

**MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL
SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL
SUEÑO EN NUESTRO MEDIO E IMPACTO
DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

SERGI MARTÍ BELTRAN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO: DIFICULTADES DE UNA DEFINICIÓN

Desde hace tiempo se conoce la asociación en determinados sujetos de obesidad, ronquidos intensos y somnolencia que fue inicialmente denominada Síndrome de Pickwick en referencia al personaje de Dickens¹. Sin embargo, no fue hasta 1964 que Gastaut² señaló en estos pacientes la presencia de episodios obstructivos de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño, hecho que posteriormente se ha revelado fundamental en la patogenia del citado síndrome y ha permitido la caracterización clínica actual del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS).

Inicialmente, fue definido el Síndrome de apneas obstructivas del sueño con el requisito de presentar 5 o más episodios obstructivos completos (apneas), de más de 10 segundos de duración, por hora de sueño (Índice de Apnea -IA)³. La experiencia clínica fue apuntando posteriormente que las obstrucciones parciales (hipopneas) tenían una importancia pareja a la de las apneas en la génesis de la sintomatología⁴. En un mismo paciente, habitualmente, ocurren a la vez apneas e hipopneas obstructivas, y la distinción entre las mismas tiene poca repercusión en su abordaje terapéutico. Así, los laboratorios del sueño dan en sus dictámenes la suma del número de episodios de apnea e hipopnea por hora de sueño (Índice de Apnea/Hipopnea -IAH), y la denominación de Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) ha pasado a ser habitual en la literatura médica. Por otra parte, también se han observado episodios obstructivos de la VAS durante el sueño en sujetos normales, y ha sido preciso determinar a partir de qué frecuencia deben considerarse patológicos. Una tendencia que se ha difundido⁸ apoya que el SAHS no es una condición que se tiene o no se tiene, sino que existiría un continuo

desde el roncador simple con escasas apneas hasta el paciente grave con una sintomatología florida. Equiparando el SAHS con la hipertensión arterial, sería más útil aceptar tal condición de continuidad, acotando diferentes prevalencias para diferentes dinteles de IAH. Con estas premisas, cabe reseñar que un IAH \geq o ≥ 15 ¹¹ han sido los valores considerados en los últimos años como definidores del SAHS en aquellos pacientes que acuden a las clínicas del sueño. No obstante en una reciente reunión internacional de consenso, parece cobrar fuerza la definición del SAHS con un IAH > 5 ¹². La dificultad en establecer un dintel de IAH patológico se ha visto acrecentada con la descripción del Síndrome de resistencias aumentadas de la VAS¹³. En este cuadro se han descrito episodios de aumento de resistencia de la VAS que, sin la presencia de apneas ni hipopneas, dan lugar a fuertes ronquidos con un esfuerzo ventilatorio creciente, provocando fragmentación del sueño e hipersomnias.

El diagnóstico del SAHS precisa la realización de un estudio del sueño. La polisomnografía (PSG) convencional, llevada a cabo en un laboratorio del sueño, registra variables neurofisiológicas, electrocardiograma, movimientos respiratorios, flujo nasobucal, patrón ventilatorio y oxigenación, y constituye el patrón estándar¹⁴. Sin embargo, debido a la gran demanda de estudios, se han ido introduciendo en los últimos años métodos diagnósticos simplificados, habitualmente a expensas de renunciar a las señales que permiten el estadiaje del sueño. En este marco, es importante establecer cómo deben ser medidos y definidos los eventos primarios de los trastornos respiratorios del sueño (TRS). Simples diferencias en los equipos, en el procesado de las señales o en las definiciones adoptadas, pueden modificar sustancialmente los resultados. Esta disparidad de criterios se ve claramente reflejada en las múltiples definiciones de

hipopnea que han aparecido en la literatura, que dificultan la interpretación tanto de los estudios clínicos como epidemiológicos.

Aunque los eventos respiratorios, expresados como IAH habitualmente, son una variable muy importante de la enfermedad, sólo reflejan un aspecto de la misma y no informan sobre la arquitectura del sueño, del intercambio gaseoso durante el mismo ni de otras repercusiones fisiopatológicas de los fenómenos obstructivos de las VAS. Como resultado de lo anterior, otras variables pueden ser introducidas en la descripción de estos pacientes, como el perfil de la saturación de oxígeno a la largo de la noche o la fragmentación del sueño. Esta fragmentación se determina habitualmente por la presencia de arousals (despertares), que pueden ser definidos por diversos criterios electroencefalográficos, de movimientos o aumentos en la frecuencia cardíaca y tensión arterial. Desde el punto de vista de los síntomas, también se podrían incluir mediciones objetivas o subjetivas de somnolencia, de la capacidad para permanecer despierto o del deterioro cognitivo. Es probable que la combinación de determinadas variables de las anteriores, considerando incluso la posible existencia de comorbilidad, pudiera ser más informativa que el uso exclusivo del IAH a la hora de caracterizar la enfermedad.

La validez y la exactitud de las determinaciones de parámetros del sueño y de la respiración durante el mismo también conllevan una problemática ampliamente reconocida. Determinados estudios han indicado que la arquitectura del sueño es diferente la primera noche en un nuevo entorno (efecto de la primera noche o efecto laboratorio)³². Sin embargo, la incorporación de una noche de adaptación aumentaría el costo del diagnóstico del SAHS y, aunque la primera noche puede diferir de la segunda, no hay datos que indiquen que esa segunda noche sea más representativa del sueño habitual. Por otra parte, disponemos de escasa información referente a la variación

intraindividual del IAH a lo largo del tiempo. Los escasos estudios de reproducibilidad de los TRS realizados, tanto en el laboratorio como en el domicilio, adolecen de ser muestras pequeñas y de no haber examinado las posibles causas de variabilidad, como la posición o la ingesta de alcohol. Wittig et al.³³, estudiaron 50 pacientes y encontraron una buena correlación ($r=0.86$) entre 2 estudios separados por menos de 90 días en aquellos pacientes con $IA>15$; sin embargo, esa concordancia fue menor en aquellos pacientes con un $IA<15$ ($r=0.35$), llevando a los autores a concluir que la variabilidad es mayor para los pacientes más leves. En un estudio domiciliario con oximetría nocturna, Stradling y Mitchel³⁴ determinaron la variación intraindividual en la tasa de desaturaciones de oxígeno (número de desaturaciones $>4\%$ por hora) en 70 sujetos mediante 2 estudios separados entre 1 y 26 meses; de nuevo, hallaron considerable variabilidad internoches en el rango bajo de los TRS.

Vemos pues que sobre la definición del SAHS a partir del IAH pesan la arbitrariedad de los valores umbrales del mismo considerados patológicos, la necesidad de incorporar otras variables a los fenómenos obstructivos de la VAS para una mejor caracterización de la enfermedad y dificultades en la estandarización de los datos recogidos durante el registro polisomnográfico. Todo ello incide de forma directa en el conocimiento de la epidemiología y las consecuencias fisiopatológicas del SAHS, aspectos que abordaremos a continuación.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes con SAHS que acuden a las clínicas del sueño probablemente representan a aquellos más discapacitados por la enfermedad y no reflejan el verdadero impacto de la misma en la comunidad. El número de individuos afectados de SAHS en la población general ha sido valorado en diversos. Como ha sido mencionado previamente, en la actualidad se acepta que en los TRS existe un continuo que se extiende desde la total normalidad hasta el clásico SAHS grave. La prevalencia del SAHS en cualquier población dependerá en gran manera de dónde se sitúe el necesariamente arbitrario punto de corte y de las variables objeto de medición (apneas, hipopneas, desaturaciones, arousals, etc.). Además, este tipo de estudios también va a presentar problemas metodológicos inherentes a todas las investigaciones poblacionales que deben abarcar un amplio número de individuos.

El estudio de Lavie³⁵ fue el primer intento de evaluar la prevalencia del SAHS en la comunidad. Un cuestionario sobre problemas relacionados con el sueño fue retornado por 1502 trabajadores industriales, de los cuales fueron seleccionados 300 en proporciones iguales a la prevalencia referida de somnolencia excesiva (8.1%), insomnio (20.1%) y ausencia de síntomas (71.8%), para la práctica de una PSG convencional sin oximetría. De aquellos seleccionados, se realizaron finalmente el estudio 80% del grupo con somnolencia excesiva y 19% de los que no presentaban síntomas, con una aceptación global de un 26% (78/300). Utilizando un IA >10 como punto de corte, encontraron 8 individuos que superaban este dintel y, extrapolando a la población original, estimaban una prevalencia de 2.7% (8/300). Este clásico estudio ilustra el sesgo

de selección que comporta el hecho de aplicar instrumentos de cribaje a la hora de elegir muestras representativas a partir de una población a estudio mucho más amplia.

Para solventar el posible sesgo de selección, Stradling y Crosby³⁸ intentaron realizar una oximetría nocturna domiciliaria en el total de una población de 1001 varones de 35 a 65 años de edad seleccionados de la comunidad, realizándose finalmente la exploración en 893 (89%). Determinando las desaturaciones mayores de un 4%, y definiendo el SAHS como la asociación de más de 10 desaturaciones por hora junto a la presencia de síntomas, la prevalencia estimada fue del 1%. Sin embargo, la metodología empleada presenta claras limitaciones ya que, como es sabido, no todos los fenómenos obstructivos de la vía aérea superior se acompañan de desaturaciones de las características seleccionadas por los autores¹¹. En este sentido, Douglas et al.¹¹ han mostrado que usando descensos de la oximetría $\geq 4\%$ quedan sin detectar un 20% de eventos.

Young et al.³⁹, en un amplio estudio enmarcado dentro del seguimiento prospectivo Wisconsin Sleep Cohort Study, hallaron una elevada prevalencia de SAHS en una población adulta aparentemente sana. Se remitieron 4284 cuestionarios sobre ronquidos, pausas respiratorias e hipersomnias diurnas, a empleados estatales de 30 a 60 años de edad de ambos sexos, de los cuales fueron retornados 3513 (82%). De este grupo se seleccionaron 1453 para la práctica de una PSG convencional en un laboratorio de sueño, correspondiendo al total de los roncadores y a una muestra randomizada del 25% de los no roncadores. La PSG se llevó a cabo finalmente en el 43% de la muestra seleccionada, disponiéndose de 602 trazados analizables (352 varones y 250 mujeres). El 24% de los varones y el 9% de las mujeres tuvieron un IAH ≥ 5 . Al considerar un IAH ≥ 10 y ≥ 15 , las prevalencias estimadas fueron del 15% y 9% en los varones, y del 5% y 4% en las

mujeres, respectivamente. Finalmente, definieron la presencia de SAHS por la coexistencia en un mismo individuo de un IAH ≥ 5 e hipersomnias diurnas. Con este criterio, 4% de los varones y 2% de las mujeres cumplían criterios de SAHS. Sin embargo, estas prevalencias estimadas pueden ser sobrevaloraciones de la realidad ya que la PSG convencional facilita el sueño en decúbito supino, postura en la que los eventos obstructivos son más frecuentes. Por otra parte, la frecuencia de sujetos que reportan somnolencia diurna no fue estadísticamente diferente entre aquellos en los que se objetivan TRS y aquellos que no los presentan, con lo cual otros factores diferentes del SAHS podrían explicar la somnolencia en la población general cuestionando su inclusión en la definición del SAHS. Así, la presencia de ronquido sólo fue predictiva de IAH ≥ 15 , sugiriendo que para valores menores de 15 la consideración de la hipersomnia como indicador de SAHS quizás podía estar influenciada por otros factores de confusión.

Recientemente, 2 estudios han evaluado la prevalencia del SAHS en nuestro país. Durán et al.⁴² han realizado un estudio en la ciudad de Vitoria con una metodología similar al trabajo de Wisconsin. Tras combinar en la definición de SAHS la presencia de IAH ≥ 5 e hipersomnias diurnas en un mismo individuo, estiman una prevalencia de 5.3% en varones de 30 a 70 años de población general. Marín et al.⁴³ han estudiado mediante una oximetría nocturna a 1222 individuos (597 varones, 625 mujeres), mayores de 18 años, en el área metropolitana de Zaragoza. Definiendo el SAHS como la asociación en un individuo de ronquido importante, hipersomnias diurnas y una oximetría nocturna anormal (más de 10 desaturaciones por hora de registro), estimaron una prevalencia de 2.2% en varones y 0.8% en mujeres.

También es remarcable un posible significado diferente de los episodios apneicos según la edad. En la población infantil, a diferencia de los adultos, la hipertrofia adenoidea y amigdalar constituye la causa más común del SAHS, presentando buena respuesta a la cirugía⁴⁴. Por otro lado, se ha visto una elevada prevalencia de apneas del sueño en diferentes poblaciones de ancianos (24-62%). No obstante, estos estudios se han basado exclusivamente en criterios de laboratorio, sin valorar la sintomatología acompañante, y no han diferenciado entre apneas obstructivas y centrales. Estos aspectos han sido abordados en un estudio reciente⁴⁸ en varones de la población general con edades comprendidas entre 20 y 100 años, hallando un aumento de prevalencia de las apneas del sueño con la edad debido, al menos en parte, a la presencia de apneas centrales en edades superiores a los 65 años. Así, definiendo el SAHS por la presencia de apneas obstructivas (IAH ≥ 10) y síntomas diurnos, los autores hallan una prevalencia de 1.2, 4.7 y 1.7% en los grupos de edad de 20-44, 45-64 y 65-100 años, respectivamente.

Una dificultad añadida a los estudios de prevalencia es la descripción reciente de que pueden tener lugar trastornos respiratorios del sueño con fragmentación del sueño sin apneas, hipopneas ni desaturaciones¹³, no habiendo sido considerados este tipo de pacientes en ninguno de los estudios de prevalencia realizados.

En definitiva, una vez considerados los problemas de definición y metodológicos en los estudios sobre prevalencia del SAHS, parece razonable que aproximadamente 1-5% de varones adultos de la población general, y una proporción algo menor de mujeres, pueden estar afectados de un SAHS clínicamente significativo. Esta prevalencia sería equiparable a la que presentan enfermedades tan comunes como la diabetes mellitus⁴⁹ o el asma⁵⁰, hecho que pone de relieve la importancia del SAHS.

1.3. CONSECUENCIAS RELACIONADAS CON EL SAHS

Los episodios de obstrucción de la VAS determinan consecuencias fisiopatológicas muy diversas, a las que se atribuyen las diferentes manifestaciones clínicas del SAHS.

1.3.1. CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES

Las consecuencias cardiovasculares del SAHS pueden ser consideradas desde 2 vertientes. En primer lugar, cabe considerar los cambios cardiovasculares agudos que ocurren con cada apnea y, en segundo lugar, las posibles consecuencias ocasionadas a largo plazo: hipertensión arterial (HTA), arritmias, disfunción cardíaca, cardiopatía isquémica o accidentes vasculares cerebrales (AVC).

1.3.1.1. EFECTOS CARDIOVASCULARES AGUDOS DURANTE LAS APNEAS

Los efectos cardiovasculares agudos vienen vehiculados por diversas alteraciones secundarias a las apneas e hipopneas, principalmente la hipoxemia, los esfuerzos inspiratorios con una vía aérea superior ocluida y los despertares al final del episodio obstructivo. Los sucesivos ciclos de apnea-ventilación, que se producen repetidas veces a lo largo de la noche en los pacientes con SAHS, se han subdividido en 3 fases, presentando cada una de ellas características hemodinámicas propias⁵¹. El período inicial de la apnea (fase I) está caracterizado por normoxia o ligera hipoxia y una frecuencia cardíaca estable. Oscilaciones de la presión pleural inducidas por aumentos leves en los esfuerzos inspiratorios ocasionan un pulso paradójico. Cuando la apnea avanza (fase II)

se caracteriza por hipoxia progresiva, incremento constante de las oscilaciones de la presión pleural y aumento de la tensión arterial. La respuesta de la frecuencia cardíaca en esta fase II de la apnea parece ser dependiente de la fase del sueño⁵². Así, una apnea en sueño no-REM incrementa la frecuencia cardíaca mientras que en sueño REM la disminuye. A continuación de la restauración de la ventilación (fase III), la saturación de oxígeno comienza a aumentar. Las oscilaciones en la presión pleural disminuyen comparadas con el último período de la fase II, pero permanecen elevadas respecto a la respiración normal. La frecuencia cardíaca aumenta en el período inmediato postapnea y la presión arterial se eleva bruscamente para alcanzar un pico en las primeras respiraciones tras la apnea.

Los intentos respiratorios repetidos contra una vía aérea ocluida durante las apneas obstructivas conducen a esfuerzos inspiratorios crecientes a medida que avanza la apnea, ocasionando una disminución de la presión intratorácica. Una consecuencia hemodinámica de lo anterior es el aumento de la poscarga ventricular izquierda⁵³ y del retorno venoso al ventrículo derecho⁵⁴. Un colapso de las venas al nivel de su entrada en el torax puede limitar en parte este último fenómeno⁵⁵. El incremento del retorno venoso y, consecuentemente, del volumen ventricular derecho, tiende a desplazar el septo interventricular⁵⁶, a resultas de lo cual se reduce el llenado y la eyección del ventrículo izquierdo. Estudios mediante técnicas no invasivas han demostrado una disminución en el gasto cardíaco durante las apneas obstructivas en sueño no-REM, especulándose que estos cambios sean causados por una disminución del volumen sistólico ventricular izquierdo durante la apnea y la primera respiración tras la restauración de la ventilación.

La hipoxia tiene también un marcado impacto en el control de la presión arterial. El efecto vascular local de una hipoxia relativamente importante provoca vasodilatación⁵⁹.

Sustancias vasoactivas derivadas del endotelio vascular, como el óxido nítrico, la adenosina o los eicosanoides, pueden estar implicadas en esta respuesta⁶⁰. En contraste con estos efectos vasculares directos, el efecto de la hipoxia sobre los quimiorreceptores carotídeos y sobre el sistema nervioso central ocasiona vasoconstricción refleja, aumento de la frecuencia cardíaca y activación del sistema nervioso autónomo simpático. Así, el ascenso de la tensión arterial que se produce con la resolución de la apnea, se correlaciona con el grado de hipoxia durante la apnea⁶⁸. De acuerdo con esto, la simulación de apneas obstructivas durante la vigilia produce aumentos en la presión arterial que son atenuados si se suprime el estímulo hipóxico⁶⁹. Paralelamente, tanto la liberación como el aclaramiento de noradrenalina están aumentados en voluntarios sanos expuestos a hipoxia aguda⁶⁵. La señal nerviosa de los músculos simpáticos, la cual refleja la actividad simpática periférica, está inhibida durante la fase I de la apnea obstructiva; durante la fase II se produce un aumento gradual, que es seguido por una marcada inhibición en la fase III⁷⁰. El cambio en la señal nerviosa simpática está asociado con cambios en una dirección similar en la resistencia vascular⁷¹ y puede de esta forma tener implicaciones en el aumento de la presión arterial observado en la fase II. Finalmente, junto a la posibilidad de que la hipoxia incremente la actividad simpática en esta situación, un estudio reciente también sugiere que la hipercapnia contribuye en la quimioestimulación del sistema simpático⁷².

El arousal o despertar electroencefalográfico ocurre en la fase III de la apnea y conduce al restablecimiento de la ventilación. Este arousal puede incrementar aún más la resistencia periférica total mediante un aumento de la actividad nerviosa simpática⁷⁰. El despertar del sueño normal aumenta la presión arterial en un nivel similar al visto durante el arousal inducido por la apnea del sueño³¹. Los trastornos del sueño de causa no

respiratoria que dan lugar a arousals, como los movimientos periódicos de las piernas, también provocan elevaciones de la presión arterial similares a los del SAHS⁷³. Por otro lado, el estadio del sueño también afecta a la presión arterial⁷⁴ y, de esta forma, a la respuesta hemodinámica inducida por las apneas obstructivas⁷⁵. Así, se ha observado una mayor presión arterial basal y una respuesta hemodinámica más pronunciada a la obstrucción de la respiración en sueño REM respecto al sueño no-REM. Apneas obstructivas con un descenso comparable en la saturación de oxígeno, ocasionan un incremento de la tensión arterial 10 mm Hg mayor en la fase III cuando se producen en sueño REM. Es posible que esto sea debido a una mayor actividad simpática en esa fase del sueño que ocasione un estado basal caracterizado por una resistencia vascular periférica aumentada.

1.3.1.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

A pesar de las evidentes elevaciones recurrentes de la tensión arterial con las apneas obstructivas³⁰, que a su vez elevan la tensión arterial media durante el sueño⁷⁶, la relación entre el SAHS y la HTA diurna es compleja.

El mecanismo responsable de la posible conversión de las respuestas presoras nocturnas vistas con las apneas en HTA diurna persistente no está completamente dilucidado. La hipoxia, actuando mediante la activación del sistema nervioso simpático por vía de los quimiorreceptores carotídeos, parece jugar un papel importante. Un modelo de hipertensión inducida por hipoxia intermitente en ratas apoya esta posibilidad⁷⁷. En dicho modelo, la aparición de hipertensión crónica tras el estímulo hipóxico intermitente no aparecía si el experimento era precedido de denervación de los

quimiorreceptores carotídeos o de simpatectomía química. Por otro lado, también existen evidencias que pacientes con SAHS e HTA presentan un aumento de la actividad nerviosa simpática⁷⁸ y de catecolaminas circulantes⁷⁹.

Además del papel de la hipoxia, se han descrito alteraciones en diferentes mecanismos homeostáticos circulatorios en los pacientes con SAHS. Uno de estos mecanismos implica la posible asociación del SAHS con una disfunción de la vasculatura periférica y de las sustancias vasoactivas liberadas a ese nivel, como el óxido nítrico⁸⁰ o la endotelina-1⁸¹. Por otra parte, los cambios producidos en la presión intratorácica durante las apneas obstructivas parecen afectar a los mecanismos reguladores del volumen circulatorio. Así, el incremento del retorno venoso provoca un estrés mecánico en la aurícula derecha que conlleva una liberación aumentada del péptido natriurético atrial⁸². También se ha detectado en estos pacientes una baja actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁸³, que podría representar una respuesta compensadora a la hipervolemia central. Sin embargo, se ha postulado que en determinados pacientes con SAHS una respuesta insuficiente de estos mecanismos reguladores del volumen circulante, podría influir en el desarrollo de HTA crónica. Finalmente, otro mecanismo implicado ha sido la disfunción de los barorreceptores⁸⁴. Un descenso de la sensibilidad refleja de los mismos también puede participar en el aumento de la descarga simpática y de los niveles de noradrenalina circulantes vistos en pacientes con SAHS durante el día⁷⁸, incidiendo en el posible aumento de la tensión arterial diurna.

Recientemente, ha sido publicada la primera evidencia experimental en un modelo canino que establece una relación causal temporal entre las apneas del sueño y la HTA diurna⁸⁵. La obstrucción repetitiva durante el sueño de la VAS, inducida por un dispositivo implantado a nivel traqueal, aumenta aproximadamente un 10% la tensión

arterial nocturna, y conlleva un aumento significativo de la tensión arterial diurna ya aparente a las 2 semanas y que fue máximo a las 5 semanas, retornando a la normalidad a las 3 semanas de suspender las apneas. Este hallazgo, a pesar de las notables diferencias respecto al SAHS en humanos, viene a apoyar la existencia de un nexo directo entre las apneas obstructivas y la hipertensión.

En el terreno clínico-epidemiológico, las descripciones iniciales del SAHS en los años 70 mostraron una prevalencia de HTA sistémica diurna de hasta un 50%³. Evaluando esta relación desde un punto de vista alternativo, también se han visto apneas obstructivas del sueño aproximadamente en un 30% de pacientes afectados de HTA esencial. Sin embargo, la presencia en estos estudios de factores de confusión que se asocian a ambos procesos, como obesidad, consumo de alcohol o tabaco, sexo o edad, y diferencias en la selección de los pacientes estudiados y en las definiciones de SAHS e HTA empleadas, hacen que la interpretación de los mismos resulte difícil. Estudios recientes han tenido en cuenta estas limitaciones metodológicas. Worsnop et al.⁹⁰ estudiaron, mediante PSG y registro ambulatorio continuo de 24 horas de la presión arterial, a 93 sujetos que no sabían *a priori* que el estudio incluyera la investigación de alteraciones respiratorias durante el sueño. El análisis mediante regresión logística mostró una asociación entre la presencia de HTA y un IAH >5 que, aunque parcialmente explicada por los factores confusores, persistió cuando los mismos fueron controlados. Por otra parte, Young et al.⁹¹ realizaron un estudio poblacional incluido en el Wisconsin Sleep Cohort Study. Valoraron a 1060 adultos a los que se practicó una PSG y una medición de la presión arterial previa a la misma. Los autores comprobaron que un IAH >5 se asociaba con HTA independientemente de los factores confusores citados previamente y que, de forma interesante, el incremento de la tensión arterial mostraba un

comportamiento dosis-respuesta: a mayor IAH, mayor incremento tensional. Estos resultados también han sido confirmados en un estudio prospectivo de esta cohorte⁹³.

