacientes con un menor

coste y, probablemente, con una mejor tolerancia y una mayor aceptación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbé F, Montserrat JM, Monasterio C, Mayos M, Díaz de Atauri MJ, Coloma R. Tratamiento del SAHS. Cuándo y cómo tratar. Arch Bronconeumol 2002; 38(Suppl 3): 28-33.
2. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fel R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing

- thing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-95.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatnio J, Weber S, Bodr S, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-6.
 4. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Lin HM, Have TT, Rein J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
 5. Marín JM, Gascón JM, Carrizo S, Gispert JA. Prevalence of sleep apnea in the Spanish adult population. *Intern J Epidemiol* 1977; 26: 381-6.
 6. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Álvarez JM, Golpe A, Rodríguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50 to 70 year old individuals. A survey. *Respiration* 1999; 66: 317-22.
 7. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Isasa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-5.
 8. Stradling JR. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. En: Stradling JR, ed. *Handbook of sleep-related breathing disorders*. Oxford: University Press. 1995. p. 23-57.
 9. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 204-6.
 10. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
 11. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1738-45.
 12. Loubé DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest* 1999; 115: 863-6.
 13. Redline S, Adams N, Strauss MR, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 858-65.
 14. Monasterio C, Vidal S, Durán J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 939-43.
 15. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykytyn IJ, Kay A, et al. A randomised controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 773-80.
 16. Engleman HM. When does "mild" obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome merit continuous positive airway pressure treatment? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 743-5.
 17. Popescu G, Latham M, Allgar V, Elliott MW. Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use. *Thorax* 2001; 56: 727-33.
 18. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1124-9.
 19. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, Zulley J, Smirne S. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)? *J Psychosom Res* 2000; 48: 593-601.
 20. Hoffstein V, Mateika J. Evening-to-morning blood pressure variations in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 379-84.
 21. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
 22. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289-95.
 23. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopneas and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
 24. Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2002; 96: 337-43.
 25. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320: 479-82.

26. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crossthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressures after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2001; 359: 204-10.
27. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
28. Terán Santos J, Jiménez Gómez A, Cordero Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-51.
29. Masa JF, Rubio M, Findley L. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1407-12.
30. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 372-9.
31. Walker RP, Durazo-Arvizu R, Wachter B, Gopalsami C. Preoperative differences between male and female patients with sleep apnea. *Laryngoscope* 2001; 111: 1501-5.
32. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: clinical features. *Sleep* 2002; 25: 412-9.
33. Sanders MR, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airways pressures via nasal mask: physiological and clinical implications. *Chest* 1990; 98: 317-24.
34. Laursen SB, Dreijer B, Hemmingsen C, Jacobsen E. Bi-level positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *Respiration* 1998; 65: 114-9.
35. Schafer H, Ewig S, Hasper E, Luderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med* 1998; 92: 208-15.
36. Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F, et al. Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respir Med* 1998; 92: 820-7.
37. Resta O, Guido P, Foschino Barbano MP, Picca V, Talamo S, et al. Sleep-related breathing disorders in acute respiratory failure assisted by non-invasive ventilatory treatment: utility of portable polysomnographic system. *Respir Med* 2000; 94: 128-34.
38. Reeves-Hoch MK, Hudgel DW, Meck R, Witeman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 443-9.
39. Anstead M, Phillips B, Buck K. Tolerance and intolerance to continuous positive airway pressure. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 351-4.
40. O'Brien J. Is it time for more than one constant positive airway pressure? *Sleep Breathing* 2002; 6: 203-4.
41. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1738-45.
42. Sanders MH, Black J, Costantino JP, Kern N, Studnicki K, Coates J. Diagnosis of sleep-disordered breathing by half-night polysomnography. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1256-61.
43. Miljeteig H, Hoffstein V. Determinants of continuous positive airway pressure level for treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1526-30.
44. Waldhorn RE, Wood K. Attended home titration of nasal continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 104: 1707-10.
45. Díaz de Aauri MJ, Hidalgo R, Alba P, Pérez V, Río MT, Nieto MA, et al. Fixed CPAP pressure in the treatment of obstructive sleep apnoea. A case series. *Eur Respir J* 1999; 14(Suppl. 30): 162S (Abs).
46. Díaz de Aauri MJ, Río MT, Hidalgo R, Pozo F, López Encuentra A, Martín Escribano P. Aplicación de presión de CPAP fija o con ajuste automático. Estudio aleatorizado. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (Suppl 2): 16-7.
47. Berthon-Jones M. Feasibility of a self-setting CPAP machine. *Sleep* 1993; 16: S120-S125.
48. Loube DI. Technologic advances in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999; 116: 1426-33.
49. Berthon-Jones M, Lawrence S, Sullivan CE, Grunstein R. Nasal continuous positive airway pressure treatment: current realities and future. *Sleep* 1996; 19: S131-5.

50. Teschler H, Berthon-Jones M. Intelligent CPAP systems, clinical experience. *Thorax* 1998; 53: S49-S54.
51. Littner M, Hirshkowitz M, Dávila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson T, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2002; 25: 143-7.
52. Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2002; 25: 148-73.
53. Montserrat JM, Farré R, Navajas D. Automatic continuous positive airway pressure devices for the treatment of sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Med* 2001; 2: 95-8.
54. Molina M, Hernández L, Durán J, Farré R, Rubio R, Navajas D, et al. Protocolo para evaluar una CPAP automática. Valoración de la utilidad del autotset-T para determinar la presión de CPAP óptima en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 118-25.
55. Levy P, Pepin JL. Autoadjusting continuous positive airway pressure. What can we expect? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1295-6.

EL SUEÑO Y LA RESPIRACIÓN EN LAS EDADES EXTREMAS: LO NORMAL Y LO ANORMAL

J. Durán Cantolla, R. Rubio Aramendi

El estudio de las alteraciones del sueño y, especialmente, de los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) ha permitido avanzar en el conocimiento fisiopatológico de múltiples enfermedades que pueden modificarse por el sueño. Los mecanismos que regulan el sueño y la respiración sufren profundos cambios a lo largo del primer año de vida. Los TRS ocurren en el 1 a 3% de la población infantil. Sin embargo, los niños diagnosticados de estos trastornos en España apenas suponen el 5 a 10% del total. La adolescencia es una época vulnerable en la que se condicionan muchas de las conductas de la vida adulta. La prevalencia de los TRS en los adolescentes viene a ser la mitad que la de los adultos. Aunque no se conoce bien la historia natural de los TRS en los niños y en los adolescentes, se ha postulado que pueden ser parte del mismo proceso y que la presencia de un TRS no diagnosticado y tratado en estos períodos podría condicionar un TRS grave en la vida adulta.

Los ancianos están sujetos a modificaciones fisiológicas de su sueño que a veces son erróneamente interpretadas como patológicas. Además, en estas personas se sobreañaden los problemas médicos asociados al envejecimiento y al consumo de fármacos, que pueden afectar a la calidad y a la cantidad del sueño. La prevalencia de los TRS es muy elevada en los ancianos. En el momento actual no está resuelto si un TRS visto en un anciano debe tratarse de igual forma que en las edades medias de la vida. Algunos estudios sugieren que las complicaciones son menores y que el enfoque terapéutico podría ser distinto.

INTRODUCCIÓN

Durante décadas, los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) y las alteraciones del sueño han suscitado un escaso interés en la comunidad médica, que los ha considerado como trastornos anecdóticos que apenas recibían atención minoritaria en libros y revistas. Este fenómeno ha sido consecuencia de una concepción homeostática de la medicina, que consideraba que el estado de salud o enfermedad permanecía más o menos estable a lo largo de las 24 horas del día. Esto ha condicionado que la enseñanza de los trastornos del sueño haya sido prácticamente inexistente en nuestro período de formación como médicos. Sin embargo, la medicina tiende a ser cronobiología y el estado de salud y la enfermedad pueden variar a lo largo del día y, especialmente, durante el sueño. El progresivo conocimiento de los TRS ha contribuido decisivamente a cambiar nuestra mentalidad sobre el sueño y sus alteraciones, al describirse enfermedades cuya fisiopatología se produce durante el sueño, pero cuyas consecuencias clínicas pueden observarse durante la vigilia.

El estudio de los TRS en las edades extremas (niños, adolescentes y ancianos) ha repetido los mismos errores, agravados si cabe por las especiales características de estos grupos de población. Así, en general, los niños con TRS presentan un buen estado de salud en la vigilia y los pediatras no suelen reconocer en ellos los esfuerzos, a veces sobrecogedores, que estos niños deben realizar durante su sueño para poder respirar. Por otra parte, el diagnóstico, aunque no es más difícil que en el

adulto, sí es más complejo y requiere un personal especialmente entrenado, por lo que muchas unidades de sueño sólo estudian adultos. Todo ello ha favorecido que el nivel de infradiagnóstico de los TRS en la edad pediátrica resulte escandaloso en muchos países europeos. De forma complementaria, apenas hay trabajos sobre los TRS en los adolescentes, sobre los que pesa un gran desconocimiento. Finalmente, los TRS en los ancianos plantean la paradoja de hasta qué punto representan un problema real o son un proceso fisiológico propio del envejecimiento, o ambas cosas y que, por tanto, no sería igual de necesario su tratamiento, como lo es en las edades medias de la vida. En este capítulo se analiza el sueño, la respiración y las enfermedades relacionadas con ambos procesos en estos tres grupos de edad y se compara con lo que sucede en las edades medias.

LA EDAD PEDIÁTRICA

El sueño en los niños

Los niños recorren un camino mayor, en términos fisiológicos, los primeros meses después del nacimiento que en toda su vida adulta. Del mismo modo, la evolución de sus patrones de sueño sufre enormes cambios en períodos muy cortos de tiempo. En los recién nacidos, y hasta los tres meses, el sueño se clasifica en sueño tranquilo (equivalente al sueño NoREM o sin movimientos oculares rápidos) y sueño activo (equivalente al sueño REM o con movimientos oculares rápidos). Además, hay una proporción decreciente de sueño indeterminado de difícil clasificación^(1,2). La proporción de sueño REM, inicialmente superior a la del sueño NoREM, va reduciéndose de forma progresiva en los meses subsiguientes (Fig. 1a)^(2,3), de forma que en el recién nacido puede constituir más del 50 % del sueño, mientras que en un adulto está en torno al 20 %. Los husos o *spindles*, que tienen un origen talámico y funcionan a modo de marcapasos del sueño, aparecen a las seis semanas y son más prominentes a los cuatro a seis meses. Asi-

mismo, los complejos K siempre están presentes a partir de los seis meses y es a partir de esa edad cuando el sueño NoREM puede empezar a subclasificarse en estadios, aunque con un predominio de los estadios de sueño más profundos.

Un recién nacido normal duerme, por término medio, unas 16 a 18 horas diarias, tiempo que se reduce a unas 14 a 15 horas a las 16 semanas de vida y a unas 12 o 13 horas hacia el año de edad. Aunque el sueño se distribuye a lo largo del día y de la noche, se concentra más en las horas nocturnas prácticamente desde el nacimiento. Los niños tienen, durante los primeros meses de vida, un ritmo de sueño-vigilia ultradiano, con períodos alternantes de unas 4 horas, que se van dilatando conforme el niño crece. Por otra parte, la duración de los ciclos de sueño NoREM-REM también se modifica, variando desde los 50 minutos en la infancia a los 90 minutos de los adolescentes y los adultos. Se cree que el reloj circadiano funciona desde el nacimiento, pero que está claramente ligado a los ritmos de sueño-vigilia a las 6 a 8 semanas. Así, el ritmo ultradiano va dando paso a la consolidación del sueño en el período nocturno, conservándose todavía las siestas durante el día en número de tres entre los 3 y 6 meses, reduciéndose a dos entre los 6 y 12 meses y quedando en una a partir del año de edad. Finalmente, estas siestas pueden desaparecer gradualmente a partir de los tres años y son del todo inusuales a partir de los siete años.

Un aspecto muy importante son los despertares transitorios o *arousals* y sus mecanismos de regulación. Actualmente se considera que los *arousals* constituyen un mecanismo de defensa y que juegan un papel importante en la protección de potenciales daños respiratorios durante el sueño. Así, el *arousal* en el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) se asocia a un aumento del tono muscular en la vía aérea superior (VAS), lo que permite establecer de nuevo la permeabilidad al paso del aire y reinstaurar la respiración⁽⁴⁾. Se ha sugerido que la ausen-

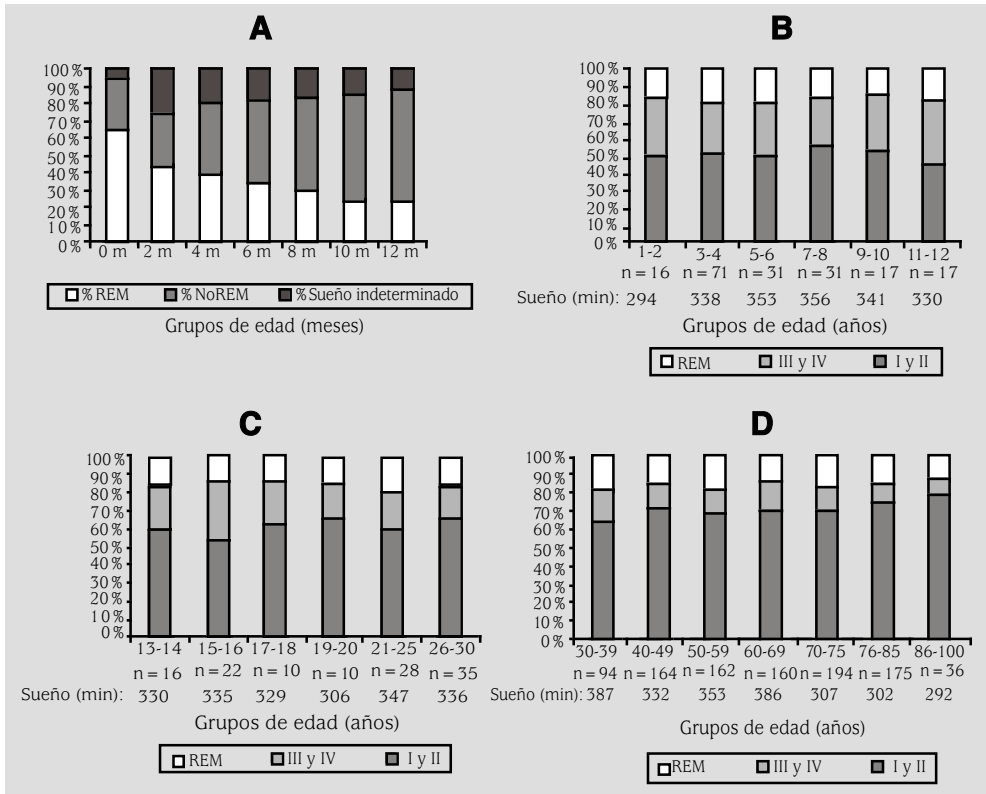


FIGURA 1. Distribución del tiempo de sueño de las fases que se asocian con movimientos oculares rápidos (REM) y las fases que no se asocian con ellos (NoREM) por grupos de edad. 1A). Parámetros de normalidad en los niños de 0 a 12 meses de edad. Adaptado de Louis et al⁽²⁾ y de Hopenbrouwers et al⁽⁹⁾. 1B). Distribución del sueño en 183 niños de 1 a 12 años de edad vistos en la unidad de sueño del Servicio de Neumología del Hospital Txagorritxu (Vitoria). Se han excluido todos los niños portadores de trastornos respiratorios del sueño o de enfermedades neurológicas. 1C). Parámetros de sueño en 121 jóvenes de 13 a 30 años de edad vistos en la unidad de sueño del Servicio de Neumología del Hospital Txagorritxu (Vitoria). Se han excluido todos los niños portadores de trastornos respiratorios del sueño o de enfermedades neurológicas. 1D). Distribución del sueño en 985 individuos de la población general de ambos sexos, de edades comprendidas entre 30 y 100 años, estudiados en la unidad de sueño del Servicio de Neumología del Hospital Txagorritxu (Vitoria). Se han excluido todos los individuos portadores de trastornos respiratorios del sueño o de enfermedades neurológicas.

cia de este mecanismo o su malfuncionamiento en respuesta a la hipoxia o a la hipercapnia podría favorecer la aparición del síndrome de muerte súbita del lactante⁽⁵⁾. Por tanto, el *arousal* es un importante mecanismo de defensa, que protege de potenciales daños durante el sueño. Sin embargo, los mecanismos de producción de los *arousals*, especialmente ante estímulos respiratorios, se conocen pobremente⁽⁶⁾.

Las bases neuroanatómicas de la respuesta a los *arousals* se encuentran en el hipotálamo, el subtálamo, los lóbulos frontales y el sistema reticular ascendente. Este sistema recibe estímulos viscerales y somáticos y de otros sistemas sensoriales y los transmite a los lóbulos frontales, lo que resulta en una activación cortical⁽⁶⁾. En 1992, la *American Sleep Disorders Association* o ASDA creó un consenso para la definición de los *arousals* en los adultos⁽⁷⁾.

Por el contrario, hasta la fecha no hay un consenso en la definición de los *arousals* en los niños, aunque es posible que los criterios de la ASDA puedan aplicarse a todas las edades⁽⁶⁾. Otro aspecto relevante es el del desconocimiento del número de *arousals* que deben producirse para que se consideren como anormales en la población infantil.

McNamara et al.⁽⁸⁾ observaron que los *arousals* espontáneos ocurren cada 3 a 6 minutos en los lactantes y cada 6 a 10 minutos en los niños, lo que sugiere que los niños tienen tendencia a una mayor fragmentación de sueño que los lactantes y que, como es conocido, la tendencia a la aparición de *arousals* espontáneos se incrementa con la edad. Asimismo, los *arousals* también surgen como respuesta a estímulos auditivos durante el sueño. Sin embargo, la respuesta a estos estímulos es mucho menor en los niños más pequeños, aunque va aumentando con la edad, de forma que los adultos responden con más facilidad que los niños, si bien hay mucha variabilidad⁽⁶⁾. Los *arousals* también aparecen ante estímulos respiratorios como la hipoxia, la hipercapnia o la oclusión de la VAS⁽⁶⁾. No obstante, la hipoxia es un estímulo muy pobre para producir *arousals*, especialmente en los niños menores de seis meses y, aún más, en los prematuros. Además, la respuesta es menor durante el sueño REM que durante el sueño NoREM. Sin embargo, la hipercapnia es un poderoso estímulo para producir *arousals* en los lactantes, los niños y los adultos, especialmente en el sueño NoREM.

La respiración en los niños

Sólo recientemente se están conociendo los mecanismos implicados en el control de la respiración durante el sueño en los niños y sus diferencias con los de los adultos. La frecuencia respiratoria es alta en el neonato y puede oscilar entre 35 y 65 respiraciones por minuto⁽⁹⁾, reduciéndose de manera muy marcada a lo largo del primer año, y continuando su disminución, de forma progresiva, hasta alcanzar una frecuencia similar a la

del adulto. Este patrón sigue en paralelo la relación del peso con la frecuencia respiratoria, relación que está presente en todos los mamíferos. Así, la frecuencia respiratoria disminuye exponencialmente conforme aumenta el peso. En general, esta frecuencia es mayor en el sueño REM que en el NoREM en los recién nacidos y los lactantes. En los niños mayores la frecuencia respiratoria alcanza su nivel más bajo en la fase II del sueño NoREM y durante la segunda parte de la noche⁽⁹⁾. En los adolescentes, por el contrario, dicha frecuencia es mayor y variable durante el sueño REM y menor durante las fases III y IV del sueño NoREM. Estas diferencias son más evidentes en los lactantes y mucho menos importantes en los niños mayores y en los adolescentes.

En general, la ventilación desciende durante el sueño, en comparación con la vigilia, en los niños, los adolescentes y los adultos. Durante el sueño NoREM la ventilación se controla por factores metabólicos. La respiración es regular, pero el volumen corriente y la frecuencia respiratoria son menores que en la vigilia, lo que resulta en una reducción del volumen minuto. Esta reducción, en combinación con la posición en supino y la caída del tono de los músculos intercostales, disminuye la capacidad residual funcional (FRC). Además, la disminución del volumen pulmonar y el descenso del tono de los músculos de la VAS producen un marcado aumento de la resistencia de dicha vía.

Durante el sueño REM la respiración es irregular. Tanto la frecuencia respiratoria como el volumen corriente varían y son habituales las apneas centrales. Además, la inhibición de la actividad tónica de los músculos intercostales durante el sueño REM ocasiona una aún mayor reducción de la FRC que la que se observa en el sueño NoREM. De forma complementaria, se produce una hipotonía en los músculos de las vías respiratorias altas, sin cambios en la contractilidad diafragmática, lo que favorece la aparición de apneas obstructivas. Finalmente, la respuesta ventilatoria a

la hipoxia y a la hipercapnia disminuye durante el sueño. Así, en el sueño normal los niños experimentan un incremento plasmático del anhídrido carbónico (CO_2) y una reducción de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2). Estos efectos, que constituyen fenómenos normales en el sueño de un niño, están aún mucho más exagerados en los niños que tienen una enfermedad respiratoria o de la VAS.

En 1972, Rigatto y Bradly describieron, por primera vez, la respiración periódica durante el sueño asociada al sueño REM en los niños prematuros⁽¹⁰⁾. El sueño REM es un sueño ontogenicamente primitivo y relacionado con la inmadurez de la formación reticular. Cuanto más prematuro es un niño más sueño REM muestra y más probabilidad tiene de que aparezca una respiración periódica. El neonato y, en particular, el niño prematuro respiran irregularmente, con una gran variabilidad de respiración a respiración, con períodos intercalados con respiración periódica y apneas. La respiración periódica, alternando con una respiración normal y con períodos de apneas de 5 a 10 segundos, es común en los prematuros y se ve tanto en el niño despierto como en el sueño tranquilo, aunque es mucho más frecuente en el sueño REM⁽¹¹⁾. La causa de la respiración periódica no se conoce bien, pero muchos investigadores creen que depende de la concentración sanguínea de los gases respiratorios⁽¹²⁾. En general, la ventilación minuto aumenta en el sueño REM, lo que se debe, fundamentalmente, a un ascenso de la frecuencia respiratoria, ya que es mínima la modificación del volumen corriente⁽¹¹⁾.

Se ha demostrado que la inhalación de CO_2 incrementa la ventilación durante el sueño activo y el sueño tranquilo en los recién nacidos, si bien la respuesta es menor en el sueño activo⁽¹²⁾. Por otra parte, la inhalación de oxígeno (O_2) a baja concentración aumenta inmediatamente el volumen minuto, lo que se sigue de una reducción posterior a los 5 minutos⁽¹¹⁾. Este fenómeno se produce tanto en vigilia como durante el sueño tranquilo y el sueño activo, aunque es más sostenido en el sueño

tranquilo, lo que refleja el mayor control autonómico y la mayor respuesta a los estímulos químicos que se produce en esa fase del sueño⁽¹²⁾. El incremento inicial en el volumen minuto traduce una estimulación de los quimiorreceptores periféricos y se asocia a un aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente. La respuesta tardía está mediada por una reducción en la frecuencia respiratoria⁽¹⁰⁾. Por otra parte, la administración de O_2 a altas concentraciones origina un descenso inmediato en la ventilación, que se sigue de una hiperventilación posterior. Esta sucesión de fenómenos es similar en vigilia, en el sueño tranquilo y en el sueño activo, lo que sugiere que los quimiorreceptores periféricos tienen una respuesta independiente de las fases del sueño en los niños⁽¹¹⁾. La reducción inmediata en la ventilación que se observa tras la administración de O_2 al 100% se produce por un descenso de la frecuencia respiratoria, lo que favorece la aparición de apneas, y por una disminución del volumen corriente. Por último, el incremento tardío de la ventilación se relaciona con una vasoconstricción cerebral, aunque no puede descartarse un efecto debido a cambios mecánicos originados en las vías aéreas.

Por tanto, puede decirse que el sueño se comporta como un importante modulador de la respiración, que es especialmente relevante en el neonato y en los niños más pequeños. Aunque muchos de estos cambios son fisiológicos, en presencia de situaciones especiales, como los TRS, pueden representar la diferencia entre vivir y morir, sobre todo si la respuesta en la producción de los *arousals* no es la adecuada.

Los trastornos respiratorios del sueño en los niños

Son muchos los trastornos del sueño en la edad infantil. El estudio de la mayoría de ellos se escapa de la intención de esta monografía. Sin embargo, es importante saber que el sueño del niño puede afectarse por alteraciones conductuales, procesos psicológicos, interac-

ciones entre los padres y el hijo, hábitos incorrectos y desórdenes específicos del sueño. A veces no es fácil distinguir lo normal de lo anormal, especialmente cuando el mismo evento en un adulto puede ser anormal en un niño y viceversa. Así, la necesidad de hacer siestas o la enuresis pueden ser normales en un niño menor de dos años, pero resultan anormales en un niño mayor o en un adolescente. Lo mismo puede decirse de las parasomnias, el número de horas de sueño, etc. Por tanto, la valoración de cualquier trastorno del sueño debe tener en cuenta la edad en la que se produce. Los TRS en el niño representan el grupo más importante y requieren una especial atención.

Respiración periódica, apnea del lactante, episodios agudos potencialmente fatales y síndrome de la muerte súbita del lactante

– *Apneas durante el sueño.* Es uno de los trastornos más frecuentes en el período neonatal. Se clasifican como primarias cuando no se identifica una causa subyacente. Su frecuencia es inversamente proporcional a la edad de gestación (en un 25 % en los menores de 2,5 kg y en un 80 % en los menores de 1,5 kg). Suelen ser crisis esporádicas y aleatorias y se considera que son secundarias a la inmadurez del control ventilatorio. Desaparecen espontáneamente y no se las asocia con ninguna enfermedad.

– *Respiración periódica.* Es un patrón ventilatorio que suele aparecer en el sueño activo, que es tanto más frecuente cuanto más prematuro es el niño y que suele persistir en las primeras etapas de la lactancia. Se caracteriza por respiraciones rápidas durante 10 a 15 segundos, seguidas de una apnea de 5 a 10 segundos, sin alteraciones en la frecuencia cardíaca ni en la coloración cutánea. Tampoco se ha relacionado con la aparición de enfermedad alguna.

– *Apneas del lactante.* Aparecen durante los primeros seis meses de vida. Los lactantes a término pueden presentar apneas aisladas de 5 a 10 segundos, con respiración periódica

o sin ella. Estas apneas cursan sin bradicardia ni cambios en la coloración y se resuelven de forma espontánea. Las apneas se consideran significativas cuando se prolongan más de 20 segundos o se acompañan de bradicardia o de cianosis. La mayoría ocurre durante el sueño activo. Pasados los seis meses de vida suelen desaparecer.

– *Episodios agudos potencialmente fatales (apparent life threatening episodes o ALTE).* Son episodios que asustan al observador y que se caracterizan por una combinación de apneas (centrales u ocasionalmente obstructivas), cambios en la coloración (generalmente cianosis o palidez, pero en ocasiones eritema o plétora), pronunciadas modificaciones en el tono muscular (generalmente flaccidez) y signos de ahogamiento o sofocación. Su frecuencia varía entre el 0,05 y el 1 %. La apnea es sólo una de las causas y en el 50 % de los casos son idiópáticos. Existen otras muchas causas posibles, como el reflujo gastro-esofágico, la incoordinación faríngea, las convulsiones, las infecciones, las cardiopatías, el espasmo del sollozo, el síndrome de hipoventilación central, las anomalías del sistema nervioso central o la asfixia accidental o intencionada. Un ALTE requiere ingreso y valoración clínica. Los casos más graves deben monitorizarse.

– *Síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL).* Es el más impactante de los problemas del sueño infantil⁽¹⁴⁾. Su definición consensuada es la de “muerte inesperada de un niño menor de un año, que permanece inexplicada después de una minuciosa investigación del caso, en la que se incluye la realización de una autopsia completa, un examen del lugar de la muerte y una revisión de la historia clínica”. Es la principal causa de muerte en los niños entre 1 mes y 1 año de vida en los países desarrollados. Su frecuencia varía en los distintos países (0,4-6,3/100.000 nacidos vivos). En España se comunican unos 370-550 casos al año.

El perfil del niño fallecido es el siguiente: lactante entre 1 y 12 meses, con un pico de frecuencia entre los 2 y los 4 meses (40-50 %

de las muertes a esa edad), más habitualmente un varón, en tiempo frío (el 95 % de los casos sucede entre octubre y abril), durante las horas de sueño y, frecuentemente, habiendo padecido un cuadro viral banal los días anteriores. Los factores de riesgo más referidos son el dormir en decúbito prono⁽¹⁵⁾, la prematuridad, el bajo peso al nacer, la juventud de la madre, la multiparidad, los cuidados prenatales tardíos o ausentes, el abuso de drogas o de tabaco durante el embarazo, la exposición postnatal al humo del tabaco y la lactancia artificial. Recientes estudios genéticos sugieren una potencial relación del SMSL con el gen Krox-20, el pro-oncogén Ret, el gen Mash J y el gen regulador de la proteína de transporte de la serotonina. Estos genes están relacionados con la respuesta ventilatoria y los *arousals*. El haber tenido un hermano fallecido de un SMSL aumenta el riesgo de un SMSL hasta cuatro a seis veces. Un ALTE previo incrementa el riesgo de un SMSL en un 13 %, pero el ALTE sólo contribuye al respecto en un 8 al 10 %.

Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en los niños

– *Definición y concepto.* El SAHS se define por la aparición de episodios repetidos de obstrucción parcial o completa de la VAS durante el sueño, que dan lugar a una alteración de la ventilación normal y de los patrones de sueño⁽¹⁶⁾. El SAHS en los niños no tiene, al contrario que en los adultos, una predilección por los varones, sino que muestra una frecuencia similar en ambos sexos^(17,18). Aunque se ha descrito en todas las edades, el pico de incidencia se sitúa entre los 2 y los 6 años debido a que, en este período, las relaciones anatómicas del tejido linfático local y de la VAS hacen que el calibre de esta última sea menor.

Los criterios de definición del SAHS infantil son diferentes a los del adulto (Tabla 1)⁽¹⁹⁾. En primer lugar, el criterio habitualmente utilizado en el adulto para la definición de una apnea, como una pausa mayor de 10 segundos, no es imprescindible. En los niños un período de tiempo menor es capaz de produ-

cir caídas significativas en la SaO₂ y retención de CO₂. Una apnea obstructiva se define como la ausencia de flujo oronasal durante un tiempo superior al doble de un ciclo respiratorio, en presencia de actividad muscular continua torácica y abdominal. Las hipopneas son reducciones del flujo oronasal de, al menos, un 50 %. En los niños se observan más frecuentemente que las apneas y se traducen clínicamente por la presencia de relevantes esfuerzos ventilatorios nocturnos. El número de apneas más el número de hipopneas dividido por las horas de sueño se define como el índice de apneas-hipopneas (IAH). Un índice mayor de 1 para las apneas⁽¹⁹⁾ y mayor de 3 para las hipopneas⁽¹⁶⁾ se considera como anormal, cuando en los adultos se estima que el IAH es anormal a partir de 5 o 10. Otra característica es que en los niños son frecuentes las llamadas apneas centrales de transición sueño-vigilia, que no suelen representar un problema médico si no se acompañan de alteraciones en el intercambio gaseoso o de cambios en el patrón del sueño⁽¹⁶⁾. En la tabla 2 se presentan las características diferenciales entre el SAHS de los niños y el de los adultos.

– *Epidemiología.* A pesar de que se han realizado pocos estudios epidemiológicos en niños y de que la metodología empleada ha sido, en muchos casos, controvertida (Tabla 3)⁽²⁰⁻²⁵⁾, en general se considera que el ronquido crónico está presente en el 5 al 12 % de los niños y que entre el 1 y el 3 % de la población infantil es sospechosa de padecer un SAHS.

– *Factores de riesgo.* Los factores de riesgo del SAHS en los niños son múltiples. Así, aunque se ha descrito asociado a la respiración bucal, las infecciones de la vía aérea superior, el fumar pasivamente y la atopia^(24,25), la causa más frecuente en la infancia, aunque no la única, es la alteración que supone la obstrucción mecánica debida a la hipertrofia del tejido linfático del anillo de Waldeyer⁽²⁶⁻²⁸⁾. El SAHS en la infancia es, fundamentalmente, un problema mecánico. Se trata de un desbalance entre los mecanismos de apertura y de colapso de la VAS durante el sueño, que puede deberse a alte-

TABLA 1. Definiciones de los eventos respiratorios que pueden detectarse en una polisomnografía efectuada en niños y en las que se basa la identificación de los trastornos respiratorios del sueño en la infancia. Modificado de Marcus et al.⁽⁹⁾

Apnea obstructiva

Ausencia de flujo oronasal en presencia de un esfuerzo respiratorio continuo que dure más de dos ciclos respiratorios; frecuentemente se asocia, aunque no siempre, con hipoxemia.

Apnea central

Cese del esfuerzo respiratorio de, al menos, dos ciclos respiratorios.

Hipopnea

Disminución de la amplitud de la señal del flujo oronasal de, al menos, un 50%, frecuentemente acompañada de una hipoxemia o de un microdespertar (*arousal*). Algunos autores han sugerido que las hipopneas son obstructivas cuando la reducción en el flujo no se acompaña de un descenso en el esfuerzo respiratorio y no obstructivas cuando ambos fenómenos, flujo y esfuerzo, caen al menos un 50%.

Hipoventilación obstructiva

Obstrucción parcial de la vía aérea que lleva a que la $P_{ET}CO_2$ sea superior a 55 mmHg o a que la $P_{ET}CO_2$ sea mayor de 45 mmHg más de un 60% del tiempo total de sueño, o también a que la $P_{ET}CO_2$ supere los 55 mmHg más de un 10% del tiempo total de sueño (en ausencia de alguna enfermedad pulmonar).

Hipoventilación no obstructiva

Disminución de la ventilación debida a:

- Un descenso del impulso ventilatorio central.
- Una alteración neuromuscular, es decir, una anomalía de un nervio periférico o una debilidad muscular.
- Una afectación de los movimientos de la pared torácica (hipoventilación restrictiva).

Abreviaturas: $P_{ET}CO_2$ presión de CO_2 al final de la espiración.

raciones anatómicas y/o de la distensibilidad, así como a problemas neurológicos. Por otra parte, las evidencias sugieren la existencia en el SAHS de una agregación familiar

– *Síntomas y signos clínicos.* El síntoma nocturno más importante y sensible es el ronquido y su ausencia prácticamente descarta un SAHS clínicamente significativo. Suele tratarse de ronquidos intensos y entrecortados, que característicamente empeoran con las infecciones de las vías respiratorias altas o bien cuando existe una rinitis asociada. Las apneas pueden ser observadas por los padres como pausas respiratorias durante el sueño, precedidas de un esfuerzo ventilatorio creciente, que pueden

seguirse de un movimiento corporal o de un despertar^(29,30). Las apneas completas, típicas del SAHS de los adultos, son menos frecuentes en los niños, ya que el patrón respiratorio puede consistir en un estado de hipoventilación obstructiva, por lo que el ronquido de los niños puede estar menos interrumpido por estas pausas que el de los adultos. También se han descrito otros síntomas, como el sueño intranquilo y la respiración dificultosa, con un esfuerzo ventilatorio intenso observado por los padres, a veces con retracción de la caja torácica y de la musculatura supraesternal e intercostal durante la inspiración. El mayor esfuerzo ventilatorio puede condicionar un aumento

TABLA 2. Diferencias clínicas entre el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) de los niños y el de los adultos

	<i>Niños</i>	<i>Adultos</i>
Pico de incidencia	Entre los 2 y los 6 años	Entre los 50 y los 55 años
Sexo	No hay diferencias entre sexos	2-3 hombres/mujer (aumenta en las mujeres a partir de la menopausia)
Factores de riesgo	Hipertrofia adenoamigdal, anomalías craneofaciales	Obesidad y sexo masculino
Manifestaciones clínicas	Ronquido, respiración dificultosa durante el sueño, esfuerzo respiratorio importante e, infrecuentemente, somnolencia	Ronquidos ruidosos y entrecortados, apneas observadas y, frecuentemente, excesiva somnolencia diurna y cansancio
Consecuencias	Hiperactividad, irritación, bajo rendimiento escolar, potencial repercusión en la vida adulta	Somnolencia excesiva, déficit cognitivos, deterioro de la calidad de vida, accidentes y riesgo cardiovascular
Factores predisponentes	No el alcohol ni los sedantes o relajantes musculares	Alcohol, sedantes, relajantes musculares
Tratamiento	Si existe una hipertrofia adenoamigdal la cirugía es curativa en más del 90 % de los casos. La CPAP se usa infrecuentemente	La cirugía adeno-amigdal y de la vía aérea superior no tiene buenos resultados. La CPAP es el tratamiento más eficaz

Abreviaturas: CPAP presión positiva continua en la vía aérea.

del gasto energético, lo que se ha asociado a una sudoración profusa, descrita en estos niños. También se consideran síntomas típicos las posiciones anormales adoptadas durante el sueño, como la hiperextensión de la cabeza, en un intento de mantener la VAS permeable, o el dormir en posición de decúbito prono con las rodillas bajo el abdomen.

Otros síntomas nocturnos del SAHS en los niños son la respiración bucal, la enuresis y las cefaleas, que también se han descrito asociadas a otros trastornos del sueño no respiratorios, como las parasomnias, el insomnio o la mala higiene del sueño. También se ha relacionado el SAHS con alteraciones de la actitud y del carácter, como la agresividad o la hiperactividad, así como con modificaciones

del comportamiento, que pueden llevar a mostrar conductas antisociales o que pueden acentuarse hasta desarrollar un síndrome de déficit de atención-hiperactividad que requiera, incluso, un tratamiento psiquiátrico⁽⁵¹⁾. El SAHS también se ha relacionado con anomalías neurocognitivas⁽⁵²⁾.

El examen físico realizado durante la vigilia suele ser normal, lo que a veces puede suponer un retraso en el diagnóstico. En todo caso debe llevarse a cabo una cuidadosa exploración de la VAS, evaluando la competencia de la ventilación nasal y si existe un patrón de respiración bucal. Hay que estimar el tamaño de las adenoides, sobre todo entre los 2 y los 6 años, de las amígdalas palatinas, del paladar blando, de la úvula y del área de sección

TABLA 3. Estudios de prevalencia del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) en niños y en adolescentes

<i>Autor</i>	<i>Población y lugar de estudio</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>	<i>Edad</i>	<i>Método diagnóstico y criterio del SAHS</i>	<i>Prevalencia</i>
Ali et al. ⁽²⁰⁾	General domicilio	n = 996 (1º) n = 132 (2º)	4 a 5 años	Vídeo filmación + oximetría	0,7% (IC 95% : 0,7-1,1)
Gislason y Benediksdottir ⁽²¹⁾	General laboratorio	n = 551	6 meses a 6 años	Oximetría > 3 caídas/hora de la SaO ₂ de más de un 4%	2,9% (IC 95% : 1,5-4,8)
Owen et al. ⁽²²⁾	General laboratorio	n = 529 (1º) n = 222 (2º)	Estratificada de 0-10 años	Oximetría a > 2 caídas/hora de la SaO ₂ de más de un 4%	25%
Brunetti et al. ⁽²³⁾	General domicilio laboratorio	n = 1.207 (1º) n = 44 (2º) roncadores	Estratificada de 3-11 años	Oximetría y si había más de 2 caídas/hora de la SaO ₂ de más de 4% se hacía una polisomnografía	1% (IC 95% : 0,8-1,2)
Mallory et al. ⁽⁶³⁾	Obesos mórbidos	n = 45	3 a 20 años	Cuestionario y polisomnografía	30%
Redline et al. ⁽⁶⁰⁾	Estudio de familias	n = 390	2 a 18 años	Cuestionario y poligrafía respiratoria, con un RDI > 10	2%
Sánchez-Armengol et al. ⁽⁵⁵⁾	General domicilio	n = 101	12 a 16 años	Cuestionario y poligrafía respiratoria, con un RDI 10 o con un RDI 10+ somnolencia	17,8% 1,98%
Hui et al. ⁽⁶¹⁾	General domicilio	n = 1.910 (1º) n = 88 (2º)	18 a 20 años	Cuestionario y poligrafía respiratoria	0,1-2,3%
Anuntaseree et al. ⁽⁶²⁾	General	n = 1.142 (1º) n = 8 (2º)	6 a 13 años	Cuestionario y según su resultado se hacía o no una polisomnografía	0,69%

Abreviaturas: SaO₂ saturación arterial de oxígeno; IC intervalo de confianza; RDI índice de eventos respiratorios.

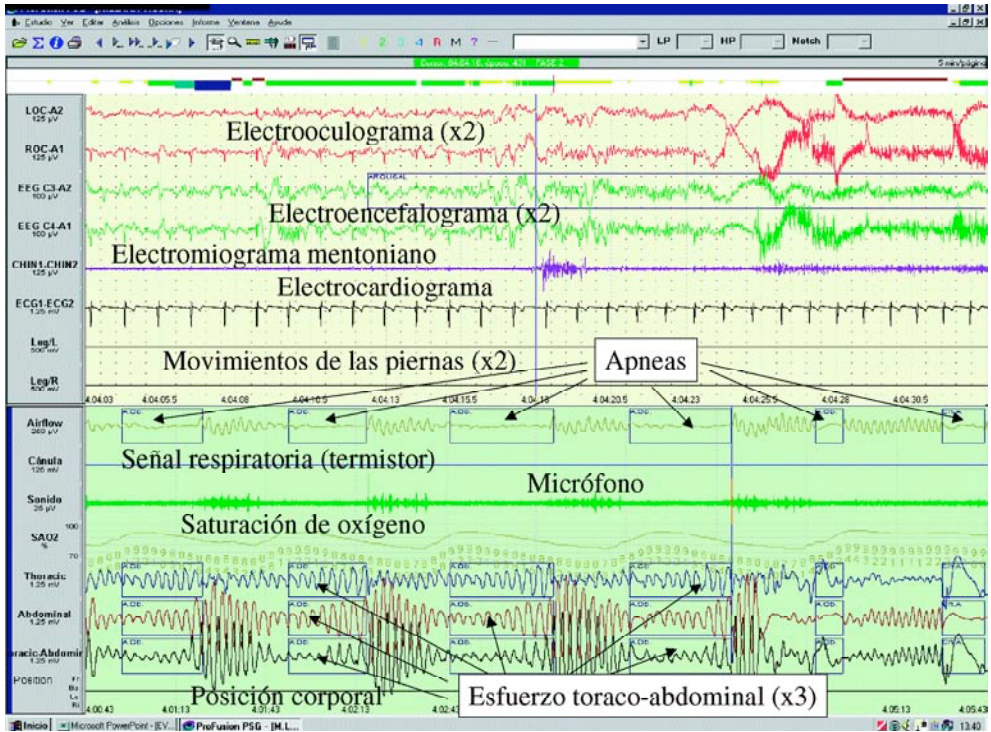


FIGURA 2. Registro polisomnográfico en un síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) grave. Obsérvense las apneas repetitivas, que cursan con caídas en la saturación de oxígeno, el esfuerzo toraco-abdominal y los despertares o *arousals*. En los ocho primeros canales se presenta una época de 30 segundos (parte neurofisiológica del registro). Los canales siguientes son la parte respiratoria del registro y se muestran compilados en 5 minutos, para visualizar mejor todos los eventos respiratorios.

de la orofaringe. También hay que observar el paladar óseo y estudiar si hay desproporciones en la anatomía craneofacial, que pueden objetivarse como dismorfias faciales.

Las primeras series publicadas de niños con un SAHS incluían casos graves, en los que las complicaciones cardiovasculares, como la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* eran frecuentes⁽⁵³⁾. Actualmente, la mayoría de los casos se diagnostican en fases más precoces, por lo que estas complicaciones se ven con menor frecuencia. Sin embargo, no es raro objetivar un retraso en el desarrollo pondo-estatural, que puede estar influido por el mayor consumo de energía, por el aumento del trabajo respiratorio, por la menor secreción de hormona del crecimiento, debida a la fragmentación del sueño, o por el influjo que

el SAHS puede tener en la actividad de la insulina⁽⁵⁴⁾.