La valoración de la respuesta de la tensión arterial a un tratamiento efectivo del SAHS constituye una manera alternativa de abordar esta asociación. En pacientes que eran tratados con CPAP nasal, se ha visto que retirando este tratamiento se producía un aumento en la tensión arterial diurna, mientras que al reintroducirlo descendía de nuevo⁹⁴. Además, varios estudios han mostrado de ligeros a moderados descensos de la tensión arterial (5-10 mmHg) tras el tratamiento del SAHS con CPAP nasal o traqueostomía⁹⁷. Generalmente, las respuestas más evidentes de la tensión arterial al tratamiento del SAHS se han visto en pacientes con un patrón de tensión arterial nocturna “nondipping”⁹⁵, en el que los valores nocturnos de la tensión arterial no presentan el normal descenso superior al 10% respecto a los valores diurnos. Sin embargo, otros estudios no han mostrado variaciones significativas en la tensión arterial tras el tratamiento del SAHS⁹⁸. Una explicación sugerida es que la falta de respuesta observada en ciertas ocasiones se debe al establecimiento de cambios vasculares irreversibles que precederían al tratamiento del SAHS.

En definitiva, las evidencias actuales apoyarían una asociación entre SAHS e HTA diurna, y esta asociación podría participar en la génesis de complicaciones cardiovasculares a largo plazo, tales como AVC o cardiopatía isquémica, en los pacientes con SAHS.

1.3.1.3. ARRITMIAS CARDÍACAS

La frecuencia cardíaca presenta cambios notables durante cada ciclo de apnea⁹⁹, con una taquicardización en la fase III de la apnea secundaria al arousal y a la

hiperventilación. Como ha sido citado previamente, el cambio de la frecuencia cardíaca en la fase II de la apnea, a diferencia de las fases I y III, parece dependiente del estadio del sueño, ocasionando en sueño no-REM un incremento mientras que en sueño REM disminuye⁵². Se ha comprobado que la atropina previene la respuesta bradicárdica a la apnea sugiriendo una contribución vagal¹⁰⁰. Esta contribución vagal vendría mediada por los cambios en la presión intratorácica y la activación de receptores de la vía aérea superior durante las apneas, aún en ausencia de inflación pulmonar u otro estímulo de los mecanorreceptores pulmonares¹⁰¹. La bradicardia inducida por la apnea comporta una reducción en el consumo de oxígeno y un aumento de duración de la diástole que mejorará el aporte de oxígeno al miocardio¹⁰². Aparte de estos cambios cíclicos típicos en los pacientes con SAHS, que pueden ser considerados como una forma aumentada de la arritmia sinusal respiratoria normal¹⁰³, también se han descrito en estos pacientes otras arritmias cardíacas.

Durante las apneas han sido descritas bradicardias por debajo de 40 latidos por minuto, bloqueo aurículo-ventricular (AV) de 2º o 3º grado y bloqueo sinusal. La prevalencia de estas bradiarritmias en los pacientes con SAHS varía de forma notable entre los diferentes estudios, posiblemente debido a diferencias entre los grupos de pacientes valorados. Estos estudios han mostrado como factores predisponentes de las mismas un SAHS grave con IAH >50, una obesidad mórbida, la fase REM del sueño y la hipoxia nocturna grave. En el estudio de Becker et al.¹⁰⁴, 17 de 239 SAHS (7%) presentaron un total de 1575 bloqueos de conducción (paradas sinusales o bloqueos AV de 2º y 3º grado) y más del 90% de los mismos fueron prevenidos por el tratamiento con CPAP nasal. Un estudio electrofisiológico realizado en 15 pacientes con SAHS y bradiarritmia no mostró alteraciones o únicamente una ligera disfunción del nodo sinusal

o de la conducción AV, y casi todas estas anomalías fueron reversibles con la administración de atropina¹⁰⁰. Las coronariografías realizadas en estos mismos pacientes no revelaron la existencia de una enfermedad coronaria significativa. Así pues, un aumento del tono vagal parece jugar un papel importante en la génesis de estas bradiarritmias.

Mientras que la mayoría de los estudios han mostrado un aumento de extrasístoles ventriculares (EV) durante el sueño en pacientes con SAHS, solamente un estudio encontró una disminución¹¹⁰. La hipoxia parece tener de nuevo un papel etiológico importante, habiéndose descrito un marcado incremento de EV con saturaciones de oxígeno por debajo del 60%¹⁰⁷. En un estudio prospectivo en 458 pacientes con sospecha de SAHS¹⁰⁸, las EV fueron más frecuentes en pacientes con SAHS (58%, IAH >10) respecto a aquellos sin SAHS (42%). Contrariamente, otro estudio similar no halló diferencias en la frecuencia de EV ni de taquicardia ventricular entre los pacientes con SAHS y los controles¹⁰⁹. La cardiopatía isquémica concomitante también se ha propugnado como predisponente a estas arritmias. En pacientes afectados de SAHS, las EV fueron vistas fundamentalmente en aquéllos con isquemia miocárdica nocturna, demostrada por depresión del segmento ST¹¹¹. Por otro lado, el SAHS no incrementó las EV en 74 pacientes con cardiopatía isquémica¹¹².

En resumen, aunque las arritmias han sido postuladas como contribuidoras a un riesgo cardiovascular aumentado en los pacientes con SAHS, no disponemos de datos que evalúen el curso natural de las mismas. Además, no existe una clara evidencia epidemiológica de una relación causal entre el SAHS y las arritmias cuando son considerados los factores de confusión¹¹³.

1.3.1.4. DISFUNCIÓN CARDÍACA

Los aumentos agudos de la postcarga ventricular izquierda, debidos a las oscilaciones de la presión intratorácica y a las elevaciones de la tensión arterial con cada apnea, se ha postulado que pueden conducir a alteraciones estructurales del ventrículo izquierdo y, finalmente, a insuficiencia cardíaca. Un estudio encontró un mayor grosor de la pared ventricular izquierda en pacientes con SAHS respecto a controles ajustados por edad y obesidad¹¹⁴. El incremento de grosor era independiente de la tensión arterial diurna y sugería un efecto directo de la hipertensión nocturna. Sin embargo, esto no ha sido confirmado en estudios posteriores. Davies et al.¹¹⁶ estudiaron un grupo de pacientes con SAHS, roncadores y controles ajustados por edad, sexo, obesidad, tabaquismo y consumo de alcohol, no hallando diferencias en el diámetro ni en el grosor de la pared ventricular izquierda.

Además de los cambios hemodinámicos, se ha apuntado que otros aspectos de las apneas obstructivas como la hipoxemia pueden jugar un papel importante en el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). En un modelo experimental de rata, cortos períodos de hipoxia repetida ocasionan hipertrofia ventricular¹¹⁷. El aumento de la actividad nerviosa simpática, inducido en este experimento y también visto en los pacientes con SAHS⁷⁸, se propuso como promotor del crecimiento de las células cardíacas. En un estudio evaluando esta hipótesis¹¹⁸, la HVI fue vista en el 41% de 51 pacientes varones afectos de SAHS. La hipoxia nocturna y el índice de apnea se correlacionaron significativamente con la HVI. Los niveles matutinos de noradrenalina en plasma estaban aumentados respecto a los vespertinos, y ese incremento se

correlacionaba con la hipoxia nocturna. Sin embargo, la obesidad fue un hallazgo frecuente en los pacientes con HVI y los autores no incluyeron un grupo control.

Por otro lado, el tratamiento con CPAP nasal se ha visto que mejora la función ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática y apneas obstructivas del sueño¹¹⁹. La retirada de la CPAP nasal en estos pacientes ocasionó de nuevo una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda. Estos hallazgos sugieren una participación del SAHS en la disfunción ventricular izquierda de causa no filiada.

La disfunción ventricular derecha en los pacientes con SAHS parece ligada básicamente a la coexistencia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹²⁰, hipercapnia o incluso a una leve hipoxemia diurna¹²¹, como será comentado en el apartado de las consecuencias respiratorias del SAHS. Al margen de esto, un estudio reciente ha investigado la función ventricular derecha en 107 pacientes con SAHS sin hipoxemia diurna ni EPOC asociada¹²². La fracción de eyección ventricular derecha, determinada mediante ecocardiografía, estaba disminuida en el 18% de estos pacientes, y se correlacionaba con el IAH y la hipoxia nocturna, pero no con la edad, la obesidad ni con ningún parámetro de función pulmonar. Hallazgos similares han sido vistos en otro estudio llevado a cabo en 112 sujetos obesos con y sin SAHS remitidos a un laboratorio de sueño¹²³. Una disfunción ventricular derecha, determinada mediante ventriculografía isotópica, fue hallada en el 31% de los pacientes con SAHS. La repetición del estudio en 7 pacientes tras 6-24 meses de tratamiento con CPAP nasal, mostró un incremento en la fracción de eyección ventricular derecha media de 30 a 39%.

Así, aunque con cierta controversia, hay evidencias de que el SAHS afecta adversamente la función cardíaca y que estos cambios pueden ser potencialmente reversibles mediante el tratamiento con CPAP nasal.

1.3.1.5. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las apneas obstructivas del sueño pueden participar en la génesis de la enfermedad cardíaca coronaria por medio de diversos mecanismos. La hipoxia¹²⁴ y la activación simpática¹²⁵, consecuencias prominentes de las apneas obstructivas del sueño, se ha visto que pueden acelerar el proceso de génesis de aterosclerosis. La lesión isquémica repetida del endotelio de las arterias se ha sugerido como un posible mecanismo generador de la placa de ateroma¹²⁴, con proliferación de células musculares lisas y acúmulo de lípidos a ese nivel. Esto ha sido demostrado en un modelo experimental de aterosclerosis en conejos, en el cual la hipoxia repetitiva se ha mostrado como aceleradora del proceso¹²⁶. Por otro lado, en los pacientes con SAHS se ha detectado un incremento matutino en la concentración de fibrinógeno¹²⁷, una disminución de la actividad fibrinolítica¹²⁸ y un aumento de la activación plaquetaria¹²⁹, que también vendrían a incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares en estos pacientes.

Actuando sobre esta base, la hipoxemia y los cambios hemodinámicos agudos asociados con las apneas pueden precipitar directamente la isquemia miocárdica nocturna. Schäfer et al.¹¹¹ detectaron descensos nocturnos asintomáticos del segmento ST en pacientes con SAHS que presentaban lesiones coronarias en el cateterismo. El 85% de esos episodios de isquemia miocárdica fueron concomitantes a apneas con desaturaciones mayores del 3%. Estos descensos nocturnos asintomáticos del segmento

ST también fueron observados en 7 de 23 pacientes con SAHS pero sin historia sugestiva de cardiopatía isquémica¹³⁰, siendo revertidos por el tratamiento con CPAP nasal. Con un enfoque alternativo, otro estudio transversal también ha detectado apneas del sueño en 9 de 10 pacientes con angina de pecho y angor nocturno¹³¹. La reducción del número de episodios electrocardiográficos de isquemia miocárdica nocturna y la mejora subjetiva experimentada por los pacientes tras el tratamiento del trastorno respiratorio del sueño con CPAP nasal, aboga por un papel de las apneas como desencadenante directo de esa isquemia nocturna.

Desde un punto de vista epidemiológico, varios estudios han relacionado la cardiopatía isquémica y el SAHS. Hung et al.¹³² estudiaron a 101 pacientes varones supervivientes de un infarto agudo de miocardio (IAM) y a 63 controles ajustados por edad. Se halló un IA>5 en 36% de los casos y en 4% de los controles. Un IA>5.3 permaneció como un predictor independiente de IAM tras ajustar por factores de confusión como edad, obesidad, HTA, hábito tabáquico y nivel de colesterol. Dos trabajos adicionales, con un diseño caso-control similar al anterior, han estudiado 142 varones¹³³ y 102 mujeres¹³⁴ con síntomas de angor y comprobación angiográfica del diagnóstico de cardiopatía isquémica. Un IAH >10 fue casi 2 veces más frecuente en los varones con cardiopatía isquémica (37 versus 20%) y 3 veces en las mujeres (30 versus 10%), comparado con controles ajustados por edad. En otro estudio reciente, Peker et al.¹³⁵ han comparado 62 pacientes que requirieron cuidados intensivos por angina de pecho o IAM, con 62 controles ajustados por edad, sexo y obesidad. El SAHS, definido por un IAH >10, fue más frecuente en los pacientes (31%) respecto a los controles (13%). El SAHS persistió como un factor predictor independiente de enfermedad

coronaria (odds ratio 3.1, intervalo de confianza 95% 1.2-8.3) tras ajustar mediante regresión logística por otros factores de riesgo conocidos.

Sin embargo, en los estudios citados el diagnóstico de las apneas del sueño fue hecho con posterioridad al de la cardiopatía isquémica, y ésta también puede desestabilizar el control ventilatorio¹³⁶, especialmente en casos avanzados que conllevan disfunción cardíaca, pudiendo agravar o incluso preceder a las apneas del sueño. Además, el carácter transversal de estos estudios no permite establecer un nexo causal entre las apneas del sueño y la cardiopatía isquémica. Partinen et al.¹³⁷ han evaluado la incidencia de morbilidad cardiovascular en una cohorte retrospectiva de pacientes diagnosticados de SAHS, en el único estudio longitudinal disponible en la literatura. Tras realizar un análisis de regresión de Cox, ajustando en el mismo por edad, obesidad e IA, hallan una morbilidad cardiovascular, a los 7 años de seguimiento, 2.3 veces mayor en aquellos pacientes a los que se aconsejó medidas terapéuticas conservadoras (n = 127) respecto a aquellos tratados con traqueostomía (n = 71). Sin embargo, la consideración conjunta de la incidencia de IAM, AVC o aparición de HTA como morbilidad cardiovascular no permite valorar cada una de estas complicaciones por separado.

En definitiva, la asociación entre el SAHS y la cardiopatía isquémica parece pues persistir en diversos estudios tras ajustar por los diferentes factores de confusión. Por otro lado, y a pesar de la falta de estudios longitudinales sólidos que lo confirmen, parece biológicamente plausible la hipótesis de que el SAHS puede actuar junto con otros factores de riesgo coronario acelerando la aterosclerosis coronaria o precipitando la isquemia miocárdica nocturna.

1.3.1.6. ACCIDENTES VASCULARES CEREBRALES (AVC)

Determinados hallazgos fisiopatológicos relacionados con las apneas obstructivas del sueño apoyarían un incremento del riesgo de AVC en pacientes con SAHS. La presión intracraneal aumenta de forma pronunciada a lo largo de una apnea obstructiva¹³⁸, habiéndose correlacionado con la congestión venosa central que tiene lugar durante la misma. Varios estudios han evaluado las variaciones del flujo sanguíneo cerebral que acontecen con las apneas reflejando un patrón complejo. Algunos estudios han demostrado un aumento del flujo sanguíneo cerebral durante las apneas. Sin embargo, la reducción simultánea de la oxihemoglobina a nivel cerebral sugiere que el incremento del flujo es insuficiente para prevenir la hipoxia tisular cerebral¹⁴⁰. Por el contrario, otros estudios hallan una disminución del flujo sanguíneo cerebral con las apneas. En cualquier caso, la velocidad del flujo cerebral mostró una correlación directa con la tensión arterial sistémica¹⁴⁴, sugiriendo que la autorregulación vasculocerebral sería insuficiente para proteger al cerebro de los cambios repetitivos de la tensión arterial que ocurren con las apneas y que podrían ocasionar lesiones de los pequeños vasos cerebrales.

La alteración matutina de diversos mecanismos de la coagulación en los pacientes con SAHS, ya mencionada previamente, junto con un aumento concomitante de la viscosidad sanguínea¹²⁷, también podrían favorecer las complicaciones vasculo-cerebrales. Las vibraciones del ronquido han sido hipotetizadas como otro posible mecanismo implicado en la génesis de aterosclerosis en el territorio carotídeo, mediante una lesión directa y repetitiva de las paredes arteriales¹⁴⁵. Finalmente, se ha sugerido la participación de una reducción matutina en la reactividad vascular cerebral a la hipercapnia¹⁴⁶.

Por otra parte, el roncar ha sido postulado como un posible factor de riesgo de AVC. Palomäki et al.¹⁴⁹ encontraron que la probabilidad de sufrir un AVC era mayor entre los roncadores, especialmente entre aquellos que presentaban obesidad e hipersomnía. Por contra, una cohorte prospectiva finlandesa no mostró un incremento significativo del riesgo de tener un AVC a los 3 años de seguimiento¹⁵⁰. En cualquier caso, la baja predictibilidad del ronquido respecto al SAHS⁴⁰ implica considerables limitaciones a la hora de realizar extrapolaciones.

El estudio de la prevalencia de apneas del sueño en poblaciones que han sufrido un AVC constituye un abordaje alternativo. Sin embargo, este enfoque, desde un punto de vista epidemiológico, está limitado por el hecho de que el AVC *per se* puede ocasionar alteraciones en el control central de la respiración y en el tono de la VAS¹⁵⁷. Un estudio caso-control¹⁵⁴ de 24 pacientes con AVC y 27 controles, ajustados por edad y sexo, halló una prevalencia de apneas obstructivas del sueño en 77% de los varones con AVC y en 23% de los controles. Las proporciones respectivas en las mujeres fueron de 64 y 14%, aunque aquellas con el antecedente de AVC presentaban un mayor IMC (32.9 respecto 25.1 kg·m⁻²). La mortalidad a los 4 años en los pacientes con AVC fue del 21%, y todos los fallecimientos se produjeron en aquellos con apneas del sueño. Parra et al.¹⁵² estudiaron 161 pacientes consecutivos que habían sufrido un AVC, realizando un registro del sueño en las primeras 48-72 horas tras el AVC y otro posterior a los 3 meses. No hallaron correlación entre la topografía de la lesión neurológica y la presencia o el tipo de trastornos respiratorios del sueño. Sin embargo, los eventos centrales y el patrón respiratorio de Cheyne-Stokes disminuyeron entre la fase aguda y la fase de estabilidad, pudiendo ser una consecuencia del proceso neurológico. Mientras, los

eventos obstructivos, que no disminuyeron entre los dos estudios, podrían ser una condición previa a la enfermedad neurológica.

Así, a pesar de los posibles nexos fisiopatológicos, la evidencia epidemiológica de una asociación directa entre SAHS y AVC es insuficiente. No obstante, el SAHS es frecuente en los pacientes con AVC y puede ser un predictor importante de la evolución de los mismos.

1.3.2. CONSECUENCIAS NEUROCOGNITIVAS. ACCIDENTABILIDAD

Estudios de pacientes afectados de SAHS han demostrado una asociación con hipersomnia diurna (HSD) y alteraciones cognitivas, incluyendo problemas de memoria, concentración y deficiente capacidad para la realización de tareas. Múltiples trabajos han intentado determinar las causas de estas alteraciones. Sin embargo, diferencias metodológicas de los mismos en el abordaje de la estructura del sueño, los arousals secundarios a la obstrucción de la VAS y la cuantificación de la hipoxemia y de sus consecuencias, dificultan establecer dichas causas. Así, existen estudios que priorizan la fragmentación del sueño¹⁶¹ mientras que otros consideran la hipoxemia¹⁶² como el principal mecanismo causal de las alteraciones neurocognitivas en el SAHS.

En el ámbito de la morbimortalidad relacionada con el SAHS, una consecuencia importante de la somnolencia y de las demás alteraciones cognitivas sería la predisposición a los accidentes. Esta predisposición fue descrita en varios estudios que sugerían una tasa aumentada de accidentes de tráfico en pacientes con SAHS. Sin embargo, estos estudios han sido criticados por ser muestras pequeñas o por basarse en

datos autorreferidos por los mismos pacientes. Salvando estas dificultades metodológicas, Terán-Santos et al.¹⁶⁵ han publicado recientemente un meticuloso estudio controlado valorando esta asociación. Estudiaron a 102 conductores que habían tenido un accidente de tráfico en autopista y a 152 controles. Un IAH mayor o igual a 10 se detectó en el 21% de los casos y en el 4% de los controles. Comparados con aquellos sin apneas del sueño, los individuos con un IAH ≥ 10 presentaron una odds ratio de 6.3 (intervalo de confianza 95%: 2.4-16.2) de tener accidentes de tráfico. Esta relación persistió tras ajustar por múltiples factores de confusión, tales como consumo de alcohol, alteraciones visuales, años de conducción, consumo de medicamentos que pudieran causar somnolencia, edad y horario de sueño. Estos datos apoyan pues que el SAHS sea un importante factor de riesgo para accidentes de tráfico. Además, en un estudio poblacional¹⁶⁶, este riesgo ha mostrado estar ya presente a partir de niveles bajos de apneas, registrándose en varones con IAH > 5 un riesgo aumentado al menos 3 veces de padecer algún accidente en un período de 5 años.

Por otro lado, a pesar del interés suscitado por este problema, la identificación de marcadores que indiquen el riesgo de accidentes en estos pacientes no está aclarada por completo. La hipersomnias diurna¹⁶⁷ y, más concretamente, la presencia de somnolencia al conducir han sido apuntadas como indicativas de este riesgo. También se ha apuntado la presencia de un SAHS grave, determinado por un IAH elevado, como marcador de riesgo. Sin embargo, en un reciente estudio caso-control¹⁷², los marcadores clínicos o fisiológicos usados habitualmente para definir la gravedad del SAHS, como IAH, hipoxemia nocturna, grado de somnolencia diurna o incluso la habilidad ante un simulador de conducción, no parecen discriminar qué pacientes presentan mayor riesgo de sufrir estos accidentes de tráfico.

El tratamiento del SAHS ha mostrado una mejoría de las complicaciones neurocognitivas que presentan estos pacientes. En concreto, tras el tratamiento con CPAP nasal se ha objetivado una disminución de la hipersomnia diurna y una mejoría de la vigilancia medida mediante un simulador de conducción. Estas mejoras podrían justificar, al menos en parte, la disminución de accidentes descrita tras este tratamiento. Por otro lado, el tratamiento con CPAP nasal también se ha mostrado eficaz en la reversión de determinados trastornos psiquiátricos que se han relacionado con el SAHS.

1.3.3. CONSECUENCIAS RESPIRATORIAS

La presión arterial pulmonar (PAP) presenta elevaciones transitorias con las apneas obstructivas del sueño. La hipoxia, ocasionando vasoconstricción vascular pulmonar, se ha mostrado como principal responsable de estos aumentos de la PAP. Además, la presión negativa intratorácica generada por las apneas provoca una sobrecarga mecánica sobre el ventrículo izquierdo, con el consiguiente incremento de la presión postcapilar pulmonar¹⁸⁸, aunque en estudios animales recientes este efecto parece tener una influencia limitada en la función ventricular izquierda.

En cualquier caso, se ha hipotetizado que las elevaciones transitorias de la PAP observadas durante las apneas pueden conducir a largo plazo en algunos pacientes con SAHS al desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP). Estudios iniciales hallaron una elevada prevalencia de HTP en el SAHS⁶⁸. Sin embargo, trabajos posteriores a partir de series mayores y no seleccionadas de pacientes han mostrado una prevalencia alrededor del 20%. En el más amplio de estos estudios, Chaouat et al.¹⁹¹ estudiaron prospectivamente 220 pacientes consecutivos afectados de SAHS mediante cateterización

cardíaca derecha, detectando una presión media en arteria pulmonar >20 mmHg en el 17% de los casos. La presencia de HTP se relacionó especialmente con la presencia de obstrucción bronquial en el estudio funcional pulmonar, hipoxemia e hipercapnia, cuestionando que, sin la presencia de estas alteraciones, un paciente con SAHS pueda desarrollar HTP. En este sentido, la coexistencia de EPOC y SAHS, denominada en ocasiones síndrome de solapamiento (“Overlap Syndrome”)¹⁹³, se ha visto en el 11% de los casos de una serie consecutiva de 265 pacientes con SAHS¹⁹⁴. La importancia de la presencia de una EPOC, no necesariamente grave, en el desarrollo de alteraciones gasométricas y de la hemodinámica pulmonar en pacientes con SAHS también ha sido puesta de manifiesto en otros trabajos¹⁹⁵. Por contra, la mayoría de trabajos no ha podido mostrar una relación significativa entre la HTP y la severidad del SAHS expresada mediante el IAH.

Al margen de la obstrucción bronquial, la obesidad y una respuesta quimiorreceptora frente a la hipoxia y la hipercapnia disminuida han sido implicadas en el desarrollo de alteraciones gasométricas permanentes en algunos pacientes con SAHS que, en casos extremos, determinan la presencia de un síndrome de obesidad-hipoventilación¹⁹⁶. Sin embargo, aunque algún estudio ha mostrado una respuesta ventilatoria disminuida a la hipoxia y a la hipercapnia en pacientes afectados de SAHS con alteraciones gasométricas¹⁹⁷, se considera que la presencia de una respuesta disminuida a la hipercapnia sería, tal como ocurre en la EPOC¹⁹⁸, la consecuencia y no la causa de esta hipercapnia crónica. Por su parte, la obesidad es una causa clásica de hipoventilación alveolar diurna que, en algunos casos de obesidad severa, se explica por una restricción pulmonar importante y una disminución de la *compliance* torácica y de la fuerza muscular inspiratoria¹⁹⁹. Además, estos pacientes con SAHS también pueden presentar

episodios de agudización de la insuficiencia ventilatoria, a menudo asociados a encefalopatía hipercápnica y cor pulmonale, que les conducen a una situación crítica²⁰⁰.