– *Métodos diagnósticos.* El método diagnóstico recomendado es la polisomnografía convencional (PSG), realizada en un entorno apropiado y adaptado al niño. Las señales fisiológicas deben registrarse de modo continuo durante toda la noche, para ser evaluadas posteriormente (Fig. 2). Es recomendable que la PSG incluya también un registro de la presión parcial de CO_2 espirado (PetCO_2) o de la PCO_2 transcutánea, para medir mejor la hipoventilación alveolar. La determinación de la presión esofágica, necesaria en algunos casos, puede considerarse como opcional.

La poligrafía respiratoria (PR) analiza las variables respiratorias, con medidas incruentas cualitativas o semicuantitativas, y puede

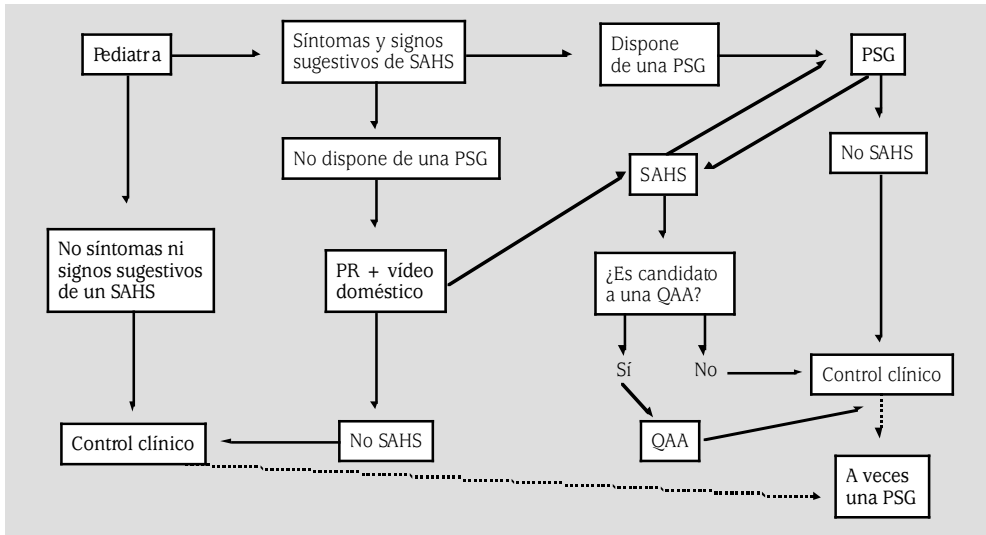


FIGURA 3. Esquema de aproximación diagnóstica a un niño en el que se sospecha un síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). Adaptado de las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (36). Abreviaturas: PSG polisomnografía convencional; PR poligrafía respiratoria; QAA cirugía adenoamígdar.

ser una alternativa a la PSG. La PR tiene las limitaciones que se derivan de no estudiar los parámetros neurofisiológicos. Sin embargo, tiene ventajas innegables. Con relación a la PSG es más barata, su análisis es más rápido y se tolera mejor. Su mayor inconveniente está en que se realiza un diagnóstico con menos información que la que se obtiene con la PSG y con mayor grado de incertidumbre. Por ello resulta imprescindible que los técnicos que interpreten estos registros tengan una buena formación. Las variables clínicas, como el índice de Brouillette, no tienen validez suficiente para establecer el diagnóstico de un SAHS⁽³⁵⁾. Sin embargo, el empleo de criterios clínicos, junto a una exploración minuciosa de la VAS, un vídeo doméstico y una PR con un equipo validado, es una buena alternativa para el diagnóstico de certeza en los niños en los que se tiene la sospecha clínica de un SAHS.

Una reciente revisión de la Academia Americana de Pediatría⁽³⁸⁾ resume cuáles deben ser los objetivos del diagnóstico en los niños en los que se sospecha un SAHS:

1. Identificar los pacientes con mayor riesgo de padecer un SAHS grave.
2. Evitar una innecesaria cirugía adenoamígdar en los pacientes de bajo riesgo.
3. Evaluar qué pacientes tienen el mayor riesgo quirúrgico.

En la figura 3 se presenta un esquema de aproximación razonable al diagnóstico de un niño en el que se sospecha un SAHS.

- *Tratamiento.* El tratamiento de elección en la mayoría de los casos es la adenoamigdalectomía (AA), ya que la adenoidectomía tiene unos resultados claramente inferiores a los de la AA. Numerosos estudios han evidenciado una mejoría clara de los niños que padecen un SAHS tras la realización de una AA^(26-28,37-40). De hecho, en los últimos años el porcentaje de AA realizado en niños con un SAHS se ha incrementado drásticamente⁽⁴¹⁾.

El SAHS constituye una indicación absoluta de AA. No obstante, las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias de los niños con un SAHS pueden ser relevantes y deben ser conocidas por los anestelistas. Oscilan

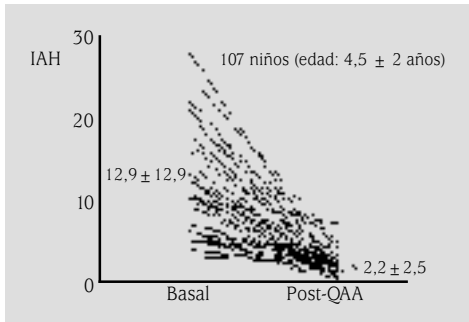


FIGURA 4. Resultados de la cirugía adenoamigdalar (QAA) en 107 niños con un síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) intervenidos en el Hospital Txagorritxu de Vitoria. Tomado de Zorilla et al (28). Abreviaturas: IAH: índice de apnea-hipopnea.

entre el 0 y el 27%, según los casos^(40, 42-44). En estas complicaciones se incluyen problemas anestésicos y complicaciones en el postoperatorio inmediato, tales como dolor, dificultades para la deglución o hemorragias. De forma añadida, los pacientes con un SAHS pueden desarrollar otras complicaciones respiratorias, como el empeoramiento del SAHS por un mecanismo inflamatorio, edema pulmonar no cardiogénico e incluso, en ocasiones, muerte. Los factores de riesgo quirúrgico más importantes para la AA en un niño con un SAHS son:

1. La edad inferior a los 3 años y, especialmente, a los 12 meses.
2. La gravedad del caso (IAH ≥ 10).
3. La presencia de desaturaciones de oxígeno graves.
4. Las enfermedades cardiopulmonares o neuromusculares previas.
5. Las malformaciones craneofaciales.

En este sentido y aunque la AA es una cirugía menor, es aconsejable que el niño permanezca en el hospital durante 24 horas bajo observación. Esto está especialmente indicado en los casos de alto riesgo, en los que la monitorización bajo supervisión de enfermería y con una pulsioximetría es obligada. No obstante, este criterio podría modificarse en el futuro, dado que al incrementarse el número

de niños diagnosticados de SAHS en los últimos años su gravedad tiende a ser menor.

Después de la AA la evolución suele ser excelente, con una recuperación y una mejora muy rápidas de todas las variables clínicas y polisomnográficas. La curación se alcanza en un 75 al 100% de los casos (Fig. 4)^(28,45). La recurrencia es, en general, poco frecuente. En cuanto a la necesidad de repetir el registro PSG después de la AA, esto parece indicado cuando persistan los síntomas, cuando haya riesgo de fracaso quirúrgico (enfermedades neuromusculares, malformaciones, síndrome de Down, etc.) y cuando el IAH previo es superior a 15⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, esta cifra es meramente orientativa.

El tratamiento con presión positiva continúa en la vía aérea por vía nasal (CPAP), que es habitual en el adulto, es de uso excepcional en el niño. Sin embargo, en casos seleccionados puede estar indicado, como ocurre en el SAHS grave con mínimo tejido adenoamigdal, cuando está contraindicada la AA, en las enfermedades neuromusculares, en las malformaciones craneofaciales no subsidiarias de tratamiento quirúrgico o cuando la intervención quirúrgica debe retrasarse, en el síndrome de Down (con persistencia del SAHS tras la AA) y, en general, en los niños con un SAHS en los que la cirugía adenoamigdal no ha tenido éxito^(46,47). Actualmente se dispone de mascarillas comerciales perfectamente adaptables a la población infantil⁽⁴⁸⁾. El mayor problema del tratamiento con CPAP en los niños es la tolerancia, por lo que es imprescindible la adecuada colaboración de los padres. La tolerancia es mejor, en general, en los niños mayores⁽⁴⁷⁾. La titulación del nivel de presión debe individualizarse en cada caso mediante una PSG⁽⁴⁶⁾. Por otra parte, los niños que están en tratamiento con una CPAP pueden requerir, al contrario que los adultos, reevaluaciones posteriores mediante una PSG, dado que la relación anatómico-funcional de la VAS del niño puede sufrir variaciones con el desarrollo⁽⁴⁶⁾.

La uvulopalatofaringoplastia, procedimiento usado en los adultos, no suele realizarse en los

niños. No obstante se ha usado, en ocasiones, aisladamente o en conjunción con una AA⁽³⁹⁾. También se ha empleado en los niños afectos de un síndrome de Down. Sin embargo, incluso en estos niños es aconsejable comenzar con una AA si existe una hipertrofia adeno-amigdalara. La traqueotomía resulta hoy en día un tratamiento excepcional, sólo indicado en los niños que tienen un SAHS muy grave, secundario a malformaciones craneofaciales no subsidiarias de tratamiento quirúrgico o en las que éste debe retrasarse en espera de un mayor desarrollo del niño. También por otras razones médicas y cuando la CPAP ha fracasado.

Por último, existen pocos datos sobre la eficacia de las férulas de avance mandibular en los niños, en los que tienen, además, el inconveniente de tener que cambiarse de acuerdo con el desarrollo infantil. En los niños se ha sugerido que la evitación del ambiente tabáquico, la polución y los alérgenos, así como el tratamiento precoz de las rinitis, podría ayudar en la prevención y en la obtención de mejorías cuando el paciente padece un SAHS. Asimismo, la pérdida de peso en los niños obesos también puede considerarse como una alternativa terapéutica. Sin embargo, ninguna de estas medidas debe retrasar la indicación de un tratamiento definitivo. Finalmente, la administración de oxígeno durante el sueño a veces se prescribe en los niños con un SAHS, al objeto de evitar la hipoxemia nocturna. No obstante, hay muy pocas indicaciones para este tratamiento en estos niños si no se asocia alguna otra enfermedad cardiorrespiratoria. La oxigenoterapia no previene la aparición de eventos respiratorios, al menos a nivel del mar, y puede ser responsable de una mayor hipoventilación alveolar. Por ello, si va a usarse oxígeno, debe monitorizarse la PaCO₂, para asegurarse de que el paciente no sufre una hipoventilación durante el sueño.

No se conoce la historia natural del SAHS infantil, dado que el SAHS en los niños tiene unas características clínicas propias y diferentes de las que se han descrito en los adultos y ya que, además, responde a unas medi-

das terapéuticas distintas. Es posible que algunos de los niños con un SAHS no diagnosticado evolucionen aceptablemente con el desarrollo. También es cierto que varios de los aspectos que deben identificar el SAHS infantil y su evolución posterior precisan de una mejor definición. Sin embargo, las evidencias sobre las consecuencias clínicas del SAHS son abrumadoras, por lo que la actitud expectante ante un niño con un SAHS relevante no está justificada. Por otra parte, dada la escasa validez de los índices de sospecha clínica para establecer el diagnóstico, ningún niño debería ser sometido a una AA indicada para solucionar un SAHS sin que éste haya sido confirmado con una prueba diagnóstica. Desgraciadamente, el número de diagnósticos de SAHS en niños apenas alcanza un 5 a 10% de la población afectada. Esto se debe a que, por un lado, la mayoría de los pediatras y de los especialistas en otorrinolaringología infantil no han recibido entrenamiento específico en el SAHS y, por otra parte, a que las unidades de sueño tienen, en general, aún poca experiencia e infraestructura para estudiar a la población infantil. Todo ello ha condicionado un nivel de infradiagnóstico a todas luces inaceptable, de cuya responsabilidad no podemos sustraernos. Corresponde a los médicos estar preparados para identificar este problema y contribuir a la formación de los padres para su reconocimiento. Sin embargo, es responsabilidad de las autoridades sanitarias el garantizar los instrumentos diagnósticos y terapéuticos necesarios para que un diagnóstico precoz y correcto evite las potenciales complicaciones de esta enfermedad.

LOS ADOLESCENTES

El sueño y la respiración en los adolescentes

La adolescencia es un período de profundos cambios físicos, metabólicos, bioquímicos y psíquicos. El sueño no es ajeno a estos cambios. Los adolescentes experimentan modificaciones en el control del sueño y en los rit-

mos circadianos. Los procesos emocionales y la privación del sueño, frecuentes en esta época, alteran los ritmos del sueño e inducen, con frecuencia, hábitos incorrectos, que no son fáciles de erradicar. Por otra parte, la adolescencia es un período en el que suelen producirse los primeros contactos con el alcohol y otras sustancias, que también pueden afectar al sueño. Así pues, esta etapa de la vida es un espacio crítico y muy oportuno para establecer hábitos correctos de salud y sueño, que marcarán la vida adulta⁽⁴⁹⁾.

Los niños prepuberales suelen tener un sueño excelente. Buen estado de alerta durante el día y sueño eficiente, con abundante fase delta durante la noche. En general, se observa un progresivo descenso del sueño profundo entre los 10 y los 20 años⁽⁵⁰⁾, que nosotros también hemos podido observar en nuestro laboratorio (Figs. 1b y 1c). Se ha sugerido que esta pérdida de sueño delta tiene que ver con una reducción de la densidad cortical sináptica⁽⁵¹⁾. Los adolescentes también muestran un acortamiento de la latencia de sueño REM y algún incremento del sueño NoREM I y II⁽⁵²⁾.

Una característica común en los adolescentes es la de que necesitan dormir más de lo que en realidad duermen^(52,53). Por ello, no es infrecuente que tengan excesiva somnolencia durante el día^(54,55). Esta somnolencia se ha relacionado con una insuficiencia de sueño, como consecuencia de los cambios en los hábitos escolares y sociales. Así, el tiempo que dedican al sueño es similar al de los adultos, cuando la necesidad de sueño es más parecida a la de los niños. De forma añadida, el hecho de que en la adolescencia se observe una tendencia a un retraso de fase circadiana, facilitando que se acuesten y se levanten más tarde que en la edad prepuberal, también puede favorecer la aparición de una insuficiencia de sueño y, consiguientemente, una somnolencia. Este retraso de fase se ha relacionado con las conductas de estudio y de trabajo, con las actividades sociales y con la necesidad de independencia. Sin embargo, algunos autores sugieren que existe un componente biológico

asociado a la pubertad y que el sincronizador circadiano interno puede alargarse en relación con la madurez puberal⁽⁵⁶⁾.

El patrón ventilatorio y los mecanismos que regulan la respiración en la adolescencia son ya muy parecidos a los del adulto. Durante el sueño NoREM la respiración es regular, con una frecuencia respiratoria menor que la de la vigilia, especialmente en el sueño profundo. Asimismo, el volumen corriente se reduce, lo que implica una disminución relevante de la ventilación minuto en los adolescentes y en los adultos, entre un 8 y un 15%, en comparación con la ventilación que se observa durante la vigilia⁽⁵⁷⁾. En los adolescentes, como ocurre en los adultos, la frecuencia respiratoria es más elevada y variable en el sueño REM y más reducida y estable en el sueño profundo.

Los trastornos respiratorios durante el sueño en los adolescentes

La adolescencia, como etapa puente hacia la vida adulta, está sujeta a continuos cambios. Por una parte, las características de la adolescencia pueden favorecer la aparición de una excesiva somnolencia diurna, cambios del carácter, alteraciones conductuales y conflictos familiares. Por otro lado, es una edad en la que también pueden detectarse otros trastornos, como las alteraciones de los ritmos circadianos, la narcolepsia, la depresión y el insomnio. Sin embargo, es llamativa la práctica ausencia de guías clínicas que describan la aproximación al diagnóstico y al tratamiento en este segmento de edad. El enfoque en el adolescente es diferente al de los niños o de los adultos y requiere su propia estrategia. Por ello, el éxito de cualquier tratamiento en esta edad requiere un cuidadoso balance, que afecta al adolescente, a los padres y a la elección de un programa que tenga en cuenta el entorno de la adolescencia y sus características.

En cuanto a los TRS, algunos factores de riesgo propios del SAHS de la vida adulta ya pueden estar presentes en la adolescencia, como la obesidad, el alcohol, el tabaco, etc. Se inicia la distribución central de la grasa y la tes-

tosterona comienza a modular la musculatura general y la de la VAS, de forma que si ésta se encuentra ya estrechada, por anomalías en el desarrollo, por una hipertrofia de los tejidos o por alteraciones del esqueleto cráneo-mandibular no corregidas, podría favorecerse la aparición de un SAHS en la vida adulta⁽⁵⁸⁾.

La expresión clínica del SAHS en la adolescencia es escasa. Durante la edad infantil los padres eran unos buenos interlocutores. Sin embargo, los adolescentes suelen dormir solos o con otros hermanos, de los que, en general, se obtiene poca información, por lo que muchos síntomas pueden pasar desapercibidos. Por otra parte, las formas de expresión clínica de la enfermedad no están bien definidas y los criterios de normalidad y de anormalidad en la PSG también tienen puntos oscuros. Marcus et al. ⁽¹⁹⁾ y Acebo et al. ⁽⁵⁹⁾ estudiaron una serie de niños y adolescentes sanos asintomáticos para establecer el patrón de normalidad. Encontraron una frecuencia muy baja de alteraciones respiratorias y oximétricas. No obstante, podrían haber infravalorado los resultados, por un sesgo de selección, al investigar solamente a una población sana.

Por otro lado, los trabajos referentes a la prevalencia del SAHS en la adolescencia son escasos y las características de los pacientes estudiados diferentes, por lo que no resulta fácil su comparación. La prevalencia del ronquido oscila entre el 6,5 y el 25% y la del SAHS (definido por la existencia de un IAH mayor de 3) entre el 0,1 y el 8,4% ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾, cifras no muy alejadas de las de la población infantil⁽²⁰⁻²³⁾. Sin embargo, cuando se han estudiado niños y adolescentes con obesidad mórbida, la prevalencia ha llegado hasta el 30% ⁽⁶³⁾. Recientemente, Sánchez Armengol et al. ⁽⁵⁵⁾ han analizado una muestra de 101 adolescentes, seleccionados a partir de la población general, mediante un cuestionario y una PR. El 29% fue roncador y la prevalencia de un IAH igual o mayor de 10 fue del 17,8%, lo que supone una cifra elevada y bastante similar a la de la población adulta⁽⁶⁴⁾. No obstante, sólo el 1,98% tuvo una clínica sugestiva de un SAHS y que

consistió en ronquidos, pausas respiratorias y somnolencia diurna. Estas cifras sugieren que la prevalencia del SAHS en los adolescentes es, aproximadamente, la mitad que la que se observa en la población adulta.

El diagnóstico y el tratamiento del SAHS en los adolescentes sigue las mismas guías que las de la edad adulta. Sin embargo, si existe una hipertrofia adeno-amigdalares clara, como sospecha de génesis del SAHS, se puede intentar la AA. Asimismo, las prótesis de avance mandibular pueden ser una opción, aunque hay muy poca experiencia con ellas en esta edad. Finalmente, si el paciente cumple criterios de SAHS la CPAP tiene las mismas indicaciones que las de la edad adulta.

No se conoce bien la historia natural del SAHS en los niños ni en los adolescentes, ni si un SAHS infantil puede condicionar la aparición de un SAHS en la vida adulta. Tampoco se sabe cuantos SAHS vistos en la edad adulta padecieron un SAHS en la infancia o en la adolescencia sin que fueran diagnosticados y tratados. Por tanto, no está claro si se trata de dos procesos distintos o bien si son fases diferentes de un mismo proceso, pudiendo ser el SAHS de la infancia un precursor del SAHS de la edad adulta. En este sentido, se ha postulado que los adultos con un SAHS están predispuestos a tener este problema desde niños y que este síndrome comienza a manifestarse desde las primeras etapas de la vida, con expresiones clínicas distintas en relación a los diferentes grupos de edad⁽⁶⁵⁾. Del mismo modo, algunos autores⁽⁶⁶⁾ han planteado que el SAHS en el niño y en el adulto podrían no ser entidades diferentes y compartir un “continuo” del mismo proceso, que tendría dos picos. Uno entre los 2 y los 6 años, ya comentado, y otro en la edad adulta, entre los 45 y los 55 años. Así, el SAHS de los adultos estaría influido por factores genéticos y del desarrollo, que se generarían en la infancia y que podrían agravarse por la existencia de un SAHS no tratado en el periodo infantil. Sin embargo, esta hipótesis aún no ha sido probada de manera clara.

LOS ANCIANOS

El sueño y la respiración en la edad avanzada

Los ancianos suelen padecer problemas crónicos que suelen afectar al sueño. Además, presentan otras trastornos, como la ausencia de actividad laboral, la pérdida de sus seres queridos, la soledad, los períodos prolongados de estancia en la cama, la ausencia de ejercicio y el uso continuado de fármacos, que pueden favorecer la aparición de alteraciones del sueño. Muchos de estos factores son normales a esa edad y constituyen parte de los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. Sin embargo, otros son claramente patológicos y deben identificarse y tratarse para mejorar el nivel de salud y la calidad de vida de las personas mayores⁽⁶⁷⁾.

Los patrones de sueño se modifican con la edad. Un meta-análisis que incluyó 34 trabajos bien diseñados, realizados mediante cuestionarios, concluyó que los ancianos tienen dificultades para iniciar y, fundamentalmente, para mantener el sueño. Las personas mayores emplean hipnóticos con elevada frecuencia y se despiertan muy temprano⁽⁶⁸⁾. Estudios objetivos llevados a cabo mediante registros polisomnográficos han confirmado que, con la edad, se produce un incremento en el número y en la duración de los despertares, lo que conlleva un aumento de los períodos de vigilia intra-sueño. Asimismo, se ha observado un despertar precoz en la mañana. No obstante, no se ha demostrado aumento alguno en la latencia del sueño, lo que está en contraposición con los hallazgos, obtenidos por cuestionario, que se refieren a la dificultad para iniciar el sueño que aparece con el incremento de la edad. Se ha sugerido que esta discrepancia podría estar en relación con una menor cantidad de sueño profundo en los ancianos en el primer ciclo de sueño o bien con el hecho de que, al acostarse más temprano, se favorece la impresión subjetiva de permanecer más tiempo despierto⁽⁶⁷⁾.

Por otra parte, el sueño REM está presente incluso en edades muy avanzadas de la vida

y, aunque su duración es menor, su distribución y su densidad permanecen bastante uniformes a lo largo de la noche, con un porcentaje de sueño REM que está en torno al 18% en los individuos mayores de 80 años⁽⁶⁹⁾. Esta cifra es muy similar a la encontrada por nuestro grupo (Fig. 1d). Otro hallazgo es el de la progresiva disminución con la edad del sueño delta, de forma que la fase IV del sueño NoREM puede estar ausente después de los 60 años⁽⁶⁷⁾. En cuanto al tiempo total de sueño, éste parece que desciende con la edad. Sin embargo, esta reducción no es lineal⁽⁷⁰⁾, habiéndose estimado una media de tiempo total de sueño, en los ancianos sanos, que está en torno a unos 300 minutos^(68,71). Nosotros, estudiando una población general de edades comprendidas entre los 30 y los 100 años (Fig. 1d), también hemos comprobado que el sueño REM persiste en las edades avanzadas, de forma similar a lo que ocurre en las edades medias. Asimismo, el tiempo total de sueño sólo se reduce ligeramente. Por otra parte, el sueño profundo, aunque disminuye con la edad, persiste incluso en los sujetos de más de noventa años⁽⁷⁰⁾.

Los adultos jóvenes tienden a tener un período largo de sueño, habitualmente nocturno, y un período de vigilia, generalmente diurno. Sin embargo, los ancianos pueden tener más de un período de sueño, uno nocturno y otro, a veces varios, durante el día^(72,73). No está claro el porqué de estos cambios con la edad, aunque se especula que pueden estar relacionados con la ausencia de una presión social para estar alerta durante el día, la restricción del sueño a un único período, la soledad o el aburrimiento. Quizás también con cambios en el ritmo circadiano.

Las modificaciones del ritmo circadiano con la edad se conocen mejor. Así, se ha visto que el pico de temperatura corporal durante el sueño se adelanta unas dos horas en los ancianos, con respecto al que se aprecia en las edades medias⁽⁷⁴⁾. En atención a esta circunstancia se ha empleado la fototerapia para producir un retardo de fase de dos horas en el ini-

cio del sueño⁽⁷⁵⁾, lo que podría abrir nuevas expectativas en el tratamiento del insomnio de los ancianos⁽⁶⁷⁾. Por otra parte, todos estos cambios están sujetos a una gran variabilidad entre los individuos. Además, las personas mayores reciben la influencia añadida de una constelación de problemas médicos, como son el dolor, la demencia, la depresión, la hipertensión arterial, los problemas digestivos y génito-uritarios, etc., que pueden afectar a la cantidad y a la calidad del sueño.

Otro aspecto difícil de valorar es la somnolencia diurna del anciano. Muchos ancianos hacen varias siestas durante el día. Estas siestas pueden estar en relación con cambios biológicos o con aspectos sociales derivados de su tiempo libre no cubierto, con una ausencia de motivación y presión social, con la falta de recursos económicos, con las condiciones climáticas, que inducen a pasar largos períodos de tiempo en el domicilio, etc. Las consecuencias de estas siestas, junto con los cambios fisiológicos, circadianos y de los patrones de sueño descritos, todavía favorecen más el acortamiento del sueño nocturno en las personas mayores. Por desgracia, este hecho a veces se interpreta como una enfermedad del sueño y se llega a la conclusión de que el anciano tiene insomnio. Debido a que, lamentablemente, en las facultades de medicina y en nuestro período de formación posterior no hemos recibido un entrenamiento adecuado sobre el sueño y sus trastornos, aunque sí se nos ha enseñado a prescribir medicación, estos ancianos se tratan con hipnóticos con excesiva facilidad. Con ello, lejos de arreglar un problema puede crearse otro. En realidad, debería ser mucho más útil explicar y conocer las características del sueño en esta edad y que el anciano y sus familias comprendieran las modificaciones fisiológicas, no necesariamente patológicas, que acompañan a este período de la vida.

A pesar de estas consideraciones, no debe olvidarse que el anciano está sujeto a numerosas enfermedades que tienen consecuencias sobre el sueño. Así, además del SAHS, están todos los problemas médicos asociados al enve-

jecimiento y al consumo de fármacos. Por ello, de la misma forma que no debe interpretarse como patológico lo que es normal, tampoco debe atribuirse al envejecimiento una enfermedad potencialmente tratable.

Trastornos respiratorios durante el sueño en el anciano

La prevalencia de los TRS en la población anciana es mucho menos conocida que la de las edades medias, aunque se estima que varía entre un 26 y un 85 %⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾. Estas discrepancias en las cifras son consecuencia de las diferencias en el tipo y el tamaño de las muestras estudiadas, en la metodología diagnóstica elegida y en los criterios empleados para definir el SAHS. A pesar de ello, se evidencia una prevalencia muy superior a la encontrada en las edades medias de la vida. Nuestro grupo⁽⁷⁷⁾ realizó un estudio de prevalencia, mediante PSG, en la población general anciana entre los 71 y los 100 años de edad, analizando a 428 sujetos. Hallamos que un IAH igual o mayor de 5 estaba presente en el 81 % de los hombres (intervalo de confianza o IC al 95 % : 76-86 %) y en el 80 % de las mujeres (IC 95 % : 74-86 %) y que la asociación entre un IAH igual o mayor de 10 y una excesiva somnolencia diurna, como criterio de definición del SAHS, estaba presente en el 20 % de los hombres (IC 95 % : 14-27 %) y en el 15 % de las mujeres (IC 95 % : 8-22 %). Además, el IAH aumentaba con la edad y la asociación con una hipertensión arterial sistémica era menos evidente que la que se observa en las edades medias. Por ello podría sugerirse que el SAHS detectado en la población anciana podría tener una diferente morbi-mortalidad que el que aparece en las edades medias.

En España, según los últimos datos censales, viven 6.500.000 de personas mayores de 65 años. Si se acepta un IAH igual o mayor de 30 como el punto de corte para la existencia de un riesgo cardiovascular y como indicativo para considerar el tratamiento con una CPAP y este IAH se aplica a los datos obtenidos en nuestro país^(64,77), nos encontramos que

tenemos entre 975.000 y 2.008.000 ancianos que padecen un número “relevante” de apneas e hipopneas durante el sueño (IAH ≥ 30) y que 1.137.000 individuos mayores padecen un SAHS subsidiario de tratamiento con una CPAP (IAH ≥ 10 y somnolencia). Además, si se tiene en cuenta el progresivo envejecimiento de la población, estas cifras aumentarán en las próximas décadas de forma muy importante. Sin embargo, el significado clínico del aumento del número de apneas e hipopneas durante el sueño con la edad es incierto⁽⁷⁷⁻⁸⁷⁾. De hecho, con estas cifras tan elevadas, algunos autores han sugerido que quizás el SAHS visto en las edades avanzadas sea diferente, en cuanto a sus características y manifestaciones clínicas e, incluso, a su morbi-mortalidad, al observado en las edades tempranas de la vida.