1.3.4. MORTALIDAD

Las alteraciones fisiopatológicas que tienen lugar con las apneas del sueño y sus posibles consecuencias clínicas, descritas en los apartados previos, hacen presuponer la asociación del SAHS y mortalidad. Descripciones iniciales del SAHS ya apuntaron esta posible asociación²⁰¹. MacGregor et al.²⁰¹ describieron 22 pacientes diagnosticados de “Síndrome de Pickwick” entre 1959 y 1969, que presentaban insuficiencia cardio-respiratoria y obesidad importante. Siete de los 22 pacientes, posiblemente representantes del extremo más grave de la enfermedad, fallecieron súbitamente poco tiempo después del diagnóstico. En contraposición, un estudio posterior encontró que la mortalidad de pacientes afectos de SAHS (n = 91) no fue diferente respecto a la de aquellos en los que también se había sospechado la enfermedad pero tenían una polisomnografía con un IAH <10 (n=35)²⁰². Ambos grupos presentaron una mortalidad próxima al 10% a los 3 años, mientras que la estimada para la población general era del 3%. Esto reflejaría que al considerar un espectro más amplio de la enfermedad la relación no es tan evidente y otros factores coexistentes podrían participar en la citada asociación.

He et al²⁰³ estudiaron retrospectivamente a 706 pacientes varones diagnosticados de SAHS a lo largo del periodo 1976-1986, pudiendo obtener información del seguimiento de 385 pacientes (54.5%). El tratamiento aplicado en los pacientes localizados fue traqueostomía en 33 casos, CPAP nasal en 25 y úvulopalatofaringoplastia (UPPP) en

60; no recibieron ningún tratamiento 246 pacientes. La supervivencia acumulada a los 8 años en los pacientes con SAHS no tratado y con IA ≤ 20 fue mayor respecto a la de aquellos con IA > 20 (0.96 ± 0.02 frente a 0.63 ± 0.17 , respectivamente). Esta diferencia fue más manifiesta para los pacientes menores de 50 años. Sin embargo, en este grupo de edad también existía una marcada disparidad en el IMC de aquellos pacientes con IA ≤ 20 o > 20 (32.5 frente a $37.6 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$), que no fue ajustada en el análisis y que podría justificar por sí misma parte del exceso de mortalidad detectado. La supervivencia acumulada en los pacientes tratados con UPPP (0.78 ± 0.09 a los 8 años) no fue estadísticamente diferente respecto a aquellos no tratados con IA > 20 . Los pacientes tratados con traqueostomía o CPAP nasal no presentaron ningún fallecimiento. No obstante, la traqueostomía es un tratamiento del SAHS prácticamente abandonado en la actualidad y, por otro lado, como ha sido citado previamente, el grupo tratado con CPAP nasal estaba constituido exclusivamente por 25 pacientes. Al margen de las reseñadas, carencias importantes de este estudio son la ausencia de descripción de las causas de muerte y la falta de ajuste por posibles factores de confusión.

En otro estudio retrospectivo, Keenan et al²⁰⁴ no hallaron diferencias significativas entre la mortalidad de pacientes con SAHS tratados con UPPP (n =149) o CPAP nasal (n =126). Fallecieron 6 pacientes tratados con UPPP y 3 con CPAP nasal. Sin embargo, considerando la mortalidad posiblemente relacionada con el SAHS, sólo se registraron 4 fallecimientos de causa cardiovascular, todos ellos en el grupo de UPPP y debidos a IAM. Además, no evaluaron el efecto sobre la mortalidad de posibles factores confusores asociados.

Partinen et al²⁰⁵, en un estudio similar a los anteriores, registraron una mortalidad de causa fundamentalmente cardiovascular en pacientes con SAHS. Compararon 127

pacientes que recibieron consejo dietético frente a 71 pacientes sometidos a traqueostomía. Los pacientes que habían recibido consejo dietético presentaron una mortalidad del 11% a los 5 años, siendo el 8% debida a causas cardiovasculares. En los pacientes tratados con traqueostomía no se registró ningún fallecimiento. Sin embargo, no se valoró la efectividad del consejo dietético, tanto en lo referido a una posible pérdida ponderal como a la constatación de los beneficios sobre los trastornos respiratorios del sueño mediante una PSG de control.

En un estudio más amplio, Lavie et al²⁰⁶ determinaron la mortalidad de 1620 pacientes (89.9% varones, edad media 48 ± 11 años) diagnosticados de SAHS desde 1976 a 1988 en un laboratorio de sueño y analizaron la importancia de la comorbilidad asociada. Hasta diciembre de 1990 habían fallecido 57 pacientes, siendo las causas de muerte más frecuentes el IAM ($n=12$) y la enfermedad cardíaca ($n=12$). La mortalidad observada, analizada exclusivamente para los varones dado el escaso número de mujeres fallecidas y ajustada por la edad, fue mayor que la esperada en la población general por debajo de los 70 años. Además, analizaron mediante regresión de Cox qué variables incidían en la mortalidad global, la de origen cardio-respiratorio y la causada por IAM en estos pacientes. La edad, la obesidad expresada como IMC y el antecedente de enfermedad pulmonar fueron predictivos de los distintos tipos de mortalidad analizados. El antecedente de HTA fue predictor de la mortalidad global y por IAM. Estos hallazgos evidencian la importancia de la comorbilidad en la mortalidad de los pacientes afectados de SAHS. Sin embargo, los tratamientos del SAHS aplicados, que en otros estudios se han mostrado como un condicionante básico de la evolución de estos pacientes, no fueron considerados en el análisis.

Paralelamente a los anteriores trabajos realizados en poblaciones clínicas de SAHS, la posible relación entre las apneas del sueño y la mortalidad también ha sido estudiada a nivel poblacional. Un estudio prospectivo poblacional (NHANES I)²⁰⁷ llevado a cabo en una cohorte de 7844 adultos en EE.UU., ha demostrado que una historia de “hipersomnia y dormir más de 8 horas al día” se asocia con un 50% de aumento de la mortalidad a los 10 años de seguimiento. Estos análisis se ajustaron por múltiples factores de confusión. Resultados similares se obtuvieron para la incidencia de enfermedad vascular cerebral y de enfermedad coronaria. Sin embargo, la debilidad de este estudio reside en la falta de especificidad de la definición “hipersomnia y dormir más de 8 horas al día” para etiquetar a una población con SAHS no diagnosticado.

Contrariamente a los estudios citados, que apuntan hacia un aumento de la mortalidad en el SAHS, varios trabajos que estudian el subgrupo de pacientes de edad avanzada no confirman este hallazgo. Bliwise et al.²⁰⁸, estudiando individuos mayores de 65 años, demostraron una tasa de mortalidad de 2.67 en sujetos con IAH >10 comparados con los de índices menores. Esta relación careció de significación estadística al ajustar por la edad. Mant et al.²⁰⁹ siguieron a 163 individuos mayores de 70 años durante 4 años. La mortalidad, analizada mediante regresión logística multivariante, se relacionó con la edad y la comorbilidad, pero no con un IAH ≥ 15 . En otro estudio llevado a cabo en 233 ancianos que vivían en residencias²¹⁰, la mortalidad se correlacionó con el IAH en mujeres pero no en varones. La mortalidad aumentaba de forma significativa en mujeres con un IAH >50 respecto a las que presentaban un IAH menor. Sin embargo, en este estudio las apneas eran centrales en un 65% de los casos, circunstancia que difiere respecto a la población sintomática que acude a las clínicas del sueño, en la cual

predominan las apneas obstructivas. Por todo ello, resulta difícil extrapolar los resultados de estos estudios poblacionales a la realidad clínica.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El SAHS constituye un problema importante de salud pública, con una prevalencia estimada de alrededor del 3% en la población general³⁹. Además, los estudios citados previamente apoyan la presencia de consecuencias clínicas a largo plazo relacionadas con el SAHS. Sin embargo, estos estudios han sido criticados por su diseño retrospectivo o transversal y así, a pesar de los posibles nexos fisiopatológicos existentes, la evidencia epidemiológica de una asociación directa entre el SAHS y la citada morbimortalidad es insuficiente.

Ante esta situación, se ha postulado la necesidad de realizar estudios prospectivos que evalúen los efectos adversos del SAHS sobre la salud¹¹³. Sin embargo, la realización de estos estudios prospectivos evaluando, por ejemplo, la incidencia de cardiopatía isquémica o de mortalidad en pacientes con SAHS es compleja. La existencia desde 1981 de tratamientos como la CPAP nasal²¹¹, efectivos en la mejora de los síntomas y en la limitación de los episodios de apnea-hipopnea²¹², implica que no sea ético realizar estudios a largo plazo que comporten asignar aleatoriamente a pacientes sintomáticos a grupos sin tratamiento. Por otra parte, en la actualidad se están llevando a cabo estudios poblacionales, que aunque permiten eludir posibles sesgos de selección, su aplicabilidad a los pacientes con SAHS sintomáticos que acuden a las clínicas de sueño es incierta.

Frente a las limitaciones de los anteriores enfoques, nosotros vamos a realizar un estudio de una cohorte clínica histórica²¹⁴, propuesto como una metodología válida de investigación en aquellos pacientes con un IAH elevado y / o con síntomas marcados. Además, este abordaje debe permitirnos valorar la efectividad de los tratamientos del SAHS en la práctica clínica diaria, nivel que ha sido postulado como objetivo final en la evaluación de la efectividad de cualquier intervención²¹⁶. Finalmente, pensamos que es remarcable la disponibilidad de una cohorte de pacientes con SAHS grave no tratado,

facilitada por la introducción tardía de la CPAP nasal en nuestro medio, que puede aportar una información relevante en el contexto clínico en el que se enmarca el presente estudio.

HIPÓTESIS:

Las diferentes alternativas terapéuticas utilizadas en nuestro medio en el tratamiento del SAHS reducen la morbimortalidad asociada al síndrome no tratado.

3. OBJETIVOS

1) Determinar, en una población clínica de pacientes con SAHS, la incidencia de cardiopatía isquémica, accidentes vasculo-cerebrales, ingresos por insuficiencia respiratoria hipercápica, accidentes y la mortalidad, en función del tratamiento recibido y de la comorbilidad en el momento del diagnóstico.

2) Comparar la mortalidad de los pacientes con SAHS, tratados y no tratados, respecto a la mortalidad de la población general.

4. PACIENTES Y METODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de una cohorte histórica, en la que se van a realizar dos tipos de análisis:

- 1) Análisis intemo: determinación de la aparición de morbilidad y mortalidad (variables dependientes) en pacientes con SAHS, en función de una serie características basales de los mismos y del grupo de tratamiento al que pertenecen (variables independientes).
- 2) Análisis externo: comparación de la mortalidad de la cohorte con un grupo control externo, constituido por la población general de Catalunya para el mismo periodo de tiempo que se ha seguido la cohorte.

4.2. POBLACIÓN ESTUDIADA

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1) Pacientes diagnosticados de SAHS consecutivamente desde 1982 hasta diciembre de 1992, en el ámbito de una consulta externa de Neumología monográfica de trastornos respiratorios durante el sueño, en el Hospital Vall d'Hebron. Se ha considerado finalizado el período de inclusión de pacientes no tratados en 1987, ya que la introducción en 1988 de la CPAP nasal condiciona las características de los pacientes que quedan sin tratamiento con posterioridad a dicha fecha.

2) Residentes en Catalunya. Un porcentaje significativo de los pacientes visitados en nuestra consulta de trastornos respiratorios del sueño, especialmente durante la década de los 80, no residían en Catalunya y provenían de la práctica totalidad de la geografía

española. Para facilitar las tareas de seguimiento y minimizar la información perdida, hemos decidido considerar el citado criterio de residencia.

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes tratados con traqueostomía o con cirugía digestiva para reducir peso.
- 2) Casos en los que el SAHS se presente como secundario a una patología que por sí misma pueda condicionar morbilidad o mortalidad (p.e. endocrinopatías como hipotiroidismo o alteraciones de la base del cráneo).
- 3) Pacientes con edad de 16 años o inferior.

4.2.3. PERÍODO DE SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO

Los pacientes se han incluido en el estudio desde el momento de diagnóstico del SAHS (desde 1982 hasta diciembre de 1992). Sin embargo, en la práctica clínica desde el establecimiento del diagnóstico hasta el momento en que se hacía efectivo un tratamiento (intervención quirúrgica o pérdida ponderal) pasaba cierto tiempo. Se ha prestado especial atención a la posible ocurrencia de eventos en este *período ventana* en las cohortes tratadas mediante dieta o cirugía.

Se ha cerrado el seguimiento en diciembre de 1996. En los casos descritos a continuación el cierre se ha realizado con anterioridad a esta fecha:

- Pacientes en los que, tras haberse establecido un tratamiento inicial, se pasa a lo largo de la evolución a un segundo tratamiento (CPAP, cirugía del paladar, cirugía gástrica de la obesidad o traqueostomía).

- Pacientes en los que se retira la CPAP nasal, por curación o por rechazo (tras un período inicial de aceptación y uso en su domicilio).

En estos pacientes se ha considerado finalizado el período de seguimiento del estudio en el momento que abandonaban el tratamiento establecido inicialmente.

4.3. MANEJO DEL SAHS

4.3.1. DIAGNÓSTICO

Los pacientes habían sido remitidos a la consulta monográfica de trastornos respiratorios del sueño, por su médico de cabecera o por un especialista, por presentar síntomas sugestivos de SAHS. Se les realizaba una historia clínica con la recogida sistemática de los antecedentes patológicos y, si se creía indicado, se les practicaba una polisomnografía (PSG) nocturna convencional como estudio diagnóstico en el laboratorio del sueño de nuestro centro.

La PSG recogía el registro simultáneo y continuo en un polígrafo de una serie de parámetros neurofisiológicos y cardio-respiratorios. Todos los registros incluían electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG) submentoniano. Además, se recogía una derivación del electrocardiograma (ECG), el flujo aéreo oral y nasal mediante termistor y los movimientos respiratorios con bandas tóraco-abdominales. La saturación de oxígeno (SaO₂) a lo largo de la noche era monitorizada mediante un oxímetro, al principio a través de un sensor de oreja (Hewlett Packard 47201A Waltham, MA, EE.UU.) y posteriormente mediante pulsioximetría digital

(Pulsox 7; Minolta, Schaffhausen, Switzerland). Se dispone del registro sistemático de la SaO₂ a partir de 1985, sin embargo inicialmente sólo era utilizada para la caracterización de los eventos respiratorios. Los datos registrados fueron interpretados de forma manual por un técnico experimentado y revisados por un médico experto en patología del sueño del Servicio de Neurofisiología Clínica, de acuerdo con los criterios habitualmente aceptados²¹⁷. Una apnea fue definida como la ausencia de flujo aéreo en la nariz y la boca durante al menos 10 segundos. Estas apneas fueron clasificadas como obstructivas, mixtas o centrales, dependiendo de la persistencia o ausencia de esfuerzo respiratorio continuado. Se consideró una hipopnea a cualquier reducción $\geq 50\%$ del flujo oronasal, de al menos 10 segundos de duración, que se acompañaba de un descenso en la saturación de oxígeno o que provocaba un despertar electroencefalográfico. Finalmente, fue definido el índice de apneas más hipopneas (IAH) como el número de apneas e hipopneas por hora de sueño. Todos los tipos de apneas fueron combinados para determinar este índice. La presencia de un IAH igual o superior a 10, junto a la presencia de manifestaciones clínicas sugestivas, fue considerado como diagnóstico de SAHS.

4.3.2. GRADUACIÓN DE LA CPAP NASAL

Tras el diagnóstico del SAHS, en aquellos pacientes en los que se creía clínica y polisomnográficamente indicado el tratamiento con CPAP nasal, se realizaba una segunda PSG nocturna convencional para determinar el nivel de presión necesario. Durante esta segunda noche el registro se iniciaba con la aplicación de CPAP nasal a una presión de 3 cmH₂O, y a partir de aquí la presión era incrementada 1-2 cmH₂O cada 20-30 minutos hasta que se conseguía la abolición de apneas, hipopneas y ronquidos, con mejora de la estructura del sueño, e incluyéndose en el registro una fase REM con el paciente en posición de decúbito supino. En algunas ocasiones, al alcanzarse presiones efectivas en la supresión de los eventos obstructivos, persistía una SaO₂ <90% de forma mantenida; en estos casos (habitualmente se trataba de pacientes con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o con una obesidad importante concomitante), se añadía oxígeno a la mascarilla de la CPAP nasal al flujo necesario para conseguir saturaciones por encima del 90%²¹⁸.

Cuando en la 1ª parte de la noche de la PSG diagnóstica se observaban episodios obstructivos repetitivos (habitualmente marcando un IAH>40 durante al menos 2 horas), se intentaba graduar la CPAP nasal en la 2ª parte de esa misma noche (estudio *split-night*). Esta graduación era considerada como adecuada si permitía abolir todos los eventos obstructivos, en todas las posturas e incluyendo una fase REM. En caso contrario, se realizaba una nueva noche completa de graduación.

4.3.3. DECISIÓN DE TRATAMIENTO

Tras el establecimiento del diagnóstico del SAHS, y en función de los resultados de la PSG, los síntomas subjetivos y la posible coexistencia de enfermedades, se les ofrecía a los pacientes las diferentes posibilidades de tratamiento disponibles:

1) Cirugía del paladar: Resección parcial del paladar (RPP), introducida por el Servicio de Otorrinolaringología en 1974, como única alternativa a las medidas higiénico-dietéticas hasta la introducción de la CPAP nasal. En aquellos pacientes en los que se consideraba la posibilidad de aplicar este tratamiento se les practicaba una exploración del área otorrinolaringológica completa y una cefalometría. La técnica quirúrgica consiste en una incisión arciforme que parte de la unión superior de los pilares de un lado hasta el punto homólogo del otro lado y abarca sólo el paladar blando. Se despega conjuntamente la mucosa oral con el tejido adiposo y conjuntivo adyacentes, hasta llegar al plano muscular. Con esta exéresis se reseca la úvula y todos los tejidos anteriormente citados en una misma pieza, lo que hace que la intervención sea rápida y que quede una superficie cruenta oral con sólo la musculatura del velo. La mucosa nasal, pegada a esta musculatura por la parte posterior, queda indemne. El borde libre de la misma se lleva hacia delante y se sutura a la línea de la incisión, de tal forma que se cierra la zona oral cruenta con parte de la mucosa nasal del velo, que pasa a la cara oral. Al propio tiempo que ello favorece la hemostasia, queda un velo más corto, más delgado, más elevado y con una cierta tensión lateral que hace que su parte central se separe de la pared posterior de la faringe. Antes de la intervención los pacientes eran informados de los beneficios y riesgos potenciales de la misma, y daban su consentimiento.

2) CPAP nasal; disponible en nuestro medio a partir de 1988, pasando a ser claramente el tratamiento de elección del SAHS moderado-grave. Los pacientes eran instruidos en el uso del aparato. La instalación y las revisiones técnicas del aparato se realizaban en el domicilio del paciente por un técnico de la empresa suministradora.

3) Medidas higiénico-dietéticas; aconsejadas también en los grupos anteriores, constituían el único intento de tratamiento en aquellos pacientes considerados leves o en aquellos que no eran subsidiarios o rechazaban los tratamientos anteriores. Estas medidas incluían una dieta de 1.000-1.500 kilocalorías/día, consejo de incrementar el ejercicio físico, dormir en decúbito lateral y evicción de sedantes y alcohol.

4.3.4. SEGUIMIENTO CLÍNICO

La evaluación inicial, las decisiones clínicas y el posterior seguimiento clínico fueron llevados a cabo por un mismo facultativo a lo largo de todo el período del estudio (Dr. Antoni Roca). El seguimiento clínico consistía en la realización de visitas médicas con una periodicidad aproximada de 1, 3 y 6 meses durante el año siguiente al diagnóstico, y semestralmente con posterioridad. El beneficio de las medidas higiénico-dietéticas y del tratamiento quirúrgico era constatado en una 2ª PSG, practicada habitualmente al alcanzarse una disminución del 10% del peso o a los 6 meses de la cirugía. En estos pacientes fue considerada la posibilidad de un tratamiento subsecuente ante la persistencia de un IAH elevado, la existencia de enfermedades de riesgo o la presencia de síntomas subjetivos importantes. Además, se practicó una nueva PSG en el seguimiento a largo plazo en aquellos casos que se consideró clínicamente indicado. También se

instauró el tratamiento farmacológico pertinente para las enfermedades crónicas asociadas, como HTA, dislipemia, diabetes o EPOC.

4.4. INTERVENCIÓN

La información correspondiente a la valoración inicial del paciente (en el momento del diagnóstico del SAHS) se ha recogido de la historia clínica. Los datos relativos al periodo de seguimiento se han obtenido a partir de las siguientes fuentes de información, consultadas en etapas sucesivas:

- 1) Cuestionario administrado mediante entrevista personal*, realizada al acudir al control hospitalario periódico.
- 2) Cuestionario administrado mediante entrevista telefónica. Para intentar localizar al paciente se realizaban 2 llamadas telefónicas, en franjas horarias distintas, al número de teléfono que el paciente había facilitado en sus datos personales. Si no se conseguía contactar, se consultaba el directorio de la compañía Telefónica por la posibilidad de un cambio en el número de abonado.
- 3) Cuestionario remitido por correo al domicilio del paciente que constaba en los datos personales de su historia clínica. Se adjuntaba un sobre franqueado para retornar el cuestionario una vez cumplimentado. En caso de fallecimiento del paciente, el cuestionario ha sido completado por el familiar más próximo, por correo o telefónicamente.

* El cuestionario utilizado para recoger la información relativa al periodo de seguimiento se transcribe en el ANEXO 1.

4) Registre de Mortalitat de Catalunya (-RMC- Servei d'Informació i Estudis, Direcció General de Recursos Sanitaris, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya). Desde 1985 el RMC registra, de forma informatizada, todos los fallecidos en Catalunya con la siguiente información: nombre, apellidos, sexo, fecha de nacimiento, municipio y provincia de residencia, fecha, municipio y provincia del fallecimiento y causa básica de muerte, codificada según las normas de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión (ICD-9)²²¹. Se ha solicitado información de los pacientes fallecidos y de aquellos no localizados. La confidencialidad y la seguridad de los datos utilizados se ha preservado estableciendo unas normas de actuación que incluyen medidas de seguridad informática y limitación del personal autorizado a acceder a los mismos. Asimismo, la Comissió Assessora per al Tractament de la Informació Confidencial (CATIC), perteneciente al Departament de Sanitat i Seguretat Social, atendiendo a los objetivos del estudio y también con el fin de salvaguardar la confidencialidad, ha facilitado las causas de muerte separándolas en 4 grupos. A continuación se describen las diferentes causas de muerte que engloban estos grupos, especificándose entre paréntesis los códigos de las mismas según la ICD-9:

- GRUPO I: Sistema circulatorio (códigos 390-459) y muerte súbita (código 798).
- GRUPO II: Accidentes (códigos 800-869, 880-901, 904-906, 910-921, 924-926, 928).
- GRUPO III: Sistema respiratorio (códigos 460-519, 786).
- GRUPO IV: Incluye todas aquellas causas de muerte no incluidas en ninguno de los apartados anteriores.

La localización de los pacientes se ha realizado confrontando mediante ordenador personal los datos de los mismos, recogidos en base de datos con formato ASCII, respecto a los datos del RMC pertenecientes a los años 1985-1996. La información de cada paciente constaba de 58 dígitos, incluyendo sexo, provincia y municipio de residencia, fecha de nacimiento, nombre y apellidos. Cuando existía un nexo (*link*) de al menos 70% entre un registro en las 2 bases de datos, éste era seleccionado. Todos los registros elegidos han sido revisados manualmente para confirmar que la selección era correcta.

Además, se ha recurrido a la información contenida en la historia clínica para confirmar los eventos referidos por los pacientes o la causa de muerte.

La recogida y evaluación de la información ha sido realizada por un único investigador para preservar la homogeneidad de los datos. Para la informatización de los datos se ha implementado un doble mecanismo de control de calidad. En primer lugar, se ha realizado una entrada por duplicado y por técnicos distintos en una aplicación de gestión de datos validada programada en Clipper v.5.3. En segundo lugar, se ha implementado un plan de validación de datos para detección y corrección de inconsistencias, valores fuera de rango y observaciones faltantes. Para ambos procesos se ha utilizado la aplicación APLEC diseñada por el Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

4.5. VARIABLES ANALIZADAS. DEFINICIONES

Como variables independientes se han analizado determinadas características de los pacientes, pertenecientes a la valoración realizada en el momento del diagnóstico o al seguimiento. Como variables dependientes se ha analizado la incidencia de cardiopatía isquémica, accidentes vasculares cerebrales, complicaciones respiratorias, accidentes y mortalidad.