He et al.⁽⁸⁵⁾ estudiaron 385 pacientes diagnosticados de SAHS y comprobaron que la mortalidad en los no tratados era superior en los menores de 50 años que en los mayores de esa edad. Resultados similares han encontrado Thorpy et al.⁽⁸²⁾ en su serie de 269 pacientes con un SAHS. Phillips et al.⁽⁸⁴⁾ analizaron, mediante una PSG, a 92 sujetos de edades comprendidas entre los 50 y los 80 años y hallaron que un 15% tenía un IAH igual o mayor de 5. Al comparar a estos sujetos con los que tenían un IAH menor de 5 no detectaron diferencias ni en cuanto al impacto en su rendimiento intelectual, ni en cuanto a su estado de alerta durante el día. Tampoco las evidenciaron utilizando como punto de corte un IAH igual o mayor de 10. Mant et al.⁽⁸⁰⁾ valoraron por PR a 94 individuos y a 69 controles de edades que oscilaron entre los 70 y los 85 años. Se recogieron variables referentes a las enfermedades concomitantes y todos los sujetos se siguieron durante cuatro años. Ni en el grupo de los pacientes ni en el de los controles se encontró relación entre la mortalidad y el IAH igual o mayor de 15.

Por todo ello, algunos autores han planteado que quizás las características clínicas de las apneas e hipopneas durante el sueño vistas en las edades avanzadas sean diferentes

de las observadas en las edades medias de la vida. Incluso se ha propuesto un modelo relacionado con la edad y otro dependiente de la edad⁽⁷⁹⁾. El primero tendría un pico de incidencia en torno a los 50 a 55 años y correspondería a los pacientes con un SAHS que habitualmente se diagnostican y tratan en las unidades de sueño. El modelo edad-dependiente ocurriría, fundamentalmente, en las edades avanzadas y sería visto con menos frecuencia en las unidades de sueño, aunque podría ser detectado en estudios epidemiológicos y podría no tener consecuencias clínicas relevantes. Es decir, los enfermos con apneas e hipopneas durante el sueño identificados en la población anciana podrían ser los “supervivientes” de una población previamente “cribada” en las edades medias o ser una consecuencia del propio envejecimiento.

Por el contrario, otros autores no aceptan esta hipótesis y afirman que las evidencias sobre la existencia de dos modelos no son suficientes. Berri et al.⁽⁸⁷⁾ han estudiado a 28 ancianos de más de 70 años a los que siguieron durante un año y hallaron una relación entre el IAH y el grado de comorbilidad. Ancoli-Israel et al.⁽⁷⁶⁾ han señalado que entre las mujeres ancianas que viven en residencias el IAH es una variable con valor en cuanto a la predicción de la supervivencia. Bliwise et al.⁽⁷⁹⁾ también han observado que el IAH constituye una variable predictora de la supervivencia. De forma complementaria, las relaciones entre la obesidad, el SAHS y la edad son complejas, dado que la obesidad aumenta con la edad. Sin embargo, Ancoli-Israel et al.⁽⁷⁶⁾ no han demostrado la existencia de una asociación significativa entre la edad, el sexo y la gravedad del SAHS en las personas con edades comprendidas entre los 65 y los 99 años. Nosotros mismos hemos podido comprobar que el incremento de la prevalencia del SAHS con la edad, a partir de los 70 años, aunque existe, es mucho menos evidente que el que se produce en las edades medias. Además, no se observa una diferencia significativa entre hombres y mujeres⁽⁷⁷⁾.

Por tanto, es muy posible que los criterios de anormalidad del IAH no sean los mismos a todas las edades. Incluso, es probable que la propia definición y concepto del SAHS varíe con la edad y el sexo. Sin embargo, y a pesar de lo atractivo de estas hipótesis, que señalan la posibilidad de dos modelos diferentes de SAHS en función de la edad, en los que pueden influir cambios anatómico-funcionales, y a pesar de la mortalidad de los casos más graves en las edades más tempranas, actualmente no existen evidencias concluyentes que permitan afirmar que los ancianos con un SAHS difieren de los casos de SAHS observados en las edades medias de la vida.

El tratamiento del SAHS se basa en la evitación de los factores de riesgo, como la obesidad y el alcohol. La cirugía y las férulas de avance mandibular tienen resultados discutibles y, en algunos aspectos, controvertidos. El tratamiento con CPAP es, claramente, el método más eficaz. No obstante, en los ancianos la consecución de una pérdida de peso es más difícil que en las edades medias, la cirugía es muy cuestionable y las prótesis de avance mandibular no suelen estar indicadas en las personas mayores, entre otras cosas por la falta de piezas dentarias en donde sustentar la férula. Por ello, la mejor alternativa continúa siendo la CPAP. Sin embargo, es muy posible que la necesidad de este tratamiento en las edades avanzadas sea menor que en las edades medias. Además, los criterios de indicación de una CPAP pueden ser diferentes, aunque esta posibilidad no se ha demostrado. Por todo ello, ante un paciente anciano portador de un SAHS, debe individualizarse la necesidad de tratamiento. Nuestra recomendación es que si se trata de un paciente sintomático, con una vida activa y razonablemente independiente, está justificado el uso de la CPAP, para luego evaluar sus resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parmelee AH, Stern E. Development of status in infants. En: Clemente C, Purpura D, Mayer

F, eds. *Maturation of brain mechanisms related to sleep behavior*. New York: Academic Press. 1972. p. 199-228.

2. Louis J, Cannard C, Bastuji H, Challamel MJ. Sleep ontogenesis revisited: a longitudinal 24-h home polygraphic study on 15 normal infants during the first two years of life. *Sleep* 1997; 20: 323-33.
3. Hopenbrouwers T, Hodgman J, Arakawa K, Geidel SA, Sterman MB. Sleep and waking states in infancy normative studies. *Sleep* 1988; 11: 387-401.
4. Van der Hal AL, Rodríguez AM, Sargent CW, Platzker ACG, Keens TG. Hypoxic and hypercapnic arousal responses and prediction of subsequent apnea in apnea of infancy. *Pediatrics* 1985; 75: 848-54.
5. Davidson Ward SL, Nickerson BG, Van der Hal AL, Rodríguez AM, Jacobs RA, Keens TG. Absent hypoxic and hypercarbic arousal responses in children with myelomeningocele and apnea. *Pediatrics* 1986; 78: 44-50.
6. Davidson Ward SL, Keens TG. Maturation of the arousal response. En: Loughlin GN, Carroll JL, Marcus CL, eds. *Sleep and breathing in children*. New York: Marcel Dekker. 2000. p. 79-97.
7. American Sleep Disorders Association. The atlas task force. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15: 174-84.
8. McNamara F, Issa FG, Sullivan CE. Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2651-7.
9. Carskadon MA, Hervey K, Dement WC, Guilleminault C, Simons B, Anders TF. Respiration during sleep in children. *West J Med* 1978; 128: 477-81.
10. Rigatto H, Bray JP. Periodic breathing and apnea in preterm infants. Evidence for hypoventilation possibly due to central respiratory depression. *Pediatrics* 1972; 50: 219-28.
11. Rigatto H. Control of breathing during sleep in the fetus and neonate. En: Ferber R, Kryger M, eds. *Principles and practice of sleep medicine in the child*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995. p. 29-43.
12. Waggener TB, Stark AR, Cohlán BA, Frantz ID. Apnea duration is related to ventilatory oscillation characteristics in newborn infants. *J Appl Physiol* 1984; 57: 536-44.
13. Moriette G, Van Reempts P, Moore M, Cates D, Rigatto H. The effect of rebreathing CO₂ on

- ventilation and diaphragmatic electromyography in newborn infants. *Respir Physiol* 1985; 62: 387-97.
14. Hunt CE. Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 346-57.
 15. Hauck FR, Moore CM, Hernan SM, Donovan M, Kalekar M, Christoffel KK, et al. The contribution of prone position to the racial disparity in sudden infant death syndrome: the Chicago infant mortality study. *Pediatrics* 2002; 110: 772-80.
 16. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 866-78.
 17. Carroll JL, Loughlin GM. Obstructive sleep apnea syndrome in infants and children: En: Ferber R, Kryger M, eds. *Principles and practice of sleep medicine in the child*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995. p. 163-216.
 18. Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in infants and young children. *J Clin Neurophysiol* 1996; 13: 198-207.
 19. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1235-9.
 20. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance and behaviour in 4-5 years old. *Arch Dis Child* 1993; 68: 360-6.
 21. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxaemia among children 6 months to 6 years: an epidemiological study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995; 107: 963-6.
 22. Owen G, Canter R, Robinson A. Overnight oximetry in snoring and nonsnoring children. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 402-6.
 23. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1.207 children of southern Italy. *Chest* 2001; 120: 1930-5.
 24. Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *Br Med J* 1989; 299: 1491-4.
 25. Simonds JF, Parraga H. Prevalence of sleep disorders and sleep behaviours in children and adolescents. *J Am Acad Child Psychiatr* 1982; 21: 383-8.
 26. Swift AC. Upper airway obstruction. Sleep disturbance and adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 419-22.
 27. Brodsky L, Adler E, Stanivich JF. Naso and oropharyngeal dimensions in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 17: 1-11.
 28. Zorrilla V, Tomás L, Estirado C, Rubio R, Larrauri B, Durán J. Eficacia de la cirugía adenomigdalárica en niños diagnosticados de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) por polisomnografía convencional. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 26-9.
 29. Villa Asensi JR, de Miguel Díez J. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en la infancia. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 58-64.
 30. Marcus CL. Sleep disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 16-30.
 31. Chervin R, Dillo J, Basetti C, Ganoczy D, Pituch K. Symptoms of sleep disorders, inattention and hyperactivity in children. *Sleep* 1997; 20: 1185-92.
 32. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998; 102: 616-20.
 33. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976; 58: 23-30.
 34. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1999; 135: 76-80.
 35. Villa JR, De Miguel J, Romero Andújar F, Campelo Moreno O, Sequeiros González A, et al. Utilidad del índice de Brouillette para el diagnóstico del síndrome de apnea del sueño infantil. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 547-52.
 36. American Academy of Pediatrics. Section on Pediatric Pulmonology. Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics* 2002; 109: 704-12.
 37. Durán Cantolla J, Rubio Aramendi R. Síndrome de apneas-hipoapneas durante el sueño en el niño. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 4-6.
 38. Stradling JR, Thomas G, Warley AR. Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* 1990; 335: 249-53.
 39. McNamara F, Sullivan CE. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Sleep* 2000; 23(Suppl 4): S142-S146.

40. Mc Colley SA, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 940-3.
41. Rosenfield RM, Green RP. Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 187-91.
42. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* 1994; 93: 784-8.
43. Rothschild MA, Catalano P, Biller HF. Ambulatory pediatric tonsillectomy and the identification of high-risk groups. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 203-10.
44. Biavati MJ, Manning SC, Phillips DC. Predictive factors for respiratory complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children with OSA. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 517-21.
45. Suens JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 525-30.
46. Marcus CL, Ward SL, Mallory GR, Rosen CL, Beckerman RC, Weesemayer DE, et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995; 127: 88-94.
47. Waters KA, Everett FM, Bruderer JW, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 780-5.
48. McNamara F, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea in infants and its management with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1999; 116: 10-6.
49. Dahl RE, Carskadon MA. Sleep and its disorders in adolescence. En: Ferber R, Kryger M, eds. *Principles and practice of sleep medicine in the child*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995. p. 19-27.
50. Carskadon MA. The second decade. En: Guilleminault C, ed. *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*. Menlo Park: Addison-Wesley. 1982.
51. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1983; 17: 319-21.
52. Carskadon MA, Harvey K, Duke P, Andres TF, Litt IF, Dement WC. Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep* 1980; 2: 453-60.
53. Carskadon MA. Patterns of sleep and sleepiness in adolescents. *Pediatrician* 1990; 17: 5-12.
54. Carskadon MA, Dement WC. Sleepiness in the normal adolescent. En: Guilleminault C, ed. *Sleep and its disorders in children*. New York: Raven Press. 1987. p. 53-66.
55. Sánchez Armengol A, Fuentes Pradera MA, Capote Gil F, García Díaz E, Cano Gómez S, Carmona Bernal C, et al. Sleep-related breathing disorders in adolescents aged 12 to 16 years. Clinical and polygraphic findings. *Chest* 2001; 119: 1393-400.
56. Andrade MM, Benedicto-Silva EE, Domenice S, Arnhold IJ, Menna-Barreto L. Sleep characteristics of adolescents: a longitudinal study. *J Adolesc Health* 1993; 14: 401-6.
57. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol* 1981; 51: 557-64.
58. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr* 1989; 114: 997-9.
59. Acebo C, Millman R, Rosenberg C, Cavallo A, Carskadon M. Sleep, breathing, and cephalometrics in older children and young adults. Part I. Normative values. *Chest* 1996; 109: 664-72A.
60. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1527-32.
61. Hui D, Chan J, Ho A, Choy D, Lai C, Leng R. Prevalence of snoring and sleep-disordered breathing in a student population. *Chest* 1999; 116: 1530-6.
62. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 222-7.
63. Mallory G, Fisher D, Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr* 1989; 115: 892-7.
64. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1-5.
65. McNamara F, Sullivan CE. The genesis of adult sleep apnoea in childhood. *Thorax* 2000; 55: 964-9.

66. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr* 1989; 114: 997-9.
67. Ancoli-Israel S, Bliwise D, Mant A. Sleep and breathing in the elderly. En: Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and breathing*. New York: Marcel Dekker. 1994. p. 673-93.
68. Lack L, Thorn N. Sleep disorders: their prevalence and behavioural treatment. En: Byme DG, Caddy CR, eds. *Behavioural medicine: internal perspectives*. New York: Ablex-Norwood. 1990.
69. Redline S, Borrekat W, Gotieb D, Nieto GT, Iber C, Quan S. Sleep stage distributions of the sleep health study cohort. *Sleep* 1998; 21: 210-7.
70. Reynolds CFIII, Kupfer DJ, Taska LS, Hoch CC, Spiker DG, Sewitch DE, Zinner B, et al. EEG sleep in the elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biol Psychiatr* 1985; 20: 431-42.
71. Feinberg I, Carlson VR. Sleep variables as a function of age in man. *Arch Gen Psychiatr* 1968; 18: 239-50.
72. Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, Raskind MA, Eisdorfer C, Zemcuznikov N, et al. Changes in the sleep and waking EEG of nondemented and dement elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 86-92.
73. Regestein QR, Morris J. Daily sleep patterns observed among institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 767-72.
74. Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, Ronda JM, Sánchez R, Ríos CD, et al. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science* 1986; 223: 667-71.
75. Czeisler CA, Kronauer RE, Johnson MP, Allan JS, Johnson TS, Dumont M. Action of light on the human circadian pacemaker. Treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. En: *Sleep* 88. Horne J, ed. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag. 1989. p. 42-7.
76. Ancoli-Israel S, Kripke DR, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-95.
77. Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G, Sollés J, Goicolea A. Obstructive sleep apnoea in the elderly. A population based-study in the general population aged 71-100. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 167S (Abs).
78. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-8.
79. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, et al. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988; 78: 544-7.
80. Mant A, King M, Saunders NA, et al. Four-year follow of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep* 1995; 18: 433-8.
81. Lavie P, Hever P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnoea patients: multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149-57.
82. Thorpy MJ, Ledereich PS, Burach B, McGregor PA. Increased mortality in women with obstructive sleep apnea. *Sleep Res* 1989; 18: 315.
83. González-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 1988; 94: 531-8.
84. Phillips BA, Berry DTR, Schmitt FA, et al. Sleep-disordered breathing in the healthy elderly: clinically significant? *Chest* 1992; 101: 345-9.
85. He J, Kriger MH, Zorick FJ, Conway W. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 9-14.
86. Marín JM, Carrizo SJ, Kogan I. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction: clinical implications of the association. *Sleep* 1998; 21: 809-15.
87. Berry DT, Phillips BA, Cook YR, Schmitt FA, Honeycutt NA, Edwards CL, et al. Sleep-disordered breathing in healthy aged persons: one-year follow-up of daytime sequelae. *Sleep* 1989; 12: 211-5.
88. Tune GS. Sleep and wakefulness in normal human adults. *Br Med J* 1968; 2: 269-71.

Índice de autores

Alonso Álvarez, M.L.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño.
Sección de Neumología. Hospital General Yagüe.
Burgos

Alonso Fernández, A.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma. Madrid

Álvarez-Sala Walther, J.L.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid

Arias Palomares, M.A.

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma. Madrid

Barbé Illa, F.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son
Dureta. IUNICS. Palma de Mallorca

Barceló Bennassar, A.

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son
Dureta. IUNICS. Palma de Mallorca

Calle Rubio, M.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid

De la Peña Bravo, M.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son
Dureta. IUNICS. Palma de Mallorca

De Lucas Ramos, P.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Gregorio
Marañón. Universidad Complutense. Madrid

De Miguel Díez, J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Gregorio
Marañón. Universidad Complutense. Madrid

De Pablo Rabassó, J.

Unidad Multidisciplinaria de Patología del Sueño.
Hospital Clinic. Barcelona

Del Campo Matías, F.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Río
Hortega. Valladolid

Díaz de Aauri y Rodríguez-Ríos, M.J.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de
Octubre. Universidad Complutense. Madrid

Disdier Vicente, C.

Unidad de Neumología. Hospital San Pedro de
Alcántara. Cáceres

Durán Cantolla, J.

Unidad de Sueño. Sección de Neumología. Hospital
Txagorritxu. Vitoria

García Río, F.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma. Madrid

González Mangado, N.

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz.
Universidad Autónoma. Madrid

González Martínez, M.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño.
Sección de Neumología. Hospital General Yagüe.
Burgos

Jiménez Gómez, A.

Unidad de Trastornos del Sueño. Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla. Santander

Julián de Sande, G.

Unidad de Neumología. Hospital San Pedro de
Alcántara. Cáceres

Masa Jiménez, J.F.

Unidad de Neumología. Hospital San Pedro de
Alcántara. Cáceres

Montserrat Canal, J.M.

Unidad Multidisciplinaria de Patología del Sueño.
Hospital Clinic. Barcelona

Nieto Barbero, M.A.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid

Peces-Barba Romero, G.

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz.
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Quesada Martínez, J.L.

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General
Universitario Valle de Hebrón. Barcelona

Rodríguez González-Moro, J.M.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Gregorio
Marañón. Universidad Complutense. Madrid

Rodríguez Hermosa, J.L.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid

Rubio Aramendi, R.

Unidad de Sueño. Sección de Neumología. Hospital
Txagorritxu. Vitoria

Sánchez Alarcos, J.M.F.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid

Santamaría Cano, J.

Unidad Multidisciplinaria de Patología del Sueño.
Hospital Clinic. Barcelona

Terán Santos, J.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño.
Sección de Neumología. Hospital General Yagüe.
Burgos

Zamarrón Sanz, C.

Servicio de Neumología. Hospital General de Galicia.
Santiago de Compostela

Índice de materias

Abuso de drogas, 195

Accidente

- de tráfico, 114, 118, 161, 168-170, 178
- cerebrovasculares, 25, 26, 30, 31, 91, 161, 166, 167, 177
- isquémico transitorio, 98, 167

Acetazolamida, 65, 69, 177

Ácido gamma-aminobutírico, 17

Acidosis, 127

Acromegalia, 73, 83, 84

ACTH, 73, 74, 77

Actigrafía, 118, 119

Adenoamigdalectomía, 177, 200

Adenoidectomía, 95, 200

Adenoides, 35, 197

Adolescencia, 73, 75, 189, 202-204

Adrenalina, 17, 36, 129

Alcalosis metabólica, 59, 62, 66

Aldosterona, 19

Almitrina, 69

ALTE, 194, 195

Altitud, 68

Amígdala

- lingual, 35
- Palatinas, 35, 47, 197

Ancianos, 79, 189, 190, 205-208

Anhídrido carbónico, 51, 59, 60, 62, 68, 88, 123, 133, 135, 139, 179, 193

Anillo de Waldeyer, 195

Antidepresivos tricíclicos, 66, 69

APAP, 175, 184

Apnea

- central del sueño, 59, 60, 66-68
- centrales, 51, 59-62, 66, 67-69, 95, 98, 99-101, 109, 166, 167, 192, 195
- del lactante, 194
- obstructiva, 51, 59, 62, 67, 69, 87, 89, 92, 95-98, 137, 139, 142, 167, 192

*Arousal*s, 19, 48, 50, 66, 87-90, 93, 96, 97, 108, 110, 113, 114, 119, 120

autonómicos, 119

Arritmias cardíacas, 87, 88, 94, 95

Arteriosclerosis, 87, 94, 98

Asma, 49, 126, 128-130

nocturna, 129

Ataxia de Friedreich, 134

Atrofia muscular escápulo-humeral, 134

Atrofia muscular espinal distal, 134

Atropina, 68, 129

AutoCPAP, 180

Autólisis, 66

Avance maxilomandibular, 177

Bandas toraco-abdominales, 69

Barorreceptores, 87-90, 100

Benzodiazepinas, 65

BiPAP, 175, 177, 179, 180

BMI, 81, 91, 149, 155, 164

Bomba torácica, 51

Bradiarritmias, 95

Bradycardia, 19, 68, 194

Calidad

de vida, 25, 31, 33, 63, 69, 126, 128, 144, 161, 163, 197, 205

del sueño, 27, 33, 125, 126, 129, 139, 178, 206

Cama basculante, 142

Capacidad

Pulmonar total (TLC), 50, 138

residual funcional, 21, 99, 100, 133, 136, 192

vital forzada, 63, 65, 125, 144, 145
Caquectina, 151
Cardiopatía isquémica, 25, 26, 30, 31, 87, 91, 93, 94, 97, 111, 161, 166, 167, 175, 177
Cataplejía, 115
Catecolaminas, 94, 129, 152
Cefalea matutina, 31, 66, 67, 137, 139, 145
Cianosis, 62, 64, 194
Ciclo
 de sueño, 77, 136, 205
 sueño-vigilia, 74, 76, 77, 79, 109, 119, 190, 195
Cifoescoliosis, 65, 66, 135
Cinturón neumático, 142
Cirugía
 del ronquido, 34
 faringea, 35
 nasal, 177
Citocinas, 20, 149-157
Complejos K, 16, 88, 190
Conducción, 51, 95, 108, 113, 117, 118, 120, 168
Consumo de alcohol, 28, 91, 168, 180
Control de la respiración, 50, 51, 81, 88, 126, 130, 192
Cor pulmonale, 62, 67, 65, 92, 199
Cortisol, 19, 74, 75, 78, 79, 128, 129
COWAT, 178
CPAP, 9, 27, 38, 55, 65, 69, 73, 82, 87, 90-95, 97, 98, 100, 101, 107, 108, 111, 117, 140, 142, 154, 163-165, 167, 168, 169, 170, 175-182, 201, 202, 204, 206-208
 automáticas, 27, 181, 182
 inteligentes, 180
 simulada, 165
Crecimiento infantil, 83
Cronobiología, 189
Cuerpo carotídeo, 90, 100
Curva flujo-volumen, 138

Decúbito lateral, 33, 177
Deficiencia de maltasa ácida, 68
Deglución, 45, 46, 201
Desaturación nocturna, 63, 125, 127, 144, 184
Desaturaciones
 de la oxihemoglobina, 22, 67
 de oxígeno, 49, 93, 123, 126, 136, 137, 142, 201
Despertares
 nocturnos, 67, 128
 transitorios, 108, 176, 190
Diabetes mellitus, 30, 31, 87, 93
Diafragma, 16, 18, 22, 45, 48, 49, 51, 52, 55, 61, 64, 124, 135-138, 142
Dilatadores nasales, 25, 33, 34
Disfunción endotelial, 164
Disgeusia, 39
Disnea, 62, 66, 128, 137, 145
Dispositivos orales, 38, 177
Disregulación térmica, 19
Distrofia
 miotónica, 68
 de Steinert, 134
 musculares, 134
 de Duchenne, 61
Diuresis, 19
Edad avanzada, 166, 205
Edad pediátrica, 35, 190
Edades extremas, 189
Eje hipotálamo-hipofisario, 73, 76, 77
ELA, 145
Encefalitis, 63, 68, 99
Endotelina-1, 90
Endurance, 138
Enfermedad (es)
 cerebrovascular, 30, 63, 87, 97, 98, 161, 167, 170, 175

- coronaria aguda, 156
 - de Becker, 134
 - de Cori-Forbes, 134
 - de Duchenne, 61, 134, 137, 139, 144, 145
 - de Emery-Dreifuss, 134
 - de Hirschsprung, 62
 - de Mc-Ardle, 134
 - de Niemann-Pick, 134
 - de Pompe, 134
 - de Werdnig-Hoffmann, 134
 - de Wohlfart-Kugelberg-Welander, 134
 - del sueño, 109, 206
 - neuromusculares, 65, 67, 133-140, 143-145, 201
 - pulmonar obstructiva crónica, 92, 123, 124, 127, 179, 180, 184
 - Enuresis, 194, 197
 - Envejecimiento, 189, 190, 205-207
 - Epífisis, 74
 - EPOC, 123-128, 179
 - Eritropoyetina, 125
 - Escala de Epworth, 108, 111-114, 118
 - Esclerosis lateral amiotrófica, 68, 134, 135, 145
 - Esfuerzo respiratorio, 27, 51, 69, 176, 180, 196, 197
 - Espasmo del sollozo, 194
 - Espirometría, 62, 65, 127, 137
 - Estadios del sueño, 18, 27, 180
 - Estrés oxidativo, 149
 - Estrógenos, 80, 162
 - Extrasístoles ventriculares, 125
- F**actor (es) de
- crecimiento, 82, 83, 150
 - crecimiento similar a la insulina, 82, 83
 - estimulación de colonias, 150
 - necrosis tumoral (TNF), 111, 149, 150, 151, 154, 155, 165
- Fallo ventilatorio, 138
 - Faringe, 34, 35, 37, 45, 47, 48, 50-54
 - Fases del sueño, 16, 17, 22, 73, 78, 123, 193
 - Fatiga de los músculos respiratorios, 135
 - Fenotiacinas, 66
 - Férulas de avance mandibular, 202, 208
 - Fibrilación auricular, 120
 - Fibrinógeno, 94, 98, 152, 167, 168
 - Fluoxetina, 65
 - Fonación, 45, 46, 143
 - Fragmentación del sueño, 32, 79, 82, 94, 107, 108, 110, 119, 133, 137, 140, 149, 154, 170, 199
 - FRC, 99, 123, 133, 136-138, 140, 192
- G**alanina, 17, 18
- Gasometría arterial, 62, 64, 65, 138, 139, 140
 - Gasto cardíaco, 19, 88, 92, 94-100, 124, 165
 - GH, 73-77, 82-84
 - GHRH, 82, 84
 - Glosectomía, 177
 - Glucagón, 73, 78, 79
 - Glucosa, 73, 74, 77, 78, 79, 155
 - Gonadotrofinas, 73, 75
 - Grasa parafaríngea, 47
- H**ábito tabáquico, 29, 30, 32, 177
- Hematócrito, 64, 65, 94, 98
 - Hemoglobina, 22, 65, 124
 - Hemorragia intracraneal, 99
 - Higiene del sueño, 109, 111, 177, 197
 - Hioides, 54
 - Hipercapnia, 20, 48, 51, 62, 64, 65, 66, 68, 69, 80, 92, 96, 100, 127, 128, 130, 133, 135, 136, 140, 144, 164, 165, 167, 179, 191-193
 - diurna, 63, 65, 67, 93, 128, 137
 - Hiperinsuflación pulmonar, 124

Hiperpnea, 51, 98

Hiperreactividad bronquial, 129

Hipersomnia
 diurna, 25, 31, 107, 170
 idiopática, 109
 postraumática, 109
 recurrente, 109

Hipersomnolencia, 64, 144

Hipertensión
 arterial, 19, 25, 26, 29, 30, 31, 63, 87, 88, 90, 92, 156, 161, 163, 164, 175, 178, 206
 gravídica, 31
 pulmonar, 92, 125
 pulmonar, 87, 94, 126, 127, 139, 199

Hipertrofia
 amigdalar, 29, 35, 53
 ventricular izquierda, 88, 95

Hiperventilación, 61, 100
 alveolar, 138

Hipnograma, 68

Hipocapnia, 51, 100

Hipocretina, 17, 18

Hipofaringe, 35, 46, 48, 54

Hipófisis, 72-74

Hipogonadismo, 81, 82

Hipopnea, 20, 21, 27, 29, 45, 48, 52, 61, 63, 65, 68, 69, 80, 82, 87-89, 90, 91, 93, 98-100, 107-109, 111, 113, 114, 117, 120, 126, 130, 137, 149, 155, 157, 161-164, 167-169, 175, 176, 179-184, 190, 195-199, 200, 201, 207

Hipotálamo, 14, 17, 18, 73, 74, 76, 77, 79, 82, 151, 191

Hipotiroidismo, 73, 80, 81

Hipoventilación
 alveolar, 59, 61, 66, 92, 109, 124, 133, 136, 137, 139, 140, 141, 144, 145
 primaria, 62, 67, 139
 secundaria, 62, 63
 no obstructiva, 196
 obstructiva, 196
 restrictiva, 196

Hipoxemia, 20, 48, 51, 61, 62, 64, 65, 68, 79, 84, 90, 92-97, 100, 123-126, 128, 130, 133, 135-137, 179, 196
 crónica, 63
 nocturna, 124, 126, 202