4.5.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

1- Correspondientes a la valoración inicial del paciente, en el momento del diagnóstico:

- Edad.
- Sexo.
- $Peso_1$ determinado durante la exploración física inicial e índice de masa corporal (IMC_1 , peso en kilogramos dividido por la talla en metros elevada al cuadrado).
- Tabaquismo o enolismo, expresados como hábito activo o previo, o hábito ausente.
- Antecedentes patológicos de: HTA, cardiopatía isquémica (CISQ), accidente vascular cerebral (AVC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes (DM) o dislipemia.
- IAH en la PSG de diagnóstico (IAH_1).
- Tratamiento efectuado, correspondiendo a uno de los siguientes grupos:

1) No tratados: pacientes diagnosticados entre los años 1982 y 1987, que no fueron intervenidos quirúrgicamente ni consiguieron perder al menos un 10% de su peso durante el año siguiente al diagnóstico del SAHS.

2) Tratados mediante cirugía del paladar (RPP).

3) Tratados mediante pérdida de peso como única medida terapéutica: se ha considerado como tales a aquellos pacientes que, habiendo recibido las medidas higiénico-dietéticas como único tratamiento, disminuyeron al menos un 10% su peso durante el año siguiente al diagnóstico.

4) Tratados mediante CPAP nasal: incluye a pacientes diagnosticados a partir de 1988, momento en que se empezó a tener acceso a esta terapia en nuestro medio. Si un paciente rechazaba la indicación de CPAP nasal en el primer control tras el inicio (habitualmente tras 1 mes en su domicilio con el aparato), ha sido incluido en el grupo de tratamiento pertinente de los restantes. Es decir, sólo se incluyen en este grupo aquellos pacientes que aceptaban la indicación de la CPAP nasal como tratamiento del SAHS a largo plazo en su domicilio.

2- Correspondientes al período de seguimiento:

- IAH en la 2ª PSG (IAH₂), practicada en los pacientes a los que se hizo RPP o en aquellos tratados con dieta exclusivamente que disminuyeron al menos 10% su peso.

- Peso₂ e IMC₂, correspondientes al momento de la práctica de la 2ª PSG en los pacientes citados en el punto anterior.

- Cumplimiento del tratamiento con CPAP nasal: horas al día de uso referidas por el paciente en el cuestionario. En caso de fallecimiento o de retirada de la CPAP nasal se reflejaban las horas recogidas en la historia clínica durante la última visita.

- Peso₃ e IMC₃, correspondientes al momento del cierre del seguimiento.

4.5.2. VARIABLES DEPENDIENTES

Se ha considerado la aparición y cronología de los siguientes eventos:

- Cardiopatía isquémica (CISQ), definida como: Angor pectoris (entendido como paciente que ha requerido ingresar por esta causa, dispone de un informe médico donde se especifica este diagnóstico y que no presentaba CISQ en el momento del diagnóstico del SAHS) o infarto agudo de miocardio (IAM, entendido como paciente que ha requerido ingreso por esta causa y que dispone de un informe médico en el que se especifica este diagnóstico).
- AVC, valorándose aquellos que hayan requerido ingreso y que conste en un informe médico que confirme este diagnóstico, exceptuándose los de origen cardioembólico.
- Complicaciones respiratorias, entendidas como todas aquellas que determinen insuficiencia respiratoria hipercápnica que motive ingreso y que quede reflejado en un informe médico con este diagnóstico.
- Accidentes, registrándose todos aquellos referidos por el paciente, constatándose la posible relación con somnolencia y el tipo de accidente (tráfico, laboral u otros).
- Muerte. Se ha constatado la causa de muerte que figura en la historia clínica o la referida por el familiar, comprobándose la adecuación a la agrupación aportada por el RMC; sólo se han considerado exclusivamente las causas facilitadas por el RMC en aquellos casos que no se han podido localizar por otra vía.
- Mortalidad relacionada con el SAHS. Se ha considerado como tal a aquellos fallecimientos de causa cardiovascular, muerte súbita, causas respiratorias o accidentes de tráfico.

4.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS

En una primera etapa se ha realizado una estadística descriptiva e inferencial bivalente. Las técnicas utilizadas han sido t-de Student o análisis de la varianza para las variables continuas y ji-cuadrado para las variables cualitativas. En caso de no cumplirse las condiciones de aplicación se han usado, respectivamente, las pruebas de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis o test exacto de Fisher. Los resultados se han expresado como media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas y como porcentaje para las cualitativas. El método de análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier ha sido utilizado para el cálculo de las tasas de supervivencia.

En la etapa multivariante se ha utilizado el modelo de riesgos proporcionales de Cox para realizar el análisis de supervivencia de los diferentes eventos y determinar las variables predictivas de los mismos (análisis interno)²²². Esta segunda fase ha sido realizada sólo para aquellas variables dependientes que presentaban un número mínimo de eventos que permitiera tal análisis. Las variables independientes seleccionadas para esta fase han sido: edad (categorizada como <50/ 50-60/ >60 años), sexo, IMC₁ (<28/ 28-35/ >35 kg·m⁻²), tabaquismo (no/ sí), tratamiento (no/ cirugía/ dieta/ CPAP), IAH₁ (<30 o \geq 30) y antecedentes de HTA (no/ sí), de cardiopatía isquémica (no/ sí) o de EPOC (no/ FEV₁-volumen espiratorio forzado en el primer segundo- \geq 50% del valor teórico de referencia²²³/ FEV₁ <50%). Estas variables han sido seleccionadas de acuerdo al análisis univariante (p<0.10) o por considerarse biológicamente plausibles. En lugar del abordaje clásico “paso a paso” de la regresión de Cox*, se ha seleccionado o “forzado” una serie de variables de

* Los resultados del abordaje clásico “paso a paso” (“forward stepwise”) de la regresión de Cox se incluyen en el ANEXO 2.

particular interés como fijas en el modelo, y sobre éstas se han ido añadiendo manualmente, una a una, las restantes, evaluándose su efecto sobre el modelo predeterminado. Así, este abordaje permite evaluar la incidencia en el modelo de todas y cada una de las variables consideradas. Los resultados de la regresión de Cox se han expresado como hazard ratios (intervalo de confianza 95%). Los pacientes que dejaron su cohorte de tratamiento inicial se han considerado como censurados en el momento del abandono. Los pacientes fallecidos también se han considerado como censurados en el momento de la muerte para el análisis del resto de los eventos. De forma similar, los fallecidos de causas no relacionadas con el SAHS han sido tratados como censurados en el análisis de la mortalidad relacionada con el SAHS.

Se ha realizado asimismo un análisis externo de la mortalidad de la cohorte en el que como grupo control se han utilizado las tasas de mortalidad estimadas en el global de Catalunya durante el período 1982-1996. Para ello, el Registre de Mortalitat de Catalunya nos ha facilitado las causas de muerte en el citado período, agrupadas según los grupos y códigos anteriormente referidos, y hemos considerado la población censada en Catalunya en el año 1991 a partir de datos de l'Institut d'Estadística de Catalunya, Generalitat de Catalunya (URL: <http://www.idescat.es>). Se han calculado las tasas específicas de mortalidad según la causa de defunción por edad y sexo, mediante la regresión de Poisson y el método de persona-años. Con esta información, se ha obtenido el número de muertes esperadas (E) en nuestra cohorte y se han comparado con el número de muertes observadas (O). Los resultados se expresan como riesgo relativo (O/E) e intervalo de confianza 95%. Para la variable edad, se ha evaluado la tendencia lineal en el riesgo.

Los paquetes estadísticos utilizados han sido el SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) para la realización del análisis interno y el S-plus

(Mathsoft Inc. Seattle, Wash, USA) para el análisis externo. El nivel de significación se ha establecido al 5% bilateral para todas las pruebas realizadas.

5. RESULTADOS

Desde 1982 hasta diciembre de 1992 fueron remitidos a nuestra consulta un total de 1420 individuos con sospecha clínica de SAHS residentes en Catalunya, de los cuales 808 (56.9%) fueron diagnosticados de SAHS. Han sido excluidos del estudio 10 pacientes con hipotiroidismo, 4 con acromegalia, 1 con malformación de Arnold-Chiari, 1 paciente de 15 años amigdalectomizado y 3 tratados con traqueostomía. Asimismo, tal como se ha justificado previamente, se han excluido 314 pacientes diagnosticados a partir de 1988 a los cuales se les aconsejó medidas higiénico-dietéticas pero que no consiguieron perder el 10% de su peso. Finalmente, 475 pacientes con SAHS cumplían los criterios de inclusión, de los cuales se han localizado 444 (93.5%) que constituyen la población en estudio. La distribución de los años en que fueron diagnosticados los pacientes incluidos en el estudio se recoge en la FIGURA 1 (pag.61). La comparación entre los pacientes localizados y los no localizados en cuanto a edad, sexo, IMC₁, IAH₁, tabaquismo, y antecedentes de HTA, cardiopatía isquémica y EPOC, no ha mostrado diferencias (TABLA 1, pag. 62). Los pacientes no localizados recibieron tratamiento con cirugía en 5 casos, dieta en 18 y CPAP nasal en 3, mientras que 5 no recibieron ningún tratamiento. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico se realizó mediante PSG durante una noche completa; sólo en 25 casos el diagnóstico fue hecho por *split-night*, seguida de graduación de la CPAP nasal (20.6% de los 124 pacientes tratados con CPAP nasal incluidos en el estudio). La presión de CPAP nasal efectiva prescrita en este grupo de tratamiento fue 7.3 ± 2.6 cmH₂O (rango: 4-14 cmH₂O). Siete pacientes fueron tratados con oxígeno, a un flujo de 1.5-2 litros por minuto, asociado al dispositivo de CPAP nasal.

Ochenta y ocho pacientes fueron tratados con cirugía, 134 mediante adelgazamiento con dieta y 124 con CPAP nasal, mientras que 98 no recibieron ningún tratamiento. Las

características basales de los individuos localizados, agrupados en función de la cohorte de tratamiento a la que pertenecen, se muestran en la TABLA 2 (pag. 63). El grupo tratado con cirugía tenía menos edad, peso₁, IMC₁ y antecedentes de HTA y EPOC que los otros grupos de tratamiento. En la FIGURA 2 (pag. 64) se recoge la distribución por edades de la población en estudio.

5.1. SEGUIMIENTO

Se practicó una PSG de control en 75 pacientes tratados con cirugía (85.2% de los pertenecientes a esta cohorte de tratamiento), presentando un IAH₂ de 22.0±22.2 (58.4±26.5 al diagnóstico; p<0.001); 29 pacientes (32.9% del total de los tratados con cirugía) presentaron curación del SAHS (IAH₂<10). Asimismo, la PSG de control fue realizada en 112 tratados con dieta (83.6%) con un IAH₂ de 23.7±25.8 (53.9±27.0 al diagnóstico; p<0.001); se constató curación del SAHS en 49 pacientes (36.6%).

El período transcurrido desde el diagnóstico del SAHS hasta el establecimiento efectivo de un tratamiento en las cohortes de cirugía y dieta (*período ventana*), se distribuye de la siguiente manera:

- a) Tratados con RPP: 10.4 ± 7.9 meses desde el diagnóstico hasta la cirugía.
- b) Tratados con dieta: 12.5 ± 8.6 meses desde el diagnóstico hasta la 2ª PSG.

No se ha registrado ningún evento, según las definiciones establecidas anteriormente, en los citados intervalos.

La evolución del peso y del IMC a lo largo del estudio en los pacientes tratados con cirugía y dieta se refleja en la TABLA 3 (pag. 65). El peso₃ y el IMC₃, al cierre del

seguimiento, en el grupo tratado con CPAP nasal han sido 85.4 ± 15.3 kg y 31.4 ± 5.3 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$. El cumplimiento subjetivo del tratamiento con CPAP nasal fue 6.9 ± 1.7 horas por día, siendo mayor o igual a 6 horas de uso diario en el 85.4% de los pacientes.

De acuerdo con los criterios reseñados previamente, el cierre del seguimiento se ha realizado con anterioridad a diciembre de 1996 debido a un cambio en la cohorte original de tratamiento, en los casos descritos a continuación:

- a) Tratados mediante RPP: 7 pacientes a los que se les instauró CPAP.
- b) Tratados con dieta: en 12 pacientes se colocó CPAP nasal y 3 fueron intervenidos de RPP.
- c) Tratados con CPAP: la CPAP nasal se retiró en 24 pacientes. En 13 de estos pacientes el motivo de retirada fue la constatación de una mejoría franca o curación del SAHS tras reducción de peso. En los 11 pacientes restantes la retirada respondió a un rechazo de este tratamiento (tras un periodo inicial de aceptación y uso de la CPAP en el domicilio); de estos últimos, 5 fueron tratados con RPP, 1 con traqueostomía practicada durante un episodio de insuficiencia respiratoria, 1 con cirugía gástrica como tratamiento de la obesidad y 4 no recibieron ningún tratamiento alternativo.
- d) No tratados: en este grupo 20 pacientes recibieron tratamiento con CPAP, 4 RPP y 1 cirugía de la obesidad.

El seguimiento en años para las distintas cohortes de tratamiento ha sido: 7.1 ± 2.0 en la cohorte de cirugía, 7.2 ± 2.4 en la dieta, 5.2 ± 1.9 en CPAP nasal y 7.2 ± 3.1 en los no tratados. No se han registrado complicaciones graves relacionadas con los tratamientos.

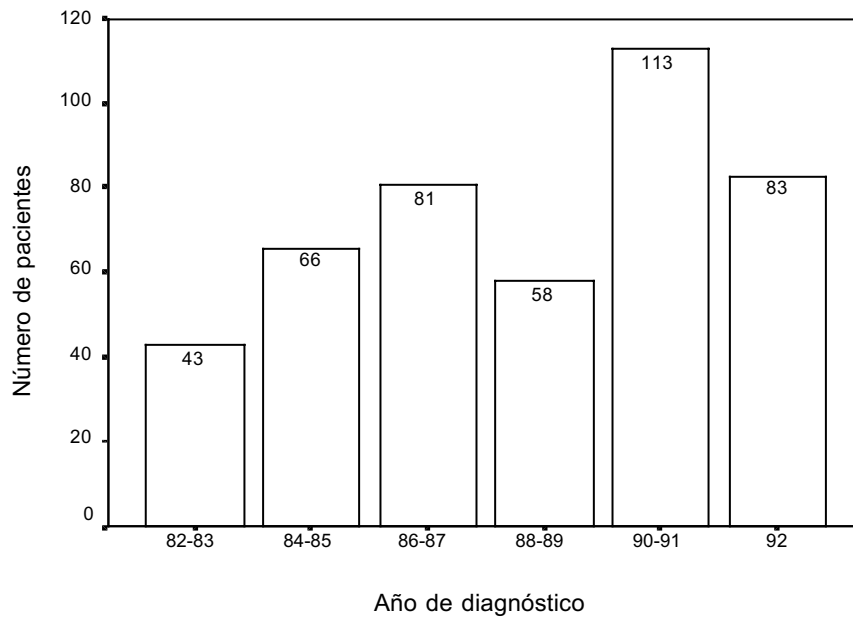


FIGURA 1. Año de diagnóstico e inclusión en el estudio de los pacientes con SAHS.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES LOCALIZADOS RESPECTO A LOS NO LOCALIZADOS*

	<i>LOCALIZADOS</i> (n = 444)	<i>NO LOCALIZADOS</i> (n = 31)
Edad, años	52.7 ± 9.6	51.6 ± 10.5
Sexo: hombres, %	87.6	93.5
IMC ₁ , kg·m ⁻²	31.6 ± 5.2	31.7 ± 5.6
Tabaquismo, %	69.6	73.3
Antecedentes, %		
HTA	42.6	38.7
CISQ	6.8	3.2
EPOC	26.6	25.8
IAH ₁	54.8 ± 26.8	52.4 ± 23.3

*p > 0.10 en todas las comparaciones. Abreviaturas: IMC₁ = índice de masa corporal al diagnóstico; HTA = hipertensión arterial; CISQ = cardiopatía isquémica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAH₁ = índice de apnea-hipopnea al diagnóstico.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON SAHS, EN FUNCIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

	<i>CIRUGIA</i>	<i>DIETA</i>	<i>CPAP</i>	<i>NO TRAT</i>	<i>p</i>
Núm. Pacientes	88	134	124	98	
Edad, años	49.9±9.6	52.2±9.0	54.3±9.2	53.6±10.1	0.006
Sexo: hombres, %	89.8	88.8	86.3	85.7	0.78
Peso ₁ , kg	76.5±9.5	88.4±11.7	88.6±14.6	88.2±17.6	<0.001
IMC ₁ , kg·m ⁻²	27.9±3.4	32.2±3.8	32.6±5.3	32.6±6.3	<0.001
Tabaquismo, %	70.5	61.9	71.8	76.5	0.10
Enolismo, %	51.1	55.2	48.4	59.2	0.11
Antecedentes, %					
HTA	27.3	44.8	38.7	58.2	<0.001
CISQ	3.4	4.5	10.5	8.2	0.12
AVC	1.1	0.7	2.4	4.1	0.32
DM	6.8	4.5	9.7	13.3	0.09
DISLIPEMIA	20.5	19.4	15.3	19.4	0.75
EPOC FEV ₁ ≥50%	14.8	20.1	18.5	20.4	0.03
FEV ₁ <50%	2.3	4.5	11.3	13.3	
IAH ₁	58.4±26.8	53.2±26.9	57.4±22.2	50.3±30.9	0.01

Abreviaturas: IMC₁ = índice de masa corporal al diagnóstico; HTA = hipertensión arterial; CISQ = cardiopatía isquémica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAH₁ = índice de apnea-hipopnea al diagnóstico; NO TRAT = pacientes no tratados; AVC = accidente vascular cerebral; DM = diabetes mellitus; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

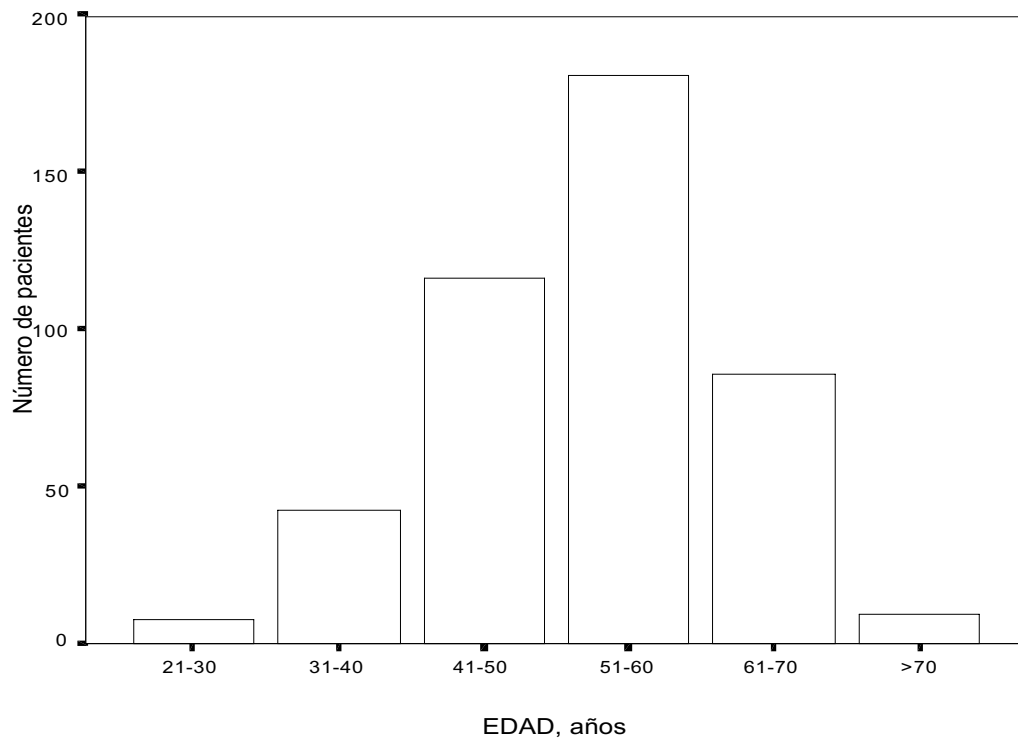


FIGURA 2. Distribución por edad al diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 3. EVOLUCIÓN DEL PESO Y DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) EN LAS COHORTES TRATADAS CON CIRUGÍA Y DIETA

	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
CIRUGÍA Peso, kg	76.5±9.5	71.4±7.6	74.6±7.9
IMC, kg·m ⁻²	27.9±3.4	26.0±2.2	27.2±2.6
DIETA Peso, kg	88.4±11.7	75.3±9.2	82.1±11.8
IMC, kg·m ⁻²	32.2±3.8	27.4±2.7	29.8±3.8

1 = Al diagnóstico del SAHS; 2 = en el momento de realizar la polisomnografía de control; 3 = al cierre del seguimiento.

5.2. MORBILIDAD

En las TABLAS 4, 5, 6 y 7 (págs. 70-75) se detallan los pacientes que han presentado incidencia de cardiopatía isquémica, accidentes vasculares cerebrales (AVC), ingresos hospitalarios por complicaciones respiratorias y accidentes. La reducida incidencia de AVC y accidentes, no ha permitido analizar estas complicaciones en la fase multivariante.

La cardiopatía isquémica, según la definición utilizada, se ha presentado en 34 pacientes, con 18 casos de IAM y 16 de angor de nueva aparición (TABLA 4; pág. 70). Su edad en el momento del diagnóstico era de 55.8 ± 7.8 años, 30 eran varones (88 %), tenían un IMC_1 de $31.9 \pm 4.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ y un IAH_1 de 52.1 ± 25.7 . El antecedente de HTA se registraba en 19 de estos pacientes (56%), tabaquismo en 28 (82%) y 5 pacientes (15%) presentaban ya en el momento del diagnóstico del SAHS un antecedente de cardiopatía isquémica. Los grupos de tratamiento de estos pacientes han sido: 3 cirugía, 11 dieta, 4 CPAP nasal y 16 no tratados.

Al analizarse mediante regresión de Cox, la incidencia de cardiopatía isquémica es menor en los grupos tratados con cirugía o CPAP nasal (TABLA 8; pág. 76). También se ha observado una tendencia a reducirse en el grupo que recibió tratamiento dietético del SAHS. Por contra, ha mostrado una tendencia a incrementarse con una edad >60 años, el tabaquismo o el antecedente de cardiopatía isquémica o de EPOC grave. El IMC_1 , el IAH_1 y el antecedente de HTA no presentaron ninguna influencia en el modelo ajustado.

Los AVC se han registrado en un total de 16 casos (TABLA 5; pág. 72). En el momento del diagnóstico, la edad de los pacientes que han presentado AVC era de 56.7 ± 6.7 años,

todos eran varones, tenían un IMC_1 de $32.2 \pm 4.3 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ y un IAH_1 de 63.5 ± 22.3 ; 11 pacientes presentaban antecedente de HTA (69%), 7 de tabaquismo (44%), 2 de diabetes (12%) y 5 de dislipemia (31%) ($p > 0.5$ en todas las comparaciones de las variables anteriores respecto a aquellos pacientes que no presentaron AVC, excepto para el antecedente de HTA $-p < 0.05$ -). Los AVC han ocurrido más frecuentemente en el grupo tratado con CPAP, registrándose 8 casos entre los pacientes que recibieron este tratamiento, 2 en los tratados con dieta, 1 en el grupo de cirugía y 5 en los no tratados ($p = 0.06$). El cumplimiento del tratamiento con CPAP nasal referido por estos pacientes fue ≥ 5 horas/día en todos los casos excepto un paciente que refirió 3 horas/día de uso. El AVC fue la causa de muerte en 3 pacientes, uno tratado con CPAP y dos no tratados.

Las complicaciones respiratorias, entendidas como ingresos por insuficiencia respiratoria hipercápnica, se han registrado en 35 pacientes (TABLA 6; pág. 73). La edad en el momento del diagnóstico era de 55.5 ± 11.2 años, 30 eran varones (85.7%), tenían un IMC_1 de $32.3 \pm 4.2 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ y un IAH_1 de 60.5 ± 35.5 . Los valores espirométricos al diagnóstico del SAHS, en fase de estabilidad clínica, eran de FVC $64.8 \pm 16.2 \%$ y FEV_1 $50.0 \pm 18.8 \%$, con una PaO_2 de 56.6 ± 10.7 y $PaCO_2$ de 49.0 ± 10.0 mmHg en la gasometría arterial ($n = 32$). De los pacientes que presentaron estas complicaciones respiratorias, 19 (54%) habían presentado ya algún ingreso previo al diagnóstico del SAHS en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica. Los grupos de tratamiento de estos pacientes han sido: 3 cirugía, 7 dieta, 10 CPAP nasal y 15 no tratados. En 27 de estos pacientes (77%) se asociaba una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en 3 (9%) asma bronquial. El FEV_1 en los pacientes con EPOC era de $47.2 \pm 16.0 \%$, siendo mayor de 50% en 11 de los 27 casos (41%). El IMC_1 al diagnóstico era 31.6 ± 4.0

$\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ en aquellos que presentaban una EPOC asociada respecto a $33.3 \pm 4.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ en los que no tenían este antecedente ($p>0.10$). La causa desencadenante del ingreso fue una neumonía en 6 casos. Se ha registrado una muerte de causa respiratoria en 5 de los pacientes que presentaron estos ingresos por complicaciones respiratorias, 1 dentro del grupo tratado con dieta, 2 en el de CPAP nasal y 2 en el no tratado.