Histograma, 16

Homocisteinemia, 156

Hormona (s)
 adrenocorticotropa (ACTH), 73, 74
 antidiurética, 74
 del crecimiento, 20, 73, 75, 78, 82, 83, 152, 199
 estimulante de los folículos ováricos, 74
 hipotalámica liberadora de GH, 82
 luteinizante, 74
 luteotropa, 82
 somatotropa, 84
 tiroestimulante (TSH), 20, 73, 74
 tiroideas, 73, 81

HTA, 91, 98, 164-167, 170

Husos de sueño, 16

IAH, 80, 84, 91, 92, 93, 97, 98, 108, 111, 112, 113, 115, 155, 157, 161-170, 176-179, 182, 195, 201, 204, 206-208

Ictus, 98

IFN, 150, 151, 153, 154

IL-1, 151, 150, 152-154, 156

IL-6, 111, 149, 151-156

Impulso ventilatorio, 50, 51, 61, 66, 90, 136, 138, 139, 196

Índice de
 apnea e hipopnea, 29
 brouillette, 200
 desaturación, 84
 despertares, 126
 masa corporal, 28, 29, 30, 32, 54, 81, 91, 149, 155, 157, 164

Ineficacia de la tos, 137

Inercia de sueño, 15
Infarto de miocardio, 88, 93, 155
 agudo, 30, 93, 161, 166
Insomnio, 13, 14, 67, 113, 203, 176, 197, 203, 206
Insuficiencia
 cardíaca, 31, 61, 64, 67-69, 87, 92, 95, 97-100, 166, 184
 derecha, 64, 92
 respiratoria, 64, 65, 67, 126, 138, 139, 176, 179, 184
 aguda, 63, 143, 179
 ventricular izquierda, 88, 96
Insulina, 73, 77-79, 82, 83, 88, 155, 199
Insulín-resistencia, 157
Intercambio respiratorio de gases, 123
Interferón, 150, 153
Interleucina, 14, 20, 111, 150
 interleucina-1, 14, 20, 150
 interleucina-6, 111, 149, 152, 155, 165
Intolerancia al decúbito, 137
Ipratropio, 129
Isquemia miocárdica, 88, 93, 94, 166

Jet-lag, 13, 76, 109

Leptina, 64, 111, 152, 155
LH, 74, 75, 77, 81, 82
Linfotoxina, 151
Lipoproteínas, 155
Lipoprotein-lipasa, 155
Locus coeruleus, 17, 18

Macrogllosia, 29, 53, 80, 83
Malformación de Arnold-Chiari, 63

Marcapasos
 diafragmático, 63
 frénico, 142
Mecanorreceptores, 20, 69, 135
Mecanorreflejos, 61
Medroxiprogesterona, 69, 80, 177
Melatonina, 74, 76, 77
Meningitis, 99
Menopausia, 73, 79, 80, 197
Meprobamato, 66
Metacolina, 130
Método del
 nightcap, 117
 steer clear, 108, 118
 pulse transit time, 110, 114, 119
Miastenia gravis, 61, 68, 69, 134, 135
Microatelectasias, 135, 137, 140
Microdespertares, 19, 82, 87, 88, 175
Micrognatia, 29, 53
Miocardiopatía dilatada, 95, 96
Mioclonus, 67, 109
 fragmentario, 109
Miopatías mitocondriales, 134, 135
Molécula de adhesión de las células vasculares, 156
Molécula de adhesión intercelular, 156
Morbilidad cardiovascular, 178
Mortalidad, 37, 87, 93, 95, 97, 99, 101, 128, 130, 161, 163, 165-167, 169, 170, 207, 208
MSLT, 108, 110, 111, 114-118
Muerte súbita, 30, 68, 130
 del lactante, 59, 62, 66, 191, 194
Musculatura respiratoria, 62, 66, 64, 89, 139
Músculo
 dilatadores, 45, 47, 48, 50-52, 54, 55
 geniogloso, 55, 162
 intercostales, 48, 124, 136, 192
 respiratorios, 48, 50, 52, 60, 61, 66-68, 101, 133, 135-138
MVV, 138
MWT, 108, 115-117

- N**aloxona, 69
 Narcolepsia, 13, 18, 111, 115, 117, 203
 Narcóticos, 65
 Nariz, 33, 47, 48, 51, 141, 143
 Nasofaringoscopia, 34
 Nervio
 frénico, 52, 135, 142
 hipogloso, 51, 53, 177
 Neuroblastoma, 62
 Neurohipófisis, 73, 74
Non rapid eyes movement, 136
 Nozvent, 33
 Núcleo
 preóptico, 17, 18
 supraquiasmático, 14, 74, 79
 tuberomamilar, 17, 18
- O**besidad, 9, 25, 27-30, 32, 34, 49, 54, 59, 62, 65, 80, 83, 87, 88, 91, 92, 149, 150, 152, 154, 155, 157, 164, 166, 171, 179, 180, 184, 203, 207, 208
 mórbida, 63, 64, 82, 111, 204
 Obnubilación, 66, 137
 Obstrucción nasal, 25, 45, 48, 50, 180
 Octreotide, 84
 Osteotomía mandibular, 177
Oxford sleep resistance test, 116
 Óxido nítrico, 90, 129
 Oxígeno, 21, 29, 49, 60, 62, 64, 65, 68, 69, 80, 84, 88, 89, 91-93, 95-97, 100, 108, 123-126, 130, 133, 136-139, 140, 142, 145, 176, 179, 193, 198, 199, 201, 202
 Oxigenoterapia, 38, 108, 124, 126, 125-128, 177, 202
 nocturna, 125, 126
 Oximetría, 133
 nocturna, 110
- P**aladar óseo, 199
 Palatofaringoplastia, 25, 35, 37, 177, 201
 Parasomnias, 194, 197
 Patrón ventilatorio, 21, 62, 135, 138, 194, 203
 Pausas sinusales, 68
 PCO₂ transcutánea, 141, 199
 PCR, 156, 157
 Péptido
 de liberación gástrica, 79
 intestinal vasoactivo, 73, 79
 natriurético auricular, 100
 Pletismografía, 138, 120
 PO₁, 139
 Policitemia, 62, 67, 139
 Poliglobulia, 125
 Poligrafía
 cardiorrespiratoria, 27, 84, 133, 141, 167
 respiratoria, 93, 139, 140, 198-200
 Poliomielitis
 anterior aguda, 134
 bulbar, 63, 68
 Polisomnografía, 15, 27, 62, 65, 84, 97, 98, 110, 112, 133, 139, 164, 168, 180, 184, 196, 198, 199, 200
 Prematuridad, 195
 Presbiacusia, 31
 Presión
 a dos niveles, 175, 179
 de CPAP, 180, 184
 en el tratamiento, 180
 esofágica, 69, 199
 espiratoria máxima, 138
 inspiratoria de oclusión, 135, 138
 inspiratoria máxima, 138, 145
 intratorácica, 68, 87-89, 92, 95, 97, 101, 130, 170
 parcial de CO₂ espirado, 199
 pleural, 20, 69, 119
 positiva continua en la vía aérea, 9, 38, 55, 65, 73, 82, 87, 100, 107, 140, 154, 161, 163, 170, 176, 179, 180, 182, 183, 197
 Presiones respiratorias, 138

Progestágenos, 80
Progesterona, 65, 69, 80, 162
Prolactina, 20, 73, 75, 76
Prostaglandina D2, 14
Proteína
 C reactiva, 152, 156, 157
 sérica del amiloide A, 156
Prótesis de avance mandibular, 177, 204, 208
PSG, 110, 111, 113-117, 139, 140, 199, 200, 201, 204, 206
PTT, 114, 119, 120
Pulmón de acero, 140, 142
Pulsioximetrías nocturnas, 127
Pupilografía, 117

Quimiorreceptores, 20, 49, 60, 61, 65, 66, 87, 90, 100, 135, 165, 193
Quimiorreflejos, 61

Radicales libres, 90, 94, 149
Radiofrecuencia, 25, 39
Rapid eyes movement, 136
Reflejo
 de Hering-Breuer, 61
 tusígeno, 137
Reflejos cardiovasculares, 53
Reflujo gastroesofágico, 31, 61, 67, 130, 142
Región retropalatina, 46, 47
Rendimiento escolar, 197
RERA, 113, 114, 119, 120, 176
Resección parcial del paladar, 35, 36
Resistencia (s),
 al flujo aéreo, 25, 26, 49, 51, 123, 129
 de la vía aérea superior, 20, 21, 31, 136, 181
 faríngeas, 48
Resistor de Starling, 52, 55

Respiración
 bucal, 34, 50, 195, 197
 de Cheyne-Stokes, 13, 59, 60, 68, 98-101, 167
 periódica, 59, 61, 67, 69, 87, 98-100, 166, 193, 194
Retenedores de la lengua, 38, 177
Retrognatia, 54
Riesgo cardiovascular, 164, 149, 150, 156, 157, 161, 164, 166, 167, 197, 206
Ritmo (s)
 circadiano, 19, 73, 74, 76, 115, 119, 128-130, 154, 205
 ultradiano, 190
 infradianos, 76
Roncadores
 apneicos, 26
 habituales, 26, 28, 29, 111
 ocasionales, 26, 28
 simples, 26, 31, 38
Roncopatía crónica, 26, 32, 34, 35
Ronquido
 nasal, 27
 ocasional, 28, 29

SAHOS, 63, 65-68, 87, 88, 90-98, 107, 108, 110, 111, 113-119, 123, 126, 139, 140
SAOS, 27, 30-32, 34, 35, 38, 45-50, 52-55, 73, 76, 80-84
Saturación
 arterial de oxígeno, 64, 92, 93, 95, 193, 198
 de la oxihemoglobina, 68, 179
 de oxígeno, 29, 65, 80, 84, 93, 108, 124, 125, 130, 137, 139, 140, 176, 199
 nocturna de oxígeno, 91, 97, 125
Serotonina, 17, 76, 177, 195
SF-36, 163
Sham-CPAP, 165
Siestas, 115, 190, 194, 206

- Silensor, 38
- Síndrome de
- apnea del sueño, 26
 - apnea obstructiva del sueño, 27, 45, 47, 54, 73, 79, 80-84
 - apneas-hipopneas obstructivas del sueño, 87, 89, 90, 109, 113, 117, 123, 126
 - Avance de fase, 109
 - Down, 53, 201, 202
 - Eaton-Lambert, 134
 - Guillain-Barré, 134
 - la hipoventilación congénita central, 62
 - los movimientos periódicos de las piernas, 109
 - Moebius, 134
 - obesidad-hipoventilación, 59, 62, 63
 - Ondina, 59, 62, 68
 - piernas inquietas, 115
 - resistencia aumentada de la vía aérea superior, 32
 - Schwartz-Jampel, 134
 - sueño insuficiente, 109, 111
 - retraso de fase, 109
 - post-poliomielitis, 68
 - Z, 88
- Sistema (s)
- de la coagulación, 90
 - hipocretina/orexina, 18
 - nervioso autónomo, 88, 90, 166
 - nervioso simpático, 87-89, 94
 - parasimpático, 87-90, 129
 - reticular ascendente, 191
- Somatostatina, 84
- Somatomedina, 84
- Somniloquia, 15
- Somnolencia, 14, 15, 25, 31, 62, 63, 64, 66, 67, 107-120, 126, 137, 139, 149, 150, 153, 154, 157, 163, 168-170, 176-179, 182, 197, 198, 203, 204, 206, 207
- idiopática, 113, 115
- Somnoplastia, 25, 39
- Soporte ventilatorio, 69, 133, 140, 144, 145
- Stanford sleepiness scale*, 108, 115
- STH, 75
- Subtálamo, 191
- Sueño
- activo, 190, 193, 194
 - delta, 22, 203, 205
 - en los niños, 190, 192, 193, 195
 - indeterminado, 190
 - lento, 14, 16, 76, 129
 - paradójico, 16
 - profundo, 16, 17, 25, 27, 136, 151, 152, 203, 205
 - REM, 15-18, 73, 76, 78-80, 89, 115, 124, 136, 142, 152, 190, 192, 193, 203, 205
 - superficial, 15, 16, 136
 - tranquilo, 190, 193
- Suspensión del hioides, 177
- T**abaquismo, 25, 32, 93, 87, 126, 156, 162, 164
- Tálamo, 16, 17
- Taquipnea neurogénica, 109
- Tejido adiposo, 36, 63, 151, 155
- Temperatura corporal, 14, 19, 128, 152, 205
- Teofilinas, 65
- Teoría de
- la hipercompensación, 55
 - los cambios adaptativos, 55
- Termorregulación, 150, 152
- Test de
- Epworth, 115, 157
 - mantenimiento de la vigilia, 108, 115
 - múltiple de latencia del sueño, 108, 115
 - Osler, 108, 116, 117
- Testosterona, 73, 75, 80-82, 203
- Tiempo de tránsito del pulso, 114, 120
- Titulación del nivel de presión, 201
- TLC, 138

TNF- α , 151, 152
Tonsilectomía, 83
Trabajo a turnos, 13, 109
Transmisión hipocretinérgica, 18
Traqueostomía, 94, 140, 142, 144, 145
Trastornos
 del ritmo cardiaco, 68
 del sueño asociado a la menstruación, 109
 del sueño asociado al embarazo, 109
 respiratorios del sueño en la infancia, 196
Tratamiento (s)
 de la apnea del sueño, 175
 hormonal sustitutivo, 80
 postural, 33
 ortésicos, 25, 38
Traumatismos craneales, 99
TSH, 20, 74, 75, 77, 79

Uvulectomía, 35
Uvulopalatofaringoplastia, 25, 37, 201

VAS, 45, 46, 48, 49, 50-55, 59, 61, 63, 65, 133, 136, 138, 190, 192, 193, 195, 200, 201, 204

Ventilación
 alveolar, 61, 64, 65, 124, 140

 de presión, 142
 mecánica
 no invasiva, 62, 65, 127, 139, 141-145
 con presión
 negativa, 140, 141
 positiva, 62, 69, 142
 domiciliaria, 140, 142, 144, 145
 invasiva, 143
 no invasiva, 62, 65, 127, 139, 141-145
 nasal, 48, 197
 por vía bucal, 143
 por vía nasal, 143
 profiláctica, 145
 volumétrica, 142
 voluntaria máxima, 64, 138

Ventilador
 tipo coraza, 142
 tipo poncho, 142

Vía aérea superior, 20, 21, 25-28, 31, 32, 34, 45, 46, 50-54, 63, 67, 79, 80, 81, 83, 95, 107, 123, 133, 135, 136, 142, 175, 176, 179, 181, 190, 195, 197

Vigilia intrasueño, 205

Viscosidad sanguínea, 94, 98

VMNI, 62, 63, 65, 66, 127, 128, 139, 140, 143, 144, 145

Volumen (s)
 de cierre, 137
 residual, 50, 138
 pulmonares, 49, 50, 64, 65, 68, 135, 138