El antecedente de EPOC se ha mostrado como el principal factor predictivo de estos ingresos al ser analizado mediante regresión de Cox (TABLA 9; pág. 77). Esta influencia, que es muy marcada para el antecedente de EPOC grave ($-\text{FEV}_1 < 50\%$ - HR 29.73; IC 95% 11.88-74.36), persiste también para el antecedente de EPOC leve-moderada ($-\text{FEV}_1 \geq 50\%$ - HR 4.23; IC 95% 1.56-11.41). Estos ingresos presentan un aumento para una edad mayor a 60 años y con un $\text{IAH}_1 > 30$. De los tratamientos evaluados, sólo los pacientes tratados con dieta presentan una disminución significativa en los citados ingresos. Por otra parte, un $\text{IMC}_1 > 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ presenta una tendencia a incrementarlos.

Se han registrado un total de 17 accidentes, siendo en 10 casos accidentes de tráfico y en 4 accidentes laborales (TABLA 7; pág. 75). En el momento del diagnóstico, la edad de los pacientes que presentaron accidentes era de 52.1 ± 7.8 años, todos eran varones, tenían un IMC_1 de $32.6 \pm 5.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ y un IAH_1 de 60.4 ± 24.3 ; 13 pacientes presentaban antecedentes de enolismo (76%), con un consumo medio diario de 33 ± 7 gramos de alcohol /día, y 1 de diabetes (6%) ($p>0.05$ en todas las comparaciones respecto a aquellos pacientes que no presentaron accidentes). El grupo de pacientes con SAHS no tratado ha sido el más afectado ($n=8$) respecto a los tratados con cirugía ($n=4$), dieta ($n=1$) o CPAP nasal ($n=4$) ($p=0.01$), falleciendo 2 pacientes por accidentes de tráfico en el grupo no tratado. La hipersomnía fue reconocida como causa directa del

accidente sólo por un paciente que se cayó al agua mientras pescaba. También podría ser la causa en uno de los pacientes fallecidos por accidente de tráfico que se salió de la calzada durante la noche, mientras que el otro fallecimiento se produjo durante un adelantamiento.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON SAHS QUE PRESENTAN
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Núm.	Edad* (años)	Sexo	IAH ₁	IMC ₁	Tratamiento	IAH ₂ [†]	h CPAP ‡	Tiempo [§] (meses)	Tipo. Observaciones
1	64	M	66	30.8	Dieta	54		26	IAM. Muerte insuf. cardíaca
2	39	H	81	33.3	No			72	Angor
3	48	H	32	29.0	Dieta	5		112	IAM
4	49	H	45	31.0	Dieta	—		37	IAM. Causa de muerte
5	48	H	100	25.6	No			140	Angor
6	55	H	30	29.1	No			46	IAM
7	51	H	30	25.4	No			9	IAM. Causa de muerte
8	56	H	20	31.6	No			41	Angor
9	62	H	40	41.8	No			28	IAM. Causa de muerte
10	52	H	42	31.2	No			3	Angor
11	62	M	57	36.9	Dieta	16		51	Angor
12	69	H	50	29.9	No			9	IAM. Causa de muerte
13	55	H	54	33.1	Dieta	9		33	IAM. Causa de muerte
14	50	H	10	30.1	No			2	IAM
15	55	H	40	31.2	No			55	IAM
16	59	H	85	43.3	No			61	IAM. Causa de muerte
17	56	H	63	30.1	Dieta	58		20	Angor
18	68	H	34	32.7	No			24	IAM. Causa de muerte
19	56	H	56	31.6	No			38	Angor
20	63	H	67	33.2	No			58	Angor
21	37	H	33	28.0	Cirugía	8		74	IAM
22	50	H	93	33.6	Dieta	67		12	Angor
23	60	H	10	32.0	No			62	Angor
24	56	H	81	29.7	Dieta	23		31	Angor

25	41	H	50	35.7	No		31	IAM. Causa de muerte
26	64	M	98	39.2	CPAP	10.0	39	Angor
27	61	H	22	28.1	Dieta	0	73	IAM. Causa de muerte
28	61	H	34	36.4	Dieta	14	81	IAM. Causa de muerte
29	60	H	60	28.1	Dieta	0	73	IAM
30	55	H	76	32.2	CPAP	7.0	66	Angor
31	52	H	20	27.3	Cirugía	19	58	Angor
32	64	M	85	40.5	CPAP	8.0	1	Angor
33	66	H	80	25.2	Cirugía	—	41	IAM
34	54	H	28	27.8	CPAP	5.0	54	Angor

* Edad al diagnóstico del SAHS. † IAH₂, en la polisomnografía de control, en los pacientes tratados con dieta o cirugía. ‡ Horas de cumplimiento de la CPAP por día, referidas por el paciente. § Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SAHS hasta la incidencia de cardiopatía isquémica. Sexo: M= mujer; H= hombre.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON SAHS QUE PRESENTAN AVC

Núm.	Edad* (años)	Sexo	IAH ₁	IMC ₁	Tratamiento	IAH ₂ [†]	h CPAP [‡]	Tiempo [§] (meses)	Observaciones
1	48	H	32	29.0	Dieta	5		110	
2	55	H	63	35.4	No			109	
3	65	H	74	34.7	No			51	Causa de muerte
4	54	H	11	27.1	No			88	
5	58	H	75	36.9	No			62	
6	49	H	74	32.2	No			17	Causa de muerte
7	54	H	57	39.7	CPAP		7.5	86	Causa de muerte
8	59	H	75	28.1	Dieta	58		85	
9	58	H	97	34.3	CPAP		8.0	93	
10	65	H	74	32.0	CPAP		5.0	81	
11	50	H	61	28.7	CPAP		7.5	20	
12	65	H	50	32.4	CPAP		8.0	24	
13	54	H	36	37.7	CPAP		3.0	60	
14	66	H	80	25.1	Cirugía	—		41	
15	63	H	64	27.2	CPAP		6.0	9	
16	45	H	93	34.3	CPAP		10.0	54	

* Edad al diagnóstico del SAHS. [†] IAH₂, en la polisomnografía de control, en los pacientes tratados con dieta o cirugía. [‡] Horas de cumplimiento de la CPAP por día, referidas por el paciente. [§] Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SAHS hasta la presentación del AVC. Sexo: M= mujer; H= hombre.

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON SAHS QUE PRESENTAN INGRESOS POR INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPERCÁPNICA

Núm.	Edad* (años)	Sexo	IAH ₁	IMC ₁	Tratamiento	IAH ₂ [†]	h CPAP [‡]	Tiempo [§] (meses)	Observaciones
1	65	H	74	34.7	No			14	EPOC
2	45	H	30	28.0	Cirugía	44		9	EPOC
3	60	H	20	34.1	No			119	EPOC
4	56	H	20	31.6	No			8	EPOC
5	48	H	40	28.0	Cirugía	0		6	EPOC
6	52	H	102	33.6	Dieta	—		94	
7	50	H	120	24.5	No			2	EPOC
8	63	H	38	28.7	No			71	EPOC
9	68	H	34	32.7	No			1	
10	56	M	126	36.6	No			61	EPOC
11	36	H	64	26.4	No			38	
12	56	H	90	31.3	No			52	EPOC
13	52	H	53	32.9	Dieta	0		89	EPOC
14	65	H	53	35.3	Dieta	—		75	EPOC
15	63	H	67	33.2	No			1	EPOC. Muerte I.Resp Crónica
16	39	H	75	28.6	No			52	Neumonía. EPOC
17	63	M	120	38.1	No			22	Muerte Respiratoria (RMC)
18	66	H	40	24.3	No			5	EPOC
19	75	M	30	28.1	No			31	Neumonía. Asma

20	65	H	63	30.8	No		89	EPOC
21	66	H	89	38.4	Dieta	53	40	EPOC. Muerte I.Resp postcirugía
22	61	H	34	36.4	Dieta	14	80	EPOC
23	52	H	44	31.6	CPAP	8.0	36	EPOC. Muerte I.Resp. Crónica
24	58	H	97	34.3	CPAP	8.0	93	Neumonía. EPOC
25	59	H	68	30.7	Cirugía	4	89	Neumonía. EPOC
26	46	H	54	38.7	CPAP	7.0	40	
27	61	H	46	25.2	CPAP	6.0	77	EPOC
28	63	M	60	37.1	CPAP	7.0	22	Asma
29	54	H	36	37.7	CPAP	3.0	48	EPOC
30	62	H	18	30.4	CPAP	8.0	35	Neumonía. EPOC
31	59	M	30	32.0	CPAP	9.0	25	Neumonía (causa muerte). Asma
32	46	H	101	39.3	Dieta	—	30	EPOC
33	66	H	60	30.9	Dieta	20	48	EPOC
34	53	H	19	35.8	CPAP	4.5	82	EPOC
35	73	H	42	29.3	CPAP	9.0	13	EPOC

* Edad al diagnóstico del SAHS. [†] IAH₂, en la polisomnografía de control, en los pacientes tratados con dieta o cirugía. [‡] Horas de cumplimiento de la CPAP por día, referidas por el paciente. [§] Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SAHS hasta la presentación de la complicación respiratoria. Sexo: M= mujer; H= hombre. I. Resp.: Insuficiencia Respiratoria. RMC: muertes identificadas exclusivamente mediante el Registre de Mortalitat de Catalunya.

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON SAHS Y ACCIDENTES

Núm.	Edad* (años)	Sexo	IAH ₁	Tratamiento	IAH ₂ [†]	h CPAP [‡]	Tiempo [§] (meses)	Tipo
1	39	H	81	No			50	Tráfico. Causa de muerte
2	44	H	49	No			45	Tráfico
3	51	H	70	No			118	Tráfico
4	52	H	102	Dieta	—		32	Caída al agua pescando
5	54	H	77	Cirugía	0		59	Laboral
6	59	H	85	No			59	Caída en domicilio
7	63	H	38	No			101	Caída en domicilio
8	54	H	31	No			1	Tráfico
9	37	H	81	No			2	Tráfico. Causa de muerte
10	57	H	30	No			63	Tráfico
11	42	H	64	Cirugía	0		93	Tráfico
12	55	H	73	Cirugía	30		34	Laboral
13	65	H	74	CPAP		5.0	79	Tráfico
14	54	H	75	CPAP		3.0	4	Tráfico
15	55	H	30	Cirugía	20		32	Laboral
16	55	H	17	CPAP		8.0	37	Laboral
17	50	H	50	CPAP		5.5	35	Tráfico

* Edad al diagnóstico del SAHS. [†] IAH₂, en la polisomnografía de control, en los pacientes tratados con dieta o cirugía. [‡] Horas de cumplimiento de la CPAP por día, referidas por el paciente. [§] Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SAHS hasta el accidente. Sexo: M= mujer; H= hombre.

TABLA 8. REGRESIÓN DE COX, CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Variable	Modelo original	Variable añadida				
		Antecedente CISQ	Antecedente EPOC	Sexo	Tabaquismo	IA 30
Edad <50 años	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
50-60 años	1.65 (0.69-3.94)	1.65 (0.69-3.94)	1.65 (0.69-3.95)	1.68 (0.70-4.01)	1.84 (0.77-4.43)	1.70 (0.71-4.05)
>60 años	2.47 (0.98-6.25)**	2.28 (0.89-5.84)**	2.06 (0.79-5.34)	2.63 (1.02-6.79)*	2.92 (1.14-7.49)*	2.56 (1.01-6.52)*
IMC <28 kg·m ⁻²	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
28-35 kg·m ⁻²	1.38 (0.49-3.83)	1.48 (0.53-4.08)	1.36 (0.48-3.81)	1.38 (0.50-3.85)	1.36 (0.49-3.75)	1.34 (0.48-3.74)
>35 kg·m ⁻²	1.04 (0.30-3.55)	1.18 (0.34-4.02)	1.01 (0.29-3.45)	1.13 (0.32-3.95)	1.18 (0.35-4.00)	1.28 (0.63-2.62)
Antecedente HTA: NO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
SI	1.28 (0.63-2.61)	1.20 (0.58-2.45)	1.49 (0.72-3.10)	1.31 (0.64-2.67)	1.40 (0.69-2.83)	1.28 (0.63-2.65)
Tratamiento SAHS: NO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Cirugía	0.22 (0.06-0.80)*	0.23 (0.06-0.83)*	0.26 (0.07-0.96)*	0.23 (0.06-0.84)*	0.24 (0.06-0.86)*	0.21 (0.05-0.76)*
Dieta	0.46 (0.21-1.02)**	0.50 (0.22-1.11)**	0.51 (0.23-1.14)	0.47 (0.21-1.03)**	0.51 (0.23-1.12)**	0.45 (0.20-1.00)**
CPAP	0.24 (0.08-0.75)*	0.23 (0.07-0.70)*	0.25 (0.08-0.77)*	0.24 (0.08-0.75)*	0.25 (0.08-0.75)*	0.23 (0.07-0.72)*
Variable añadida	—	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	—	2.49 (0.91-6.78)**	† 1.66 (0.72-3.84)	1.39 (0.45-4.26)	2.37 (0.95-5.89)**	0.75 (0.30-1.87)
			‡ 2.56 (0.96-6.83)**			

Datos mostrados como Hazard Ratio (Intervalo de Confianza 95%). * p<0.05; **p<0.10 y ≥0.05. Categorías de referencia de las variables añadidas al modelo original: ausencia de antecedente de CISQ, ausencia de antecedente de EPOC, sexo femenino, no hábito tabáquico e IAH₁ ≥30. †: antecedente EPOC FEV₁≥50%; ‡: antecedente EPOC FEV₁<50%.

TABLA 9. REGRESIÓN DE COX, COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

Variable	Modelo original	Variable añadida		
		Sexo	Tabaquismo	IA 30
Edad <50 años	1.00	1.00	1.00	1.00
50-60 años	1.55 (0.59-4.07)	1.52 (0.57-4.01)	1.55 (0.58-4.07)	1.69 (0.64-4.46)
>60 años	3.19 (1.26-8.07)*	3.05 (1.18-7.91)*	3.19 (1.25-8.12)*	3.71 (1.44-9.53)*
IMC <28 kg·m ⁻²	1.00	1.00	1.00	1.00
28-35 kg·m ⁻²	1.75 (0.61-4.99)	1.72 (0.60-4.93)	1.75 (0.61-4.99)	1.43 (0.50-4.11)
>35 kg·m ⁻²	2.85 (0.90-9.02)**	2.68 (0.82-8.80)	2.84 (0.89-9.04)**	2.48 (0.77-7.92)
Antecedente EPOC NO	1.00	1.00	1.00	1.00
Leve [†]	4.23 (1.56-11.41)*	4.40 (1.60-12.09)*	4.24 (1.50-11.97)*	4.85 (1.78-13.15)*
Grave [‡]	29.73 (11.88-74.36)*	31.09 (12.10-79.84)*	29.87 (11.24-79.35)*	30.98 (12.31-77.99)*
Tratamiento SAHS: NO	1.00	1.00	1.00	1.00
Cirugía	0.59 (0.16-2.15)	0.58 (0.16-2.13)	0.59 (0.16-2.15)	0.44 (0.12-1.64)
Dieta	0.38 (0.15-0.96)*	0.38 (0.15-0.97)*	0.38 (0.15-0.96)*	0.29 (0.11-0.76)*
CPAP	0.64 (0.28-1.46)	0.63 (0.27-1.46)	0.64 (0.28-1.47)	0.51 (0.22-1.19)
Variable añadida	—	1.00	1.00	1.00
	—	0.79 (0.27-2.28)	0.98 (0.37-2.60)	0.32 (0.10-0.99)*

Datos mostrados como Hazard Ratio (Intervalo de Confianza 95%). * p<0.05; **p<0.10 y ≥0.05. Categorías de referencia de las variables añadidas al modelo original: sexo femenino, no hábito tabáquico e IAH₁ ≥30. †: antecedente EPOC FEV₁ ≥50%; ‡: antecedente EPOC FEV₁ <50%.

5.3. MORTALIDAD

Al cierre del seguimiento habían fallecido 49 pacientes (11%). Su edad media en el momento del diagnóstico era de 55.5 ± 11.2 años, 42 eran varones, tenían un IMC_1 de $33.6 \pm 6.7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ y un IAH_1 de 52.7 ± 30.0 . En la TABLA 10 (pág. 80) se detallan las causas de muerte. La patología cardiovascular fue la causa de muerte más frecuente registrándose en un total de 19 casos (39%), siendo debida en 10 de ellos a IAM (TABLA 11; pág. 82). Por grupos de tratamiento, destaca la mortalidad de los pacientes no tratados que han presentado 30 fallecimientos (61% del total de muertes). Esto se ve reflejado en la FIGURA 3 (pág. 83), que recoge las curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad en función de los tratamientos aplicados, y en la TABLA 12 (pág. 84), con las correspondientes tasas de supervivencia a 5 y 8 años de seguimiento.

El análisis multivariante mediante regresión de Cox, para hallar factores predictivos de la mortalidad global en estos pacientes, ha mostrado una menor mortalidad en cualquiera de los grupos tratados (cirugía del paladar, dieta o CPAP), respecto a aquellos pacientes no tratados (TABLA 13; pág. 85). Por contra, la existencia de un antecedente de EPOC grave o una edad >60 años la incrementan. El antecedente de tabaquismo también presenta una tendencia a incrementarla, mientras que el IMC_1 , el IAH_1 y el antecedente de HTA no influyen en el modelo ajustado.

Cuando analizamos exclusivamente la mortalidad relacionada con el SAHS (cardiovascular, respiratoria y accidentes), los tratamientos aplicados la reducen mientras que, de nuevo, el antecedente de EPOC grave la incrementa (TABLA 14; pág. 86). Asimismo, también se observa una tendencia a incrementarse con una edad >60 años y con un $IMC >35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.

En el análisis externo, las tasas de mortalidad global observadas en los pacientes con SAHS no tratado respecto a las esperadas en la población general, ajustadas por edad y sexo, han mostrado un exceso de mortalidad significativo (TABLA 15, A; pág. 87), tanto en hombres (riesgo relativo –RR- 4.58, IC 95% 3.09-6.78) como en mujeres (RR 8.07, IC 95% 2.09-31.19). La estratificación por edades realizada exclusivamente en hombres, dado el escaso número de mujeres fallecidas, ha reflejado un aumento del riesgo relativo de mortalidad en los pacientes más jóvenes que disminuye de forma progresiva con la edad, aunque aún persiste elevado en aquéllos mayores de 60 años. En cambio, al analizar a los pacientes con SAHS tratado (TABLA 15, B), las tasas de mortalidad global han disminuido, siendo algo superiores respecto a las calculadas para la población general, aunque sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (RR 1.29, IC 95% 0.80-2.07, en hombres; RR 1.11, IC 95% 0.16-7.70, en mujeres). Estas tendencias se han mantenido al comparar exclusivamente las tasas de mortalidad relacionada con el SAHS (TABLA 16; pág. 88) y de mortalidad cardiovascular (TABLA 17; pág. 89). Así, los varones no tratados han presentado una tasa de mortalidad cardiovascular aumentada (RR 7.15, IC 95% 3.96-12.91), que ha disminuido en los pacientes tratados pero persistiendo aún algo elevada (RR 2.11, IC 95% 1.00-4.42).

TABLA 10. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON SAHS FALLECIDOS Y CAUSAS DE MUERTE

Núm.	Edad* (años)	Sexo	IAH ₁	IMC ₁	Tratamiento	IAH ₂ [†]	h CPAP [‡]	Tiempo [§] (meses)	Causa de muerte
1	53	H	80	32.3	Cirugía	0		132	Neoplasia de colon
2	55	M	17	28.7	No			15	Atragantamiento
3	64	M	66	30.8	Dieta	54		115	Insuficiencia cardiaca
4	39	H	81	33.3	No			74	Accidente de tráfico
5	49	H	45	31.0	Dieta	—		37	IAM
6	65	H	74	34.7	No			51	AVC
7	51	H	30	25.4	No			9	IAM
8	27	H	40	29.3	Dieta	—		18	Muerte súbita
9	51	H	40	23.6	No			23	Suicidio
10	60	H	55	42.6	No			72	Neoplasia de próstata
11	62	H	40	41.8	No			28	IAM
12	69	H	50	29.9	No			9	IAM
13	55	H	54	33.1	Dieta	9		33	IAM
14	60	M	20	38.4	No			112	I. Resp. Postcirugía
15	56	H	30	21.6	No			57	Insuficiencia renal crónica
16	54	H	80	38.3	Dieta	71		90	Neoplasia vesical
17	59	H	85	43.3	No			61	IAM
18	51	H	47	31.8	No			101	Neoplasia de páncreas
19	68	H	34	32.7	No			24	IAM
20	54	H	96	29.7	No			34	Muerte súbita
21	37	H	81	40.3	No			24	Accidente de tráfico
22	49	H	74	32.2	No			17	AVC
23	25	M	18	46.6	No			30	I. Resp. Postcirugía
24	63	H	67	33.2	No			73	I. Resp. Crónica (EPOC)
25	56	H	92	33.0	No			86	Hepatocarcinoma
26	50	H	47	27.1	Cirugía	19		87	Leucemia
27	75	M	20	37.1	No			33	Hepatocarcinoma

28	67	H	59	29.4	No		33	Cardiovascular (RMC)
29	49	H	72	38.1	No		45	Respiratoria (RMC)
30	61	H	25	26.6	CPAP	5.0	16	Hepatocarcinoma
31	54	H	57	39.7	CPAP	7.5	86	AVC
32	66	H	89	38.4	Dieta	53	91	I. Resp. Postcirugía (EPOC)
33	61	H	22	28.1	Dieta	0	73	IAM
34	61	H	34	36.4	Dieta	14	81	IAM
35	52	H	44	31.6	CPAP	8.0	60	I. Resp. Crónica (EPOC)
36	53	H	87	38.7	Dieta	59	31	Neoplasia de pulmón
37	64	H	31	30.9	CPAP	5.0	63	Muerte súbita
38	52	H	32	29.1	Cirugía	38	60	Neoplasia de pulmón
39	62	H	18	30.4	CPAP	8.0	48	Otras causas (RMC)
40	59	M	30	32.0	CPAP	9.0	47	I.Resp. (Neumonía /EPOC)
41	41	H	50	35.7	No		31	IAM
42	71	H	59	31.2	No		113	Otras causas (RMC)
43	30	H	22	47.6	No		68	Respiratoria (RMC) (EPOC)
44	77	H	10	32.1	No		58	Otras causas (RMC)
45	53	H	70	31.3	No		16	Otras causas (RMC)
46	66	H	40	24.3	No		46	Otras causas (RMC)
47	59	H	60	32.1	Dieta	65	106	Otras causas (RMC)
48	42	H	30	34.7	No		133	Cardiovascular (RMC)
49	63	M	120	38.1	No		84	Respiratoria (RMC)

* Edad al diagnóstico del SAHS. [†] IAH₂, en la polisomnografía de control, en los pacientes tratados con dieta o cirugía. [‡] Horas de cumplimiento de la CPAP por día, referidas por el paciente. [§] Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SAHS hasta el fallecimiento. Sexo: M= mujer; H= hombre. I. Resp.: Insuficiencia Respiratoria. RMC: muertes identificadas exclusivamente mediante el Registro de Mortalidad de Catalunya.

TABLA 11. CAUSAS DE MUERTE EN LOS PACIENTES CON SAHS, AGRUPADAS SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO

<i>Causa</i>	<i>CIRUGIA</i>	<i>DIETA</i>	<i>CPAP</i>	<i>NO TRAT</i>	<i>n</i>
Infarto agudo de miocardio		4		6	10
Accidente vascular cerebral			1	2	3
Muerte súbita		1	1	1	3
Otras cardiovasculares		1		2	3
Respiratoria		1	2	6	9
Accidentes de tráfico				2	2
Neoplasias	3	2	1	4	10
Otras*		1	1	7	9
TOTAL	3	10	6	30	49

* Se incluyen 6 fallecimientos facilitados por el Registre de Mortalitat de Catalunya y 3 fallecimientos en el grupo no tratado debidos a atragantamiento, suicidio e insuficiencia renal crónica.

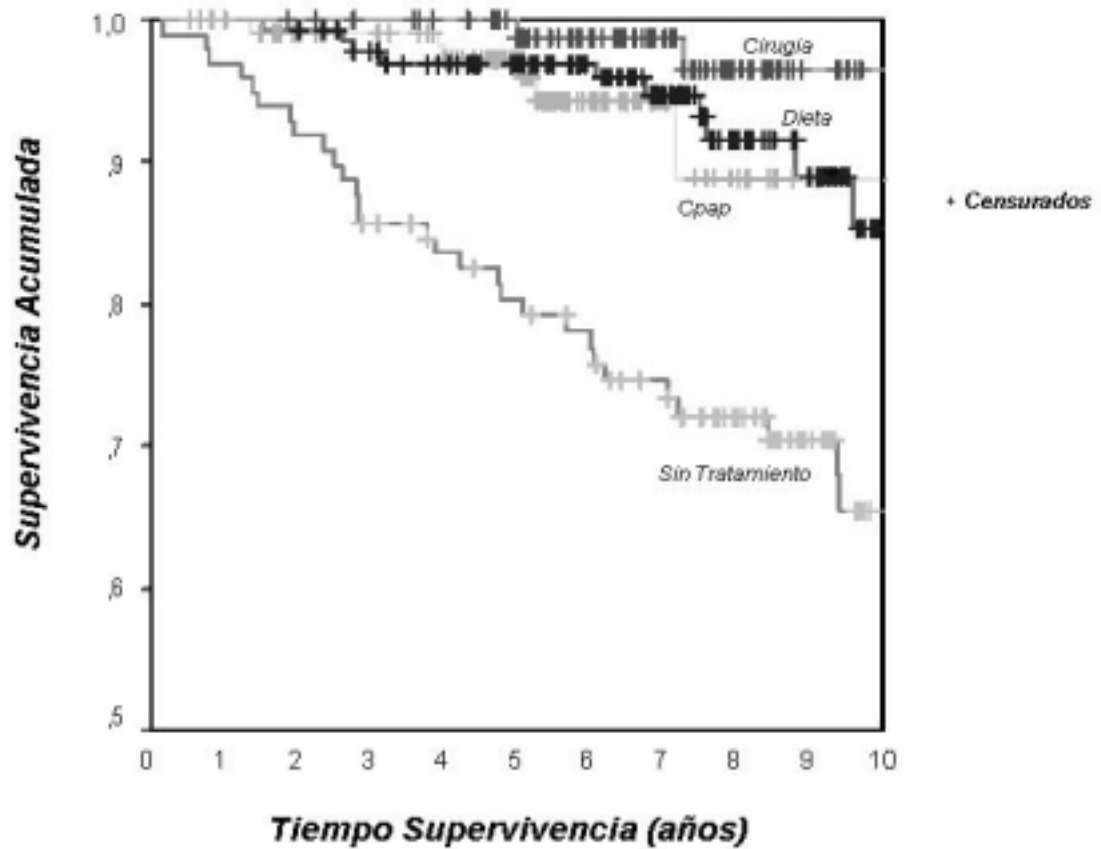


FIGURA 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes con SAHS en función del tratamiento recibido.

TABLA 12. TASAS DE SUPERVIVENCIA A LOS 5 Y 8 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN FUNCIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

	<i>SUPERVIVENCIA 5 AÑOS*</i>	<i>SUPERVIVENCIA 8 AÑOS*</i>
CIRUGÍA	1	0.96 (0.92-1.00)
DIETA	0.97 (0.94-0.99)	0.91 (0.85-0.97)
CPAP NASAL	0.97 (0.94-1.00)	0.89 (0.77-1.00)
NO TRATAMIENTO	0.80 (0.72-0.88)	0.72 (0.63-0.81)

* Probabilidad de supervivencia acumulada (intervalo de confianza 95%).

TABLA 13. REGRESIÓN DE COX, MORTALIDAD

Variable	Modelo original	Variable añadida				
		Antecedente CISQ	Antecedente EPOC	Sexo	Tabaquismo	IAH ₁ 30
Edad: <50 años	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
50-60 años	1.50 (0.71-3.16)	1.52 (0.72-3.20)	1.50 (0.71-3.18)	1.52 (0.72-3.21)	1.58 (0.74-3.34)	1.54 (0.73-3.24)
>60 años	3.02 (1.41-6.48)*	2.99 (1.39-6.43)*	2.48 (1.13-5.46)*	3.29 (1.51-7.16)*	3.50 (1.61-7.59)*	3.20 (1.48-6.92)*
IMC ₁ : <28 kg·m ⁻²	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
28-35 kg·m ⁻²	1.12 (0.46-2.70)	1.13 (0.47-2.72)	1.14 (0.47-2.77)	1.11 (0.46-2.67)	1.08 (0.45-2.60)	1.09 (0.45-2.63)
>35 kg·m ⁻²	1.84 (0.71-4.78)	1.89 (0.72-4.95)	1.88 (0.71-4.95)	2.02 (0.77-5.34)	2.02 (0.78-5.24)	1.77 (0.67-4.63)
Antecedente HTA: NO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
SI	1.06 (0.58-1.94)	1.04 (0.56-1.91)	1.18 (0.63-2.22)	1.09 (0.59-2.00)	1.16 (0.63-2.12)	1.05 (0.57-1.93)
Tratamiento SAHS: NO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Cirugía	0.15 (0.04-0.53)*	0.16 (0.04-0.54)*	0.19 (0.05-0.65)*	0.16 (0.04-0.57)*	0.17 (0.05-0.59)*	0.14 (0.04-0.50)*
Dieta	0.26 (0.12-0.54)*	0.26 (0.12-0.55)*	0.28 (0.13-0.59)*	0.26 (0.12-0.54)*	0.28 (0.13-0.58)*	0.25 (0.12-0.52)*
CPAP	0.23 (0.09-0.58)*	0.23 (0.09-0.58)*	0.25 (0.10-0.62)*	0.23 (0.09-0.59)*	0.24 (0.09-0.60)*	0.22 (0.08-0.55)*
Variable añadida	—	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	—	1.31 (0.50-3.40)	† 1.50 (0.71-3.13)	1.51 (0.63-3.60)	2.02 (0.98-4.18)**	0.71 (0.33-1.50)
			‡ 2.62 (1.20-5.69)*			

Datos mostrados como Hazard Ratio (Intervalo de Confianza 95%). * p<0.05; **p<0.10 y ≥0.05. Categorías de referencia de las variables añadidas al modelo original: ausencia de antecedente de CISQ, ausencia de antecedente de EPOC, sexo femenino, no hábito tabáquico e IAH₁ ≥30. †: antecedente EPOC FEV₁≥50%; ‡: antecedente EPOC FEV₁<50%.

TABLA 14. REGRESIÓN DE COX, MORTALIDAD RELACIONADA

Variable	Modelo original	Variable añadida				
		Antecedente CISQ	Antecedente EPOC	Sexo	Tabaquismo	IAH ₁ 30
Edad: <50 años	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
50-60 años	0.65 (0.25-1.68)	0.67 (0.26-1.74)	0.64 (0.24-1.65)	0.66 (0.25-1.70)	0.69 (0.26-1.77)	0.68 (0.26-1.74)
>60 años	2.14 (0.91-5.04)**	2.09 (0.88-4.95)**	1.65 (0.67-4.05)	2.31 (0.96-5.57)**	2.45 (1.02-5.87)*	2.36 (0.99-5.62)**
IMC ₁ : <28 kg·m ⁻²	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
28-35 kg·m ⁻²	1.94 (0.43-8.66)	1.99 (0.45-8.88)	2.43 (0.53-11.14)	1.90 (0.42-8.45)	1.86 (0.42-8.26)	1.93 (0.43-8.60)
>35 kg·m ⁻²	3.48 (0.74-16.21)	3.72 (0.79-17.41)**	4.01 (0.83-19.37)**	3.75 (0.80-17.57)**	3.70 (0.79-17.14)**	3.39 (0.72-15.95)
Antecedente HTA: NO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
SI	1.25 (0.57-2.73)	1.20 (0.55-2.64)	1.32 (0.58-2.98)	1.30 (0.59-2.84)	1.36 (0.62-2.99)	1.20 (0.54-2.65)
Tratamiento SAHS: NO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Cirugía	≈ 0*	≈ 0*	≈ 0*	≈ 0*	≈ 0*	≈ 0*
Dieta	0.25 (0.10-0.61)*	0.26 (0.10-0.64)*	0.28 (0.11-0.68)*	0.25 (0.10-0.61)*	0.26 (0.11-0.64)*	0.23 (0.09-0.56)*
CPAP	0.22 (0.07-0.68)*	0.22 (0.07-0.68)*	0.24 (0.08-0.74)*	0.22 (0.07-0.69)*	0.23 (0.07-0.70)*	0.20 (0.06-0.62)*
Variable añadida	—	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	—	1.70 (0.57-5.08)	† 1.21 (0.44-3.32)	1.43 (0.50-4.08)	1.78 (0.73-4.35)	0.50 (0.15-1.47)
			‡ 3.37 (1.34-8.48)*			

Datos mostrados como Hazard Ratio (Intervalo de Confianza 95%). * p<0.05; **p<0.10 y ≥0.05. Categorías de referencia de las variables añadidas al modelo original: ausencia de antecedente de CISQ, ausencia de antecedente de EPOC, sexo femenino, no hábito tabáquico e IAH₁ ≥30. †: antecedente EPOC FEV₁≥50%; ‡: antecedente EPOC FEV₁<50%.

TABLA 15. MORTALIDAD GLOBAL OBSERVADA Y ESPERADA, RIESGO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANZA (IC) 95%, EN PACIENTES CON SAHS, AJUSTADA POR SEXO Y EDAD; A) NO TRATADOS, B) TRATADOS.

A) MORTALIDAD GLOBAL EN SAHS NO TRATADOS

	OBSERVADA	ESPERADA	RIESGO RELATIVO	IC 95%
Sexo				
Hombres	25	5.46	4.58	(3.09-6.78)
Mujeres	5	0.62	8.07	(2.09-31.19)
Edad (en hombres)				
17-50 años	4	0.25	16.06	(6.03-42.80)
51-60 años	8	1.35	5.95	(2.97-11.89)
> 60 años	13	3.87	3.36	(1.95-5.79)
Test de tendencia (p=0.02)				

B) MORTALIDAD GLOBAL EN SAHS TRATADOS

	OBSERVADA	ESPERADA	RIESGO RELATIVO	IC 95%
Sexo				
Hombres	17	13.20	1.29	(0.80-2.07)
Mujeres	2	1.81	1.11	(0.16-7.70)
Edad (en hombres)				
17-50 años	1	1.42	0.71	(0.10-5.01)
51-60 años	6	4.45	1.35	(0.61-3.00)
> 60 años	10	7.33	1.36	(0.73-2.53)
Test de tendencia (p=0.49)				

TABLA 16. MORTALIDAD RELACIONADA OBSERVADA Y ESPERADA, RIESGO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANZA (IC) 95%, EN PACIENTES CON SAHS, AJUSTADA POR SEXO Y EDAD; A) NO TRATADOS, B) TRATADOS.

A) MORTALIDAD RELACIONADA EN SAHS NO TRATADOS

	OBSERVADA	ESPERADA	RIESGO RELATIVO	IC 95%
Sexo				
Hombres	16	2.20	7.28	(4.46-11.88)
Mujeres	3	0.26	11.60	(2.07-65.00)
Edad (en hombres)				
17-50 años	4	0.11	36.90	(13.85-98.32)
51-60 años	5	0.51	9.85	(4.10-23.66)
> 60 años	7	1.58	4.42	(2.11-9.28)
Test de tendencia (p<0.01)				

B) MORTALIDAD RELACIONADA EN SAHS TRATADOS

	OBSERVADA	ESPERADA	RIESGO RELATIVO	IC 95%
Sexo				
Hombres	9	4.96	1.81	(0.94-3.49)
Mujeres	2	0.69	2.88	(0.32-25.66)
Edad (en hombres)				
17-50 años	1	0.55	1.80	(0.25-12.81)
51-60 años	3	1.59	1.89	(0.61-5.85)
> 60 años	5	2.82	1.78	(0.74-4.27)
Test de tendencia (p=0.86)				

TABLA 17. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR OBSERVADA Y ESPERADA, RIESGO RELATIVO E INTERVALO DE CONFIANZA (IC) 95%, EN PACIENTES CON SAHS, AJUSTADA POR SEXO Y EDAD; A) NO TRATADOS, B) TRATADOS.

A) MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN SAHS NO TRATADOS

	OBSERVADA	ESPERADA	RIESGO RELATIVO	IC 95%
Sexo				
Hombres	11	1.54	7.15	(3.96-12.91)
Mujeres	0	0.21	0	(0-infinito)
Edad (en hombres)				
17-50 años	1	0.05	20.92	(2.95-148.55)
51-60 años	4	0.34	11.72	(4.40-31.23)
> 60 años	6	1.15	5.22	(2.34-11.62)
Test de tendencia (p=0.13)				

B) MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN SAHS TRATADOS

	OBSERVADA	ESPERADA	RIESGO RELATIVO	IC 95%
Sexo				
Hombres	7	3.32	2.11	(1.00-4.42)
Mujeres	1	0.56	1.80	(0.11-30.66)
Edad (en hombres)				
17-50 años	1	0.24	4.21	(0.59-29.90)
51-60 años	2	1.05	1.91	(0.48-7.62)
> 60 años	4	2.04	1.96	(0.74-5.23)
Test de tendencia (p=0.72)				

6. DISCUSIÓN

El presente estudio, en una cohorte clínica histórica de SAHS grave (IAH_1 54.8 ± 26.8), muestra que los pacientes con SAHS no tratado presentan una mayor mortalidad que la población general, ajustada por edad y sexo. Por contra, en aquellos pacientes con SAHS tratado mediante cirugía del paladar, adelgazamiento con dieta o CPAP nasal, la mortalidad es menor, aunque aún persiste algo elevada respecto a la correspondiente a la población general. Este beneficio constatado con los tratamientos del SAHS persiste una vez ajustados otros posibles confusores mediante regresión de Cox, sin influir en el ajuste factores como el IAH o el antecedente de HTA. Además, el exceso de mortalidad detectado en los pacientes no tratados responde fundamentalmente a causas cardiovasculares, respiratorias y accidentes, que han sido relacionadas con el propio síndrome.

Dados los amplios intervalos de confianza que muestra el riesgo relativo de mortalidad en los pacientes con SAHS, podemos considerar el límite inferior de dichos intervalos como el mínimo riesgo compatible con los datos. Así considerado, el riesgo relativo de mortalidad que presentan los pacientes con SAHS no tratado en la presente cohorte sería al menos del orden de 2 a 3 veces el de la población general. Sin embargo, el grupo control externo de la población general, aunque ajustado por edad y sexo, no es del todo equiparable a los pacientes con SAHS de nuestro estudio, que presentan una comorbilidad importante. Factores confusores tales como los antecedentes de HTA, EPOC u obesidad, presentan prevalencias inferiores en la población general, y las diferencias observadas en nuestro estudio podrían ser debidas en gran parte a estos factores. No obstante, varias circunstancias sugieren una participación directa del SAHS en el exceso de mortalidad detectado, más allá de la atribuible a la comorbilidad asociada:

1) Los pacientes con SAHS tratado presentan una mortalidad menor que aquellos no tratados y similar a la de la población general, persistiendo el beneficio tras ajustar por los diferentes factores de confusión mediante la regresión de Cox. Así, los resultados del presente estudio se ven reforzados al observarse una asociación similar tanto en la comparación interna, ajustada mediante regresión de Cox, como en la comparación externa respecto a la población general. Como ha sido expuesto en la introducción del presente trabajo, disponemos de escasos estudios referentes a la mortalidad asociada al SAHS; sin embargo, nuestros resultados concuerdan con anteriores trabajos publicados en la literatura médica. Concretamente, mientras un estudio de Lavie et al.²⁰⁶ halla un exceso de mortalidad en pacientes con SAHS no tratado, dos cohortes de pacientes tratados con CPAP nasal no encuentran diferencias respecto a la población general; estos estudios serán discutidos posteriormente.

2) El exceso de mortalidad detectado responde fundamentalmente a causas cardiovasculares, respiratorias y accidentes, que han sido relacionadas con el SAHS por diversos mecanismos fisiopatológicos revisados en la introducción de este trabajo, siendo pues plausible que el propio síndrome desempeñe un papel importante como responsable. Así, de forma similar a estudios previos, los 19 fallecimientos de origen cardiovascular (39% de un total de 49 fallecimientos) constituyen la principal causa de muerte en nuestros pacientes. Además, esta mortalidad cardiovascular también fue mayor en la cohorte con SAHS no tratado respecto a la población general, reduciéndose en la cohorte tratada. Por otro lado, la somnolencia diurna y la capacidad de reacción disminuida que presentan estos pacientes¹⁷⁵, así como diferentes estudios que han relacionado el SAHS con los accidentes, hacen presuponer una mortalidad significativa

debida a los mismos; sin embargo, sólo 2 pacientes no tratados fallecieron debido a accidentes de tráfico. La importancia de las muertes respiratorias en los pacientes con SAHS también se ha descrito previamente. En el presente estudio se han registrado 9 fallecimientos debidos a causas respiratorias, de los cuales 3 tuvieron lugar en el postoperatorio de cirugía no relacionada con el síndrome. Los fallecimientos postoperatorios en pacientes con SAHS pueden ser una consecuencia directa de éste, ya que la administración de fármacos opiáceos, sedantes y anestésicos, ocasiona un efecto deletéreo sobre la vía aérea superior de estos pacientes. Por otra parte, la presencia de una EPOC, que se ha relacionado con la mortalidad global de los pacientes con SAHS, juega un papel importante en el pronóstico de nuestros pacientes como será discutido más adelante.

Antes de continuar cabe realizar determinadas consideraciones acerca del diseño del presente trabajo, un estudio de cohortes histórico. Este diseño, dada la existencia de carencias en los abordajes alternativos del problema²³¹, es considerado una metodología válida para evaluar en una cohorte clínica de SAHS la incidencia de complicaciones a largo plazo, tales como cardiopatía isquémica o mortalidad. Una de las principales limitaciones de este tipo de estudios recae en primer lugar en la calidad de la recogida de la información, en el momento en que los pacientes eran diagnosticados y se adoptaba una decisión de tratamiento. A lo largo de los años del estudio un único facultativo (Dr. A. Roca) centralizaba la valoración de estos pacientes en un consultorio monográfico de trastornos respiratorios durante el sueño, registrándose sistemáticamente toda la información en las correspondientes historias clínicas. Un problema adicional es la posible pérdida de pacientes en el seguimiento. En el presente estudio, el número de

pacientes perdidos consideramos que ha sido aceptable, pues tras una búsqueda que ha incluido sucesivamente el intento de localizar a los pacientes telefónicamente, por correo o, finalmente, por el registro de mortalidad, no se ha conseguido información de 31 pacientes (6.5%).

Los estudios de cohortes son estudios observacionales y, por lo tanto, la asignación de los pacientes a los distintos tratamientos se realizó en función del criterio clínico, es decir, no hubo asignación aleatoria. Así, esta ausencia de aleatorización puede condicionar disparidades entre las diferentes cohortes de tratamiento, como la menor comorbilidad al diagnóstico de los pacientes tratados con cirugía, que se ha intentado ajustar mediante el análisis de regresión de Cox aplicado.

El largo período de inclusión y de seguimiento, necesario en los estudios de cohortes, puede comportar una serie de cambios temporales que, a su vez, pueden influir en nuestros resultados y que tenemos que considerar. Fundamentalmente, la posible ocurrencia de cambios en los patrones de derivación de pacientes, en las pruebas diagnósticas o en los tratamientos, podrían incidir en los resultados evaluados siendo fuente de sesgos. Nuestro hospital ha sido, durante el período de inclusión de pacientes del presente estudio, centro de referencia de trastornos respiratorios del sueño para una parte importante de Catalunya e incluso del resto del Estado, hasta que a partir de inicios de la década de los noventa fueron apareciendo otros centros con capacidad para realizar estudios completos de esta patología. Así pues, hasta finales de 1992 los patrones de derivación de pacientes no presentaron cambios remarcables, pudiendo asumirse que la presente cohorte de 444 pacientes es representativa de los pacientes con SAHS vistos en una consulta monográfica de trastornos respiratorios del sueño durante

aquellos años en un hospital terciario. La distribución de la edad al diagnóstico y del sexo, con una proporción aproximada de siete varones por cada mujer, similar a la de otras cohortes clínicas de pacientes con SAHS reportadas en la literatura, apoya la representatividad de la presente población. Por otro lado, la prueba diagnóstica utilizada en nuestro centro a lo largo de los años del estudio fue la PSG nocturna convencional, aceptándose como dintel diagnóstico un IAH mayor o igual a 10, en pacientes que habían sido remitidos por clínica de ronquidos y somnolencia diurna en la mayoría de los casos. En la actualidad, se asume la posibilidad de llegar al diagnóstico del SAHS en parte de los pacientes sin necesidad de recurrir a las variables neurofisiológicas¹¹, hecho que ha ocasionado la proliferación de gran variedad de equipos simplificados. Sin embargo, estos equipos a veces no han sido validados adecuadamente respecto al patrón de la PSG convencional²³³, y no fueron utilizados en nuestro centro durante los años del estudio.

La fecha de introducción de la CPAP nasal en nuestro medio ha tenido implicaciones metodológicas en el presente trabajo. Introducida en 1988, representó un cambio terapéutico fundamental en el tratamiento del SAHS, convirtiéndose desde ese momento en el tratamiento de elección del SAHS moderado o grave²³⁴. La introducción de este tratamiento ha conllevado que, a partir de ese momento, los pacientes que no reciben tratamiento sean posiblemente una población con un SAHS menos grave o aquellos que han rechazado el tratamiento con CPAP nasal. Por ello, para mantener la homogeneidad del grupo no tratado, decidimos detener la inclusión de pacientes en este grupo en 1988. Como consecuencia de esta decisión, las características basales del grupo no tratado, que puede considerarse como un grupo control histórico, han sido similares respecto a

aquellos pacientes tratados con CPAP nasal, excepto en lo referente al antecedente de HTA que se ha presentado como más frecuente en el grupo no tratado.

Otra posible fuente de sesgo nos viene dada por aquellos pacientes que a lo largo del seguimiento abandonan su cohorte de tratamiento original, habitualmente por fallo o rechazo del tratamiento. Este fenómeno, denominado como *crossing over* en la literatura anglosajona²³⁵, se ha registrado en 71 pacientes (16%) en el presente estudio. Para evitar las dificultades de interpretación que conlleva, decidimos finalizar el seguimiento de los pacientes en el momento que abandonan el primer tratamiento, aprovechando la información generada hasta ese momento. Estos abandonos, excluyendo a 13 pacientes tratados con CPAP nasal y curados tras reducción de peso concomitante, se registraron aproximadamente en un 10% de los pacientes pertenecientes a los grupos tratados, mientras que fueron más frecuentes en los no tratados (25%). Esto implica que, si los pacientes que abandonaron la cohorte original lo hicieron por deterioro de la enfermedad y tuvieran peor pronóstico, nuestro análisis tendería a infravalorar las complicaciones de la cohorte no tratada.

La reducción de la mortalidad constatada con la CPAP nasal ha sido descrita previamente por otros autores. He et al.²⁰³ no hallaron fallecimientos entre 25 varones afectados de SAHS tratados con CPAP nasal, a los 5 años del diagnóstico. Estos resultados están condicionados por el escaso número de pacientes que recibieron este tratamiento y por la gran proporción de pacientes perdidos en el seguimiento de la cohorte original (45% de un total de 706 pacientes). Además, los autores no especifican el número de pacientes que recibieron este tratamiento inicialmente. Chaouat et al.²²⁷ siguieron de forma prospectiva 296 pacientes tratados con CPAP nasal y hallaron una tasa de

supervivencia del 93% a los 5 años. Esta supervivencia fue similar a la estimada para la población general, ajustada por edad y sexo. Los autores infieren de estos datos una disminución, debida al tratamiento con CPAP nasal, de la supuesta mortalidad aumentada asociada al SAHS. En el presente estudio, 124 pacientes tratados con CPAP nasal presentaron una mayor supervivencia respecto a un grupo control no tratado (97% versus 80% a los 5 años, respectivamente), persistiendo el beneficio tras ajustarse en la regresión de Cox por los posibles factores de confusión. Asimismo, en el análisis externo, esta supervivencia también ha sido equiparable a la de la población general, ajustada por edad y sexo.

Nosotros no hemos podido analizar la influencia del cumplimiento objetivo de la CPAP nasal sobre nuestros resultados. Al aplicar la CPAP nasal a los pacientes con SAHS tiene lugar la supresión de los eventos fisiopatológicos agudos que ocurren con las apneas²¹¹. Para que ello se traduzca en unos efectos beneficiosos se asume que el tratamiento tiene que utilizarse a diario, ya que la suspensión del mismo normalmente comporta la reaparición de las apneas²³⁶. Aunque algunos estudios ya han mostrado mejora neurocognitiva a partir de 3 o 4 horas de tratamiento por noche, no se conoce el dintel mínimo necesario para obtener beneficios²³⁸. La disponibilidad del cumplimiento objetivo en nuestros pacientes podría haber aportado una valiosa información. Sin embargo, los dispositivos de CPAP nasal instalados inicialmente en nuestro medio no disponían de contadores horarios y, por lo tanto, no podemos disponer de esta información en aquellos pacientes que finalizaron hace tiempo el tratamiento, bien por fallecimiento u otras causas. Por ello, hemos registrado el cumplimiento subjetivo referido por el paciente en la última visita, a pesar de que esta medida pueda estimar al

alza el cumplimiento real²³⁹. Un estudio prospectivo del cumplimiento a largo plazo de la CPAP nasal en 133 pacientes consecutivos que estamos llevando a cabo en nuestro centro en la actualidad²⁴⁰, revela que a los 12 meses de seguimiento los pacientes que continúan con el tratamiento refieren un cumplimiento ligeramente superior al registrado por los contadores horarios (6.7 versus 5.8 horas/día; $p < 0.001$). En el presente trabajo, hemos registrado un buen cumplimiento subjetivo en pacientes con SAHS que aceptan el tratamiento con CPAP nasal a largo plazo en su domicilio, con 85% de los mismos refiriendo un cumplimiento mayor o igual a 6 horas/noche. No hemos hallado relación entre el cumplimiento subjetivo y los eventos analizados; en concreto, los 4 pacientes de este grupo fallecidos de causas relacionadas con el SAHS referían realizar el tratamiento al menos 5 horas/día.

Como una revisión del tema²⁴¹ ha puesto de manifiesto, a pesar de la relación entre la obesidad y la presencia de apneas e hipopneas durante el sueño, existen escasos trabajos que hayan valorado el efecto de la pérdida de peso sobre el SAHS. La pérdida de peso en pacientes con SAHS produce, en algunos de ellos, un descenso de la grasa detectada en las paredes faríngeas²⁴² y una disminución de la colapsabilidad faríngea. Esto se traduce en una disminución de la frecuencia de apneas e hipopneas, que ya se ha observado con pérdidas cercanas a un 10% del peso existente en el momento del diagnóstico²⁴⁶. En conjunto, los estudios que han evaluado esta intervención han registrado pérdidas ponderales de un 10-20%, asociadas a descensos medios del IAH entre un 30-60%. De forma similar, a nivel poblacional, una pérdida del 10% del peso corporal en un período de 8 años se ha acompañado de una reducción del IAH en un 26%²⁴⁹. La pérdida de peso

puede llegar a curar el SAHS, aunque existe una marcada variabilidad interindividual en esta respuesta.

La menor mortalidad constatada en este estudio tras tratamiento del SAHS mediante adelgazamiento con dieta no había sido observada con anterioridad. Partinen et al.²⁰⁵ constataron una mayor mortalidad en aquellos pacientes a los que se había aconsejado dieta frente a los tratados con traqueostomía. A diferencia del presente estudio, no evaluaron si ese consejo dietético era efectivo disminuyendo el peso y los eventos respiratorios durante el sueño. En nuestra cohorte de pacientes con SAHS tratados con dieta, una pérdida ponderal media aproximada del 15% del peso inicial ocasiona un descenso del IAH de 53.9 ± 27.0 a 23.7 ± 25.8 , con curación (IAH < 10) del 36.6% de los pacientes. Sin embargo, es conocido el bajo porcentaje de éxitos de los programas dietéticos de pérdida de peso a largo plazo en obesos sin SAHS²⁵⁰. Por este motivo, más allá de los resultados obtenidos inicialmente, cabe plantearse su evolución posterior. En nuestra cohorte, a pesar de un abordaje no agresivo de la pérdida de peso y su mantenimiento, el peso medio de los pacientes al cierre del seguimiento aún era un 7% menor que el inicial. Considerando a los pacientes individualmente, solamente el 23% vuelven a alcanzar un peso igual o mayor al que tenían en el momento del diagnóstico. Estas diferencias quizás se deban a la mejora en las funciones cognitivas y en el estado de ánimo que acontece con el tratamiento efectivo del SAHS²¹², que puede haber actuado como un mecanismo de refuerzo positivo no presente en otros pacientes obesos sin SAHS.

Un factor limitante de la efectividad del tratamiento dietético podría ser la presencia de otros factores distintos del peso, como el simple envejecimiento, implicados en la

recurrencia del SAHS. Así, en nuestro centro hemos estudiado 24 pacientes que habían curado mediante dieta al menos 5 años antes de la evaluación final²⁵³. En 6 de los 13 pacientes que mantenían la pérdida de peso había recurrido la enfermedad. Estos resultados, superponibles a los observados por otros autores²⁵⁴, ponen de manifiesto la necesidad de evaluar periódicamente a los pacientes sometidos a tratamiento dietético tras la pérdida ponderal inicial.

Dos factores adicionales pueden haber incidido en el beneficio logrado por el tratamiento dietético del SAHS. En primer lugar, todos nuestros pacientes recibieron el consejo de dormir evitando el decúbito supino, aunque no se realizó diferenciación entre los pacientes con un SAHS más dependiente de la postura de los que no muestran dicha dependencia, ni tampoco ningún control del seguimiento de dicha recomendación. Sin embargo, dado que el efecto de la postura corporal es más evidente en las formas más leves del SAHS²⁵⁵, puede conjeturarse que aquellos pacientes tratados con dieta que redujeron su IAH a valores cercanos a 20, se hayan beneficiado más de este consejo que los enfermos del grupo no tratado, que presentaban un IAH medio de 50.3 ± 30.9 . En segundo lugar, cabe considerar el hecho que la pérdida de peso pueda ocasionar un beneficio por sí misma en términos de mortalidad, aunque los estudios disponibles en este sentido son limitados. En los últimos años se ha constatado el efecto beneficioso del adelgazamiento encaminado no ya a la normalización del peso, sino a conseguir pérdidas *minor* de peso como las alcanzadas por nuestros pacientes. Así, pérdidas ponderales de alrededor del 10% se han mostrado como suficientes en la mejora del control glucémico y en la reducción de la tensión arterial y de los niveles de colesterol. Sin embargo, el marcado impacto sobre la mortalidad observado en nuestro estudio parece sobrepasar

estos beneficios generales y orienta a que puede estar mediado, al menos en parte, por el efecto de la pérdida de peso sobre el SAHS.

Ikematsu describió en 1964 la palatofaringoplastia con uvulectomía parcial para el tratamiento del ronquido²⁶⁰. Con posterioridad, modificaciones de esta técnica quirúrgica han sido aplicadas en el tratamiento del SAHS, siendo la uvulopalatofaringoplastia (UPPP), descrita por Fujita et al.²⁶¹ en 1981, la más ampliamente difundida en la literatura médica aunque bajo dicha denominación coexisten diversas modificaciones de la técnica original. Entre éstas, la resección parcial del paladar (RPP) ha sido realizada por el Servicio de Otorrinolaringología en nuestro centro desde 1974. En un reciente metaanálisis²⁶⁴, definiendo el éxito de la cirugía por un descenso mayor del 50% de los eventos obstructivos de la vía aérea siempre que se alcanzase un IA<10 o un IAH<20, los autores hallaban un 40% de respuesta global, apuntando que si la obstrucción se localizaba a nivel retropalatal exclusivamente, la respuesta a la cirugía alcanzaba el 50%, y si la obstrucción era retrolingual la tasa de respuesta a la cirugía era mucho menor. Aunque han sido propuestos varios procedimientos para la evaluación preoperatoria del nivel al que se produce el colapso faríngeo, como la cefalometría o la maniobra de Müller, no está completamente determinado el valor predictivo de los mismos²⁶⁴. Al margen de esta dificultad en la predicción preoperatoria de los resultados de la cirugía, persisten interrogantes sobre esta modalidad de tratamiento, especialmente en lo referente a la eficacia en casos de SAHS con IAH elevado y en el mantenimiento de los resultados a largo plazo, de la que disponemos de escasos datos.

La cohorte de pacientes con SAHS que en este estudio han sido tratados con cirugía de resección parcial del paladar (RPP) presenta una reducida mortalidad a largo plazo. Sólo

han fallecido en esta cohorte 3 pacientes a causa de neoplasias, no habiéndose registrado ningún fallecimiento de causas relacionadas con el SAHS. Sin embargo, estos pacientes tenían menor comorbilidad respecto al resto de los grupos de tratamiento: eran más jóvenes, presentaban menor sobrepeso y tenían menor prevalencia de HTA y EPOC. Así, aunque el análisis de comparación interna de la mortalidad mediante regresión de Cox que hemos aplicado tiende a considerar estas diferencias, es posible que este ajuste sea insuficiente dado que no tiene en cuenta la mortalidad esperada. Es decir, es posible que se trate de una cohorte muy seleccionada y con un pronóstico mejor ya de partida. En cualquier caso, el presente estudio evidencia una baja mortalidad a largo plazo en pacientes seleccionados que recibieron este tratamiento.

Nuestros resultados contrastan con la elevada mortalidad reportada por He et al.²⁰³ en 60 pacientes tratados con UPPP. Sus pacientes constituían una cohorte de SAHS grave (IA=60±25) y con obesidad marcada (IMC 36.5±7.4kg·m⁻²). Sólo el 40% de los pacientes presentaron respuesta a la cirugía, considerada por los autores como un descenso del IA >50%. Dicha respuesta fue objetivada mediante una PSG postquirúrgica practicada en un 80% de los pacientes. Fallecieron 8 pacientes, 6 de los cuales no habían sido sometidos a PSG de control tras la cirugía y los 2 restantes eran fracasos conocidos que no habían recibido ningún tratamiento subsecuente. Partiendo de un IAH prequirúrgico similar, nuestros pacientes intervenidos mediante RPP presentaron una tasa de respuesta a la cirugía del 68% aplicando un criterio similar, y un 32.9% presentó un IAH<10 postcirugía. Estos resultados fueron objetivados mediante PSG de control en el 85% de los casos. Una diferencia importante de nuestros pacientes respecto a los de la cohorte de He et al. es el menor sobrepeso al diagnóstico y su mantenimiento a largo

plazo, cuya relevancia ha sido puesta de manifiesto en estudios previos. Larsson et al.²⁶⁶, en un seguimiento a largo plazo de 50 pacientes con SAHS operados mediante UPPP y a los que practican un estudio del sueño al cabo de 46 meses de la cirugía, demuestran la importancia de la ganancia de peso en la recaída del SAHS tras UPPP y la consiguiente mejoría al adelgazar. Cabe reseñar unas consideraciones adicionales que han podido influir en estos resultados. En primer lugar, modificaciones de la técnica quirúrgica podrían explicar algunas de las diferencias vistas con respecto a los resultados de las distintas series. En segundo lugar, el consejo postural también podría beneficiar a esta cohorte tal como ha sido reseñado en el tratamiento con adelgazamiento. Por último, varios estudios han puesto de manifiesto la necesidad del seguimiento evolutivo de los pacientes tratados quirúrgicamente, bien para detectar el fracaso del mismo²⁰⁴ o la recidiva del SAHS con el paso del tiempo. En nuestros pacientes dicho seguimiento evolutivo permitió el tratamiento con CPAP nasal a 7 de ellos, al constatarse la presencia del SAHS tras la intervención.

La cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales (AVC), las complicaciones respiratorias y la accidentabilidad, constituyen complicaciones que han sido postuladas como responsables del exceso de mortalidad detectado en los pacientes con SAHS y que también hemos evaluado en nuestra cohorte.

La asociación entre el SAHS y la cardiopatía isquémica ha sido bien documentada en estudios previos, tanto en lo referente a IAM¹³² como a angor pectoris. Han sido postulados diversos mecanismos por los cuales las apneas obstructivas podrían favorecer la aparición de cardiopatía isquémica. En primer lugar, hay evidencias que sugieren que la activación simpática y la hipoxemia, junto con la hipertensión

nocturna²⁶⁹, fenómenos prominentes que ocurren con las apneas, pueden acelerar la aterogénesis, substrato anatomopatológico sobre el que acontecen los eventos cardiovasculares agudos. En segundo lugar, esos mismos fenómenos también pueden conducir a un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno al miocardio, ocasionando en determinadas circunstancias una isquemia aguda, evidenciada por la depresión del segmento ST en el momento de producirse las apneas. De forma paralela, se ha postulado la implicación de otros mecanismos fisiopatológicos en las repercusiones cardiovasculares del síndrome, como alteraciones de la reactividad vascular ligadas a una posible disfunción del endotelio vascular o un aumento del estrés oxidativo²⁷¹. Finalmente, también se han descrito anomalías de la coagulación, como un aumento matutino de la agregación plaquetaria¹²⁹ o de los niveles de fibrinógeno¹²⁷ que son revertidos por el tratamiento con CPAP nasal, y que podrían implicar al SAHS en el ritmo circadiano de los eventos coronarios agudos que presentan un aumento en las primeras horas tras el despertar²⁷².

A pesar de todo ello, sólo un trabajo había abordado este problema longitudinalmente¹³⁷, aunque considerando conjuntamente la incidencia de cardiopatía isquémica, AVC e HTA. En el presente trabajo hemos valorado en una cohorte clínica de pacientes con SAHS, a lo largo de un período prolongado de tiempo, la incidencia de IAM y de angor pectoris de nueva aparición. La incidencia de cardiopatía isquémica ha sido mayor en aquellos pacientes con SAHS no tratado (16 casos) respecto a aquellos con SAHS tratado (3 casos en el grupo de cirugía, 11 en el de dieta y 4 en el de CPAP nasal), persistiendo el beneficio tras ajustar por los diferentes factores confusores mediante regresión de Cox.

Posibles cambios en el diagnóstico o en el tratamiento de la cardiopatía isquémica durante el período temporal que abarca nuestro estudio no parecen justificar estas tendencias, pues datos pertenecientes a registros poblacionales de nuestro medio apuntan a un mantenimiento o ligero incremento en la incidencia de eventos coronarios. Por otra parte, el incremento hallado en la morbilidad cardiovascular también es congruente con los resultados de la comparación de la mortalidad cardiovascular en nuestros pacientes respecto a la población general. Así, mientras en aquellos pacientes con SAHS no tratado hemos registrado un aumento del riesgo relativo (RR) de mortalidad cardiovascular notable (RR 7.15, intervalo de confianza –IC- 95% 3.96-12.91, en varones), este riesgo se reduce en los pacientes tratados aunque persistiendo aún algo elevado (RR 2.11, IC 95% 1.00-4.42, en varones), posiblemente como reflejo de la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes. Se ha apuntado que estos factores de riesgo concomitantes que presentan los pacientes con SAHS, especialmente la HTA y la obesidad, pueden justificar una parte importante de sus complicaciones cardio-vasculares²⁷⁶ y dificultar su correcta valoración.

Aparte del efecto del SAHS en la génesis de la cardiopatía isquémica, también se ha postulado una posible participación de las apneas obstructivas modificando el curso de una enfermedad cardiovascular coexistente. Así, en un estudio de pacientes con cardiopatía isquémica que requerían ingresar en una unidad coronaria, el IAH se relacionó con la mortalidad cardiovascular posterior durante un período de 5 años²⁷⁷. En el presente estudio, el antecedente de cardiopatía isquémica, existente al diagnóstico del SAHS en un 6.8% de los pacientes, ha mostrado una tendencia a incrementar la posterior incidencia de la misma, pero no ha incidido en la mortalidad. Estos hallazgos orientan

hacia la importancia de un tratamiento agresivo del SAHS en aquellos pacientes que en el momento del diagnóstico ya presentan complicaciones cardiovasculares.

Recientes estudios epidemiológicos apuntan al SAHS como factor causal de HTA, que, a su vez, ha sido postulada como mediador de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con SAHS²⁷⁸. Sin embargo, en el presente estudio no hemos hallado influencia de la HTA, presente en el 43% de los pacientes en el momento del diagnóstico, en la incidencia de cardiopatía isquémica ni en la mortalidad mediante el análisis aplicado. Además de limitaciones metodológicas de nuestro estudio, podría argumentarse que el estudio del efecto adverso de la HTA requeriría, al margen de su determinación diurna, de la determinación de su comportamiento nocturno en los pacientes con SAHS, especialmente su variabilidad²⁷⁹ y la falta del descenso nocturno de sus valores⁷⁶, que se han relacionado con la presencia de complicaciones cardiovasculares a largo plazo en pacientes con HTA esencial.

Aún más complejo resulta el análisis del papel de la obesidad, otro factor de riesgo cardiovascular reconocido. Este riesgo se ha asociado en la población general particularmente a una distribución central o visceral de la grasa corporal²⁸¹ y a sus alteraciones metabólicas asociadas: resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y disminución del colesterol HDL, todo ello presente con frecuencia en los pacientes con SAHS. Es de destacar que la asociación del SAHS con estas alteraciones metabólicas persiste tras ajustar por el efecto de la distribución de la grasa corporal medida mediante tomografía computarizada²⁸² y que se ha descrito una mejora de la sensibilidad a la insulina²⁸³ y un descenso de la obesidad central²⁸⁴ en pacientes con SAHS tratados con

CPAP nasal, sugiriendo una relación causa-efecto de los episodios obstructivos de la vía aérea superior durante el sueño y estas alteraciones.

A pesar de todas estas observaciones, disponemos de escasos datos acerca del valor pronóstico de la obesidad relacionada con el SAHS. Un estudio previo en pacientes con SAHS no tratados identificó el índice de masa corporal como un predictor independiente de mortalidad global, cardiorrespiratoria y por IAM²⁰⁶. En el presente estudio, al margen del efecto beneficioso del tratamiento dietético ya comentado, hemos registrado una tendencia de la obesidad existente al diagnóstico a incrementar la mortalidad relacionada, pero no ha influido en el análisis de la mortalidad global ni en la incidencia de cardiopatía isquémica. El hecho de haberse aconsejado activamente el adelgazamiento ha podido incidir disminuyendo el impacto de la obesidad en la morbimortalidad. Por otra parte, el impacto de la obesidad en la mortalidad se hace evidente, probablemente, sólo en estudios de seguimiento a más largo plazo. El perímetro cervical u otras medidas de obesidad central, hubieran podido aportarnos información adicional; sin embargo, estas medidas no se introdujeron en la práctica clínica para la evaluación de estos enfermos hasta el inicio de los años 90 y no fueron recogidas de forma sistemática. A la luz de nuestros resultados, cabe hipotetizar si el riesgo de cardiopatía isquémica o de mortalidad cardiovascular atribuido a la obesidad pudiera venir vehiculado, al menos en parte, por la presencia de un SAHS asociado.

En nuestro estudio, una edad mayor de 60 años, respecto a una edad menor de 50 años, constituye un factor predictivo de mortalidad e incidencia de cardiopatía isquémica. Sin embargo, dado que la edad es el mayor factor pronóstico de muerte, su presencia como significativa en el modelo de Cox marca exclusivamente la existencia de

una asociación entre edad y muerte, sin presuponer que esa asociación sea debida a la enfermedad estudiada. Para profundizar en esta asociación, hemos analizado las tasas de mortalidad estandarizada, referidas a la población general y ajustadas por edad y sexo, como una forma de tener en cuenta el riesgo *natural* de morir ligado a la edad. Con este análisis, la mortalidad global y cardiovascular de los pacientes varones con SAHS no tratado disminuye con la edad, tal como habían apuntado estudios previos. La diferencia existente entre el IAH que presentan los pacientes varones no tratados menores de 50 años y los mayores de 60 (57 ± 31 y 45 ± 35 , respectivamente), no parece clínicamente importante para justificar la tendencia detectada. Al margen de la mayor repercusión gasométrica de las apneas obstructivas en los individuos más jóvenes⁴⁸, se ha hipotetizado que los pacientes con SAHS de mayor edad podrían constituir un subgrupo de supervivientes cuyo sistema cardiovascular esté mejor adaptado al estrés asociado con el síndrome²⁰⁶.

Otros factores predictivos de mortalidad y de la incidencia de cardiopatía isquémica en nuestro estudio han sido el antecedente de EPOC grave y el tabaquismo. Por el contrario, la DM, la dislipemia y el sexo no han influido en el análisis practicado. La mayor hipoxemia que presentan los pacientes que asocian una EPOC y un SAHS¹⁹⁴, o las complicaciones respiratorias que serán discutidas con posterioridad, podrían ser las responsables de la morbimortalidad de estos pacientes. El tabaquismo constituye un factor de riesgo reconocido de diversas enfermedades como cáncer, enfermedad cardiovascular o EPOC, procesos por los cuales podría incidir en la cardiopatía isquémica o en la mortalidad de nuestra cohorte. En el presente estudio, a pesar de la posible interacción referida entre el SAHS, la obesidad central y las alteraciones

metabólicas, la diabetes mellitus y la dislipemia no se han asociado con los eventos analizados en el análisis bivariante. Por su parte, el sexo tampoco se ha mostrado como predictivo de ninguno de los eventos analizados. La tendencia apuntada por un estudio preliminar hacia un posible aumento de la mortalidad en el sexo femenino²⁸⁷, no se ha confirmado en el presente estudio, en el que tanto el análisis interno de la mortalidad como la comparación externa con la población general, muestran un comportamiento similar para ambos sexos.

El IAH, índice habitualmente usado en clínica para definir y cuantificar el SAHS, no fue una variable predictiva de morbilidad cardiovascular ni de mortalidad en nuestros pacientes. Aparte del hecho de que el IAH nos informe poco de la duración y evolución del trastorno respiratorio del sueño previa al diagnóstico y que su modificación por las distintas alternativas terapéuticas en el presente trabajo ha podido enmascarar en parte su relevancia, existen escasos trabajos que permitan inferir un valor pronóstico al IAH. He et al.²⁰³ señalaron un IA de 20 como dintel por encima del cual aumentaba la mortalidad de forma notoria en pacientes con SAHS no tratado. Sin embargo, tal como señalamos anteriormente, la pérdida del 45% de los pacientes en el seguimiento, la falta de especificación de las causas de muerte y la ausencia de ajuste por la comorbilidad, hacen que la importancia de ese dintel deba tomarse con cautela. En otro estudio²⁰⁶, los trastornos respiratorios del sueño expresados como IA, se relacionaron con la mortalidad global de una cohorte de pacientes con SAHS, pero no con la mortalidad cardiorespiratoria ni por IAM. Contrariamente, otros estudios han puesto de manifiesto la importancia de IAH bajos en cuanto a propiciar la aparición de complicaciones cardiovasculares. Estos hallazgos orientan hacia la existencia de carencias en el IAH

como reflejo de las repercusiones cardiovasculares del SAHS. Es posible que otros marcadores hubieran aportado información adicional. Varios estudios apuntan la importancia de la oxigenación nocturna en las repercusiones cardiovasculares del síndrome. En nuestro centro la oximetría fue utilizada en la definición de los eventos respiratorios a lo largo del período que abarca el presente trabajo, sin embargo los índices oximétricos nocturnos no fueron registrados de forma sistemática inicialmente y no han podido ser incluidos en los análisis practicados. Otros marcadores, especialmente los relacionados con la activación simpática durante los episodios de apnea e hipopnea²⁹², se encuentran en la actualidad en fase de investigación y ayudarán probablemente en un futuro próximo a perfilar mejor el riesgo cardiovascular de los pacientes con SAHS.

Varios mecanismos confieren plausibilidad al descenso en la incidencia de cardiopatía isquémica en los pacientes tratados con CPAP nasal. Su aplicación a una presión efectiva suprime las apneas en los pacientes con SAHS, y con ello elimina los episodios recurrentes de hipoxemia y reduce la tensión arterial nocturna y su variabilidad²¹¹. Además, también disminuye el número de episodios de isquemia nocturna vistos en pacientes con apneas obstructivas del sueño. Por otra parte, con el uso de la CPAP nasal se ha constatado también una disminución de la actividad nerviosa simpática⁹⁸, una reversión de las alteraciones de la coagulación matutinas y, como ya ha sido comentado, una disminución de la resistencia a la insulina²⁸³ y de los depósitos centrales de grasa²⁸⁴, mecanismos por los que también podría ejercer un beneficio a nivel cardiovascular en estos pacientes.

En los pacientes tratados con cirugía y en aquellos adelgazados con dieta, se ha constatado en la PSG de control, practicada en el 84% de los mismos, una importante

reducción de los trastornos respiratorios del sueño con curación del SAHS en el 35%. Cabe esperar que esta disminución en los eventos obstructivos comporte también mejoras a nivel cardiovascular, en la línea de las constatadas mediante la CPAP nasal. Además, la reducción de un 15% en el peso corporal registrada en el grupo de adelgazamiento con dieta, se ha visto que también conlleva mejoras en el control glucémico, tensional y del colesterol, que derivarían beneficios cardiovasculares por sí mismas. Es de resaltar que el mantenimiento del peso a largo plazo registrado en el presente estudio se ha mostrado como un factor importante en el mantenimiento de los beneficios logrados mediante ambos tratamientos. No obstante, varios datos orientan a que el impacto determinado por la cirugía y la dieta a nivel cardiovascular no sea tan importante como el registrado en los tratados con CPAP nasal. En el caso de la dieta, a pesar del beneficio citado por la reducción del sobrepeso, sólo se ha registrado una tendencia a la disminución de la cardiopatía isquémica. En lo referente a los tratados con cirugía, la menor comorbilidad basal puede justificar en parte la menor incidencia de cardiopatía isquémica, a pesar de haberse intentado ajustar esa comorbilidad mediante el análisis de Cox aplicado. Además, como ha sido citado previamente, la evaluación periódica de estos pacientes ha permitido detectar fracasos terapéuticos e instaurar un tratamiento efectivo del SAHS con CPAP nasal.

La asociación del SAHS y los accidentes vásculo-cerebrales (AVC) se ha abordado por diversos autores fundamentalmente evaluando la prevalencia de apneas del sueño en poblaciones que han sufrido un AVC. Sin embargo, el AVC por sí mismo puede generar alteraciones en el control central de la respiración y en el tono de la vía aérea superior¹⁵⁷, que darían lugar a apneas. Así, a pesar de los posibles nexos fisiopatológicos existentes

entre el SAHS y los AVC, la evidencia epidemiológica de una asociación causal entre ambos es insuficiente.

En el presente trabajo, hemos evaluado la incidencia de AVC en una cohorte de pacientes con SAHS a lo largo de un período prolongado de tiempo. La mayor incidencia de AVC en el grupo de SAHS tratado con CPAP nasal (n=8), respecto a aquellos tratados con cirugía de resección del paladar (n=1), adelgazamiento con dieta (n=2) o, incluso, respecto a aquellos no tratados (n=5) (p=0.06 en el análisis bivalente), constituye un hallazgo inesperado. La CPAP nasal, como ha sido citado previamente, se ha mostrado eficaz en la supresión de las apneas obstructivas del sueño²¹¹ y sus consecuencias fisiopatológicas, que podrían estar implicadas en un aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, en otro estudio⁹⁸ este tratamiento, a pesar de inducir una reducción de la actividad nerviosa simpática también postulada como mediadora del citado riesgo cardiovascular en estos pacientes, no conseguía modificar a largo plazo ni la TA ni la masa ventricular izquierda. Así, la mayor incidencia de AVC en el grupo tratado con CPAP nasal, podría traducir la presencia en el momento del diagnóstico del SAHS de lesiones vasculares ya establecidas que no consigue revertir este tratamiento.

Nuestros resultados contrastan con el estudio de Partinen et al.¹³⁷, que hallaba una mayor incidencia de AVC en pacientes con SAHS a los que se aconsejaba dieta respecto a aquellos que recibían un tratamiento efectivo con traqueostomía, a pesar de una mayor comorbilidad cardiovascular en estos últimos. Ante ello, cabe plantearse que factores relacionados al propio tratamiento con CPAP nasal pudieran justificar los presentes datos. Por un lado, no disponemos de información del cumplimiento objetivo en el período previo a la ocurrencia del AVC que nos pudiera orientar a un incumplimiento

terapéutico. También cabe considerar la posibilidad de que el tratamiento con CPAP nasal se llevara a cabo a una presión infraterapéutica en los pacientes que padecieron el AVC (presión media 8.3 cmH₂O, rango: 4-12). Sin embargo, la graduación de la CPAP nasal, realizada mediante PSG convencional en todos los casos, y la respuesta clínica a este tratamiento, con abolición del ronquido y mejora de la clínica diurna, no hacen pensar en este supuesto. Por otro lado, algunos estudios han mostrado un aumento de la presión intracraneal con la aplicación de CPAP nasal, que podría ocasionar un efecto deletéreo sobre la hemodinámica cerebral de estos pacientes. No obstante, otro estudio reciente²⁹⁵ muestra una velocidad del flujo sanguíneo cerebral constante en pacientes con SAHS a los que se había aplicado CPAP nasal a una presión de 9 cmH₂O, apoyando la existencia de una capacidad de autorregulación cerebral para mantener el flujo sanguíneo cerebral estable a pesar de la presencia de diferentes niveles de presión intratorácica.

A pesar de descripciones iniciales del SAHS presentándose como una situación aguda de insuficiencia respiratoria hipercápnica²⁰¹, no disponemos de estudios que evalúen la incidencia de esta complicación ni el efecto que ejerce el tratamiento del síndrome sobre la misma. En la presente cohorte de pacientes con SAHS, las complicaciones respiratorias, definidas como ingresos en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnica, han estado muy ligadas a la presencia de una EPOC, que constituye el principal factor predictivo de las mismas. Además, estas complicaciones respiratorias han presentado una mayor incidencia en los pacientes con SAHS no tratado (n=15), respecto a aquellos con SAHS tratado con cirugía del paladar (n=3), adelgazamiento con dieta (n=7) o CPAP nasal (n=10), aunque al ajustar mediante regresión de Cox por

posibles factores confusores sólo ha persistido como significativo el beneficio del tratamiento con dieta.

La asociación de una EPOC en los pacientes con SAHS ha sido señalada como el factor determinante de la presencia de hipercapnia y de hipertensión pulmonar diurna, favoreciendo así el desarrollo de insuficiencia respiratoria y de cor pulmonale¹²¹. Además, la hipoxemia, la hipercapnia y la desaturación nocturna que presentan estos pacientes, es mayor que la esperada para cualquiera de los 2 procesos por separado¹⁹⁴. En nuestra cohorte, un 26% de los pacientes con SAHS presentaban una EPOC asociada, representando una frecuencia relativamente elevada de EPOC si tenemos en cuenta que su prevalencia en varones de mediana edad en nuestro país se ha cifrado en un 9%²²⁵. Otros estudios registran esta asociación en un 11-18% de los pacientes con SAHS. El ámbito del estudio, un dispensario de neumología monográfico de trastornos respiratorios del sueño, ha podido influir en el mayor reclutamiento de estos pacientes. Los pacientes con SAHS que presentaron ingresos por insuficiencia respiratoria hipercápica tenían una EPOC asociada en 27 de 35 casos (77%). Aunque estos ingresos podrían estar ligados a la propia EPOC avanzada, en 11 de 27 casos (41%) se presentaban en pacientes con FEV₁ >50%, reflejando también la repercusión de una obstrucción bronquial de grado leve-moderado en la incidencia de los mismos.

La importancia de esta asociación también se ha reflejado en nuestra cohorte en el hecho de que una EPOC grave se ha mostrado como predictiva de la mortalidad global y de la mortalidad relacionada con el SAHS, fundamentalmente de causa cardiorrespiratoria. Estos hallazgos coinciden con lo reportado Lavie et al.²⁰⁶ que hallan que la coexistencia de una “enfermedad pulmonar” se asociaba a la mortalidad global,

cardiorrespiratoria y por IAM. De forma similar, otros dos estudios también han registrado que, en pacientes con SAHS tratados con CPAP, un FEV₁ bajo y la hipoxemia diurna y nocturna han sido predictivos de mortalidad.

Aparte de la EPOC, la obesidad también ha influido de forma significativa en las complicaciones respiratorias registradas en nuestra cohorte. Esto se ve reflejado en la reducción de los ingresos en nuestros pacientes con SAHS que adelgazan y en la tendencia a incrementarlos en aquellos con un IMC₁ >35 kg·m⁻². Estudios que han evaluado el efecto del adelgazamiento sobre la función pulmonar han mostrado un aumento del volumen de reserva espiratorio y de la capacidad vital, así como una mejora del intercambio de gases. Además, en pacientes con SAHS reducciones de peso del orden del 10% ya se han traducido en una disminución del número de apneas y en una mejora de la oxigenación nocturna²⁴⁶. Así, es posible que el descenso ponderal del 15% que hemos registrado en el grupo tratado con dieta, junto a la reducción del IAH que comporta (53.9±27.0 al diagnóstico y 23.7±25.8 en la PSG de control tras adelgazamiento), condicione también en nuestros pacientes una mejora de su función pulmonar y de su oxigenación diurna y nocturna. Ello podría haber incidido en una menor predisposición a presentar episodios agudos de fallo ventilatorio. Sin embargo, cabe considerar la baja prevalencia de EPOC grave tanto en estos pacientes tratados con dieta como en aquellos que fueron tratados del SAHS con cirugía, respecto a los otros grupos de tratamiento. Aunque se ha intentado ajustar mediante la regresión aplicada, esto podría condicionar ya de entrada un riesgo reducido de complicaciones respiratorias en estos grupos de tratamiento.

El tratamiento del SAHS con CPAP nasal conduce a una corrección de los cambios agudos que ocurren con cada apnea, tanto en lo referido a los gases arteriales como a las oscilaciones de la PAP³⁰⁰. Varios estudios han hallado un descenso de la hipercapnia y un aumento del estímulo ventilatorio central después de un uso prolongado de la CPAP nasal. Sin embargo, otros trabajos han apuntado que la respuesta de la hipercapnia al tratamiento con CPAP nasal no sería tan favorable cuando el SAHS se asocia a una EPOC. Un estudio previo³⁰⁶ ha evaluado la repercusión del tratamiento con CPAP nasal sobre los ingresos hospitalarios en pacientes con SAHS que presentan patología cardiovascular o respiratoria concomitante. En el grupo de pacientes con buen cumplimiento, ha hallado una disminución de los ingresos que conlleva un impacto notable en la relación coste-beneficio de este tratamiento, considerando los costes del mismo y el ahorro derivado de la reducción en los ingresos hospitalarios. De acuerdo con esto, en el presente estudio hemos hallado una discreta disminución de ingresos en situación de insuficiencia respiratoria hipercápnicica en los pacientes tratados con CPAP nasal (n=10) respecto a los que presentaban los pacientes no tratados (n=15). Aunque ese beneficio no se mantenía como significativo en el ajuste multivariante, no podemos descartar que con un número mayor de pacientes se hubiera obtenido un resultado positivo. Además, la elevada prevalencia de una EPOC asociada al SAHS (30% en los tratados con CPAP nasal, con 11% de EPOC grave) ha podido condicionar por sí misma la incidencia de estos ingresos. El cumplimiento subjetivo registrado por los 10 pacientes tratados con CPAP nasal ha sido de 7 ± 2 horas/noche, con sólo 2 pacientes refiriendo menos de 5 horas/noche de uso (4.5 y 3 horas). Como ha sido discutido con anterioridad, la disponibilidad exclusiva del cumplimiento subjetivo puede suponer una debilidad,

pero constituye el único método de disponer de este dato en aquellos pacientes que recibieron este tratamiento en los primeros años de su uso. Cabe la posibilidad que los pacientes usaran menos el aparato de CPAP nasal los días previos al ingreso, por intolerancia relacionada en ocasiones con la presencia de broncoespasmo u otros motivos.

Finalmente, otros factores como el IAH y la edad también han influido en la incidencia de complicaciones respiratorias en nuestro estudio. La influencia de un IAH>30 incrementando estas complicaciones podría reflejar el papel demostrado en estudios previos por este índice como predictivo de la hipercapnia³⁰⁷ y de la saturación nocturna³⁰⁸ en los pacientes con SAHS. Por su parte, una edad avanzada se ha relacionado con una disminución de la función respiratoria³⁰⁹, bien por el envejecimiento *per se* o por el tabaquismo, colocando a los pacientes mayores con predisposición a presentar los citados ingresos.

En el presente estudio, no hemos evaluado el efecto de los tratamientos del SAHS sobre la hipersomnolia y la función diurna, que normalmente constituyen el motivo fundamental de consulta, limitándonos a analizar la accidentabilidad de nuestros pacientes como indicador de su repercusión cognitiva.

El potencial impacto del SAHS sobre los accidentes de tráfico ha sido constatado recientemente tanto a nivel de población general como en una población clínica de pacientes con SAHS¹⁷². En nuestros pacientes los accidentes se han registrado con mayor frecuencia en el grupo con SAHS no tratado (n=8), respecto a aquellos pacientes con SAHS tratado con cirugía (n=4), dieta (n=1) o CPAP nasal (n=4) (p=0.01 en el

análisis bivariante). Además, la presencia de 2 fallecidos por accidentes de tráfico en el grupo no tratado corrobora la posible gravedad de los accidentes en estos pacientes.

Sin embargo, es necesario realizar varias consideraciones acerca de estos hallazgos. En primer lugar, la recogida de la información acerca de los accidentes *a posteriori* y referida por el paciente en un cuestionario, hace que dependa de la memoria y de la voluntad del mismo. En segundo lugar, no se ha evaluado el grado de exposición al riesgo de accidentes, bien sea en cuanto a kilómetros conducidos o en cuanto a horas empleadas en trabajos de riesgo.

Por otra parte, en el presente estudio no se han recogido datos acerca de la HSD, presente al diagnóstico del SAHS en un grado moderado-grave en la mayoría de nuestros pacientes, y que ha sido postulada en algunos trabajos como el principal factor de riesgo de accidentes en los pacientes con SAHS. No obstante, los beneficios vistos en otros estudios mediante el tratamiento con la CPAP nasal, en cuanto a disminución de la HSD y mejora de la vigilancia medida con un simulador de conducción¹⁷⁵, hacen presuponer que el descenso de los accidentes observado por nosotros en este grupo de tratamiento obedezca, al menos en parte, a estos efectos. En cuanto a aquellos pacientes tratados con cirugía del paladar y adelgazamiento con dieta, la notable mejora de los trastornos respiratorios del sueño registrada en la PSG de control también abogaría por una mejora concomitante de la somnolencia, de forma similar a como ha sido detectado en otros estudios que han valorado la efectividad de estos tratamientos. Por otro lado, aunque las diferentes cohortes de tratamiento presentaban un IAH al diagnóstico clínicamente similar, el criterio clínico utilizado para la indicación de los diferentes tratamientos no descarta la posibilidad de un posible sesgo de selección en cuanto a la HSD. Atendiendo

al criterio de indicación del tratamiento con CPAP nasal como de primera elección a partir de 1988 en aquellos casos moderados-graves, este sesgo parece plausible que pudiera si acaso incidir agrupando a pacientes con mayor hipersomnia en este grupo de tratamiento, haciéndoles, si acaso, más susceptibles a presentar accidentes.

La severidad de la enfermedad, expresada por el IAH al diagnóstico, no ha mostrado asociación con los accidentes. Si bien en nuestro estudio esta relación puede estar condicionada por la incidencia de los diferentes tratamientos sobre el IAH inicial, la relación entre el IAH y los accidentes tampoco ha sido hallada en un reciente estudio caso-control tras ajustar por posibles factores confusores¹⁷². Este hecho también podría estar traduciendo las carencias del IAH para reflejar las repercusiones del SAHS en la función diurna. Sin embargo, la medida de microdespertares en el EEG como variable alternativa actual más relacionada con dicha repercusión³¹¹, tampoco parece aportar información adicional sobre la contabilización de los eventos respiratorios³¹².

7. CONCLUSIONES

1. La mortalidad de una cohorte clínica de pacientes con SAHS grave no tratado, es mayor que la mortalidad de la población general, ajustada por edad y sexo. Este exceso de mortalidad es debido fundamentalmente a causas cardiovasculares y respiratorias, que han sido relacionadas con el propio síndrome.
2. La mortalidad de los pacientes con SAHS tratado con CPAP nasal es menor que la del SAHS no tratado, aproximándose a la de la población general.
3. La mortalidad de los pacientes con SAHS tratados con cirugía de resección parcial del paladar o dieta también es menor que la del SAHS no tratado. Una menor comorbilidad inicial en estos grupos de tratamiento, aunque ha sido ajustada mediante regresión de Cox, ha podido favorecer estos resultados. La evaluación periódica de estos pacientes ha permitido detectar fracasos terapéuticos e instaurar tratamiento con CPAP nasal.
4. Entre la comorbilidad valorada al diagnóstico del SAHS, la edad muestra un impacto reseñable, determinando un aumento del riesgo relativo de mortalidad respecto a la población general en los pacientes más jóvenes.
5. El tratamiento con CPAP nasal de pacientes afectados de SAHS grave reduce la incidencia de cardiopatía isquémica que presentan pacientes con SAHS no tratado de similares características.

6. Los pacientes con SAHS tratados con cirugía de resección parcial del paladar o adelgazamiento con dieta muestran también una incidencia reducida de cardiopatía isquémica, aunque cabe considerar las limitaciones de estos tratamientos realizadas en el punto 3.
7. En los pacientes con SAHS, la presencia de una EPOC, incluso con un grado de obstrucción bronquial no grave, y la obesidad constituyen los principales factores predictivos de la incidencia de ingresos por insuficiencia respiratoria hipercápnica. La reducción del peso se asocia a una disminución de estos ingresos.
8. Los pacientes con SAHS no tratado presentan un mayor número de accidentes autorreferidos respecto a aquellos pacientes con SAHS tratado.

BIBLIOGRAFIA

1. Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick Club. London: 1836
2. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. [Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* 1965; 112(6):568-579.
3. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27:465-484.
4. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(4):895-898.
5. Berry DT, Webb WB, Block AJ et al. Sleep-disordered breathing and its concomitants in a subclinical population. *Sleep* 1986; 9(4):478-483.
6. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* 1979; 300(10):513-517.
7. Snyder F, Hobson J. Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in sleep. *J Appl Physiol* 1964; 19:417-422.
8. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995; 50(6):683-689.
9. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R et al. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(5 Pt 1):1279-1285.
10. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med* 1991; 115(5):356-359.
11. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992; 339(8789):347-350.
12. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22(5):667-689.
13. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104(3):781-787.
14. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997; 20(6):406-422.

15. Suratt PM, McTier RF, Wilhoit SC. Collapsibility of the nasopharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132(5):967-971.
16. Alford NJ, Fletcher EC, Nickeson D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest* 1986; 89(1):30-38.
17. Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(1):38-41.
18. Catterall JR, Calverley PM, Shapiro CM et al. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132(1):86-88.
19. Dolly FR, Block AJ. Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982; 73(2):239-243.
20. Easton PA, West P, Meatherall RC et al. The effect of excessive ethanol ingestion on sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1987; 10(3):224-233.
21. Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(3):397-406.
22. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M et al. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 93(1):104-109.
23. Kearley R, Wynne JW, Block AJ et al. The effect of low flow oxygen on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation. A study of patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1980; 78(5):682-685.
24. Onal E, Leech JA, Lopata M. Relationship between pulmonary function and sleep-induced respiratory abnormalities. *Chest* 1985; 87(4):437-441.
25. Perez-Padilla JR, West P, Kryger M. Snoring in normal young adults: prevalence in sleep stages and associated changes in oxygen saturation, heart rate, and breathing pattern. *Sleep* 1987; 10(3):249-253.
26. Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986; 90(3):324-329.
27. Bonnet M, Carley D, Carskadon M et al. EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15:173-184.
28. Mathur R, Douglas NJ. Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects. *Sleep* 1995; 18(5):330-333.

29. Vos PJE, Stradling JR. Assessment of sleep times and movements arousals from video recordings. *J Ambulatory Monitoring* 1991; 4:35-42.
30. Davies RJ, Vardi-Visy K, Clarke M et al. Identification of sleep disruption and sleep disordered breathing from the systolic blood pressure profile. *Thorax* 1993; 48(12):1242-1247.
31. Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ et al. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993; 74(3):1123-1130.
32. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology* 1966; 2(3):263-266.
33. Wittig RM, Romaker A, Zorick FJ et al. Night-to-night consistency of apneas during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(2):244-246.
34. Stradling JR, Mitchell J. Reproducibility of home oximeter tracings. *J Ambulatory Monitoring* 1989; 2:203-208.
35. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep* 1983; 6(4):312-318.
36. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G et al. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men--an epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(6):571-576.
37. Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen M et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoeas among 30-69-year-old men in Bologna, Italy. *Acta Neurol Scand* 1989; 79(5):366-372.
38. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46(2):85-90.
39. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17):1230-1235.
40. Olson LG, King MT, Hensley MJ et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(2):711-716.
41. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5):1459-1465.
42. Durán J, Esnaola S, Rubio R et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea in the male population of Vitoria-Gasteiz (Spain). *Eur Respir J* 1996; 9:156S-157S.
43. Marin JM, Gascon JM, Carrizo S et al. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997; 26(2):381-386.

44. Potsic WP, Pasquariello PS, Baranak CC et al. Relief of upper airway obstruction by adenotonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94(4):476-480.
45. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W et al. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol* 1985; 40(4):419-425.
46. Ancoli-Israel S, Parker L, Sinaee R et al. Sleep fragmentation in patients from a nursing home. *J Gerontol* 1989; 44(1):M18-M21.
47. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14(6):486-495.
48. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):144-148.
49. Figuerola D, Castell C, Lloveras G. [Diabetes in Spain. Analysis of prevalence and medical care by the use of drugs and self-care materials]. *Med Clin (Barc)* 1988; 91(11):401-405.
50. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9(4):687-695.
51. Carlson J, Davies R, Ehleuz K et al. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: what is the relationship? *Blood Press* 1993; 2:166-182.
52. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992; 72(2):583-589.
53. Karam M, Wise RA, Natarajan TK et al. Mechanism of decreased left ventricular stroke volume during inspiration in man. *Circulation* 1984; 69(5):866-873.
54. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B et al. Venous return at various right atrial pressures, and the normal return curve. *Am J Physiol* 1957; 189:609-615.
55. Natori H, Tamaki S, Kira S. Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(2):421-427.
56. Santamore WP, Heckman JL, Bove AA. Right and left ventricular pressure-volume response to respiratory maneuvers. *J Appl Physiol* 1984; 57(5):1520-1527.
57. Tolle FA, Judy WV, Yu PL et al. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983; 55(6):1718-1724.
58. Garpestad E, Katayama H, Parker JA et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992; 73(5):1743-1748.

59. Daugherty RM, Jr., Scott JB, Dabney JM et al. Local effects of O₂ and CO₂ on limb, renal, and coronary vascular resistances. *Am J Physiol* 1967; 213(5):1102-1110.
60. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323(1):27-36.
61. Heistad DD, Wheeler RC. Effect of acute hypoxia on vascular responsiveness in man. I. Responsiveness to lower body negative pressure and ice on the forehead. II. Responses to norepinephrine and angiotensin. 3. Effect of hypoxia and hypocapnia. *J Clin Invest* 1970; 49(6):1252-1265.
62. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995; 79(2):581-588.
63. Hedner JA, Wilcox I, Laks L et al. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(5 Pt 1):1240-1245.
64. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 1988; 11(6 Pt 2):608-612.
65. Leuenberger U, Gleeson K, Wroblewski K et al. Norepinephrine clearance is increased during acute hypoxemia in humans. *Am J Physiol* 1991; 261(5 Pt 2):H1659-H1664.
66. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia--implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertens [A]* 1988; 10 Suppl 1:413-422.
67. Rowell LB, Johnson DG, Chase PB et al. Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans. *J Appl Physiol* 1989; 66(4):1736-1743.
68. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976; 85(6):714-719.
69. van den Aardweg JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992; 72(3):821-827.
70. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J et al. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 1988; 6(4):S529-S531.
71. Seals DR. Sympathetic neural discharge and vascular resistance during exercise in humans. *J Appl Physiol* 1989; 66(5):2472-2478.
72. Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993; 74(6):2969-2975.

73. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA et al. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. *Sleep* 1991; 14(2):163-165.
74. Grote L, Heitmann J, Kohler U et al. Assessment of the nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Z Kardiol* 1996; 85 Suppl 3:112-114.
75. Garpestad E, Ringler J, Parker JA et al. Sleep stage influences the hemodynamic response to obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1):199-203.
76. Davies RJ, Crosby J, Vardi-Visy K et al. Non-invasive beat to beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnoea and snoring. *Thorax* 1994; 49(4):335-339.
77. Fletcher EC, Bao G. The rat as a model of chronic recurrent episodic hypoxia and effect upon systemic blood pressure. *Sleep* 1996; 19(10 Suppl):S210-S212.
78. Carlson JT, Hedner J, Elam M et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103(6):1763-1768.
79. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW et al. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987; 10(1):35-44.
80. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14(5):577-584.
81. Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K et al. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997; 5(2):115-118.
82. Baertschi AJ, Teague WG. Alveolar hypoxia is a powerful stimulus for ANF release in conscious lambs. *Am J Physiol* 1989; 256(4 Pt 2):H990-H998.
83. Follenius M, Krieger J, Krauth MO et al. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991; 14(3):211-217.
84. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J et al. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(5):1490-1496.
85. Brooks D, Horner RL, Kozar LF et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99(1):106-109.
86. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2(8410):1005-1008.
87. Lavie P, Ben Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108(2):373-376.

88. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103(2):190-195.
89. Williams AJ, Houston D, Finberg S et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55(8):1019-1022.
90. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):111-115.
91. Young T, Peppard P, Palta M et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157(15):1746-1752.
92. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283(14):1829-1836.
93. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342(19):1378-1384.
94. Stradling JR, Partlett J, Davies RJ et al. Effect of short term graded withdrawal of nasal continuous positive airway pressure on systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Blood Press* 1996; 5(4):234-240.
95. Engleman HM, Gough K, Martin SE et al. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 1996; 19(5):378-381.
96. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16(6):545-549.
97. Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS et al. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-inducing apnea. *Ann Intern Med* 1978; 89(4):454-458.
98. Hedner J, Darpo B, Ejnell H et al. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8(2):222-229.
99. Zwillich C, Devlin T, White D et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 69(6):1286-1292.
100. Grimm W, Hoffmann J, Menz V et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996; 77(15):1310-1314.

101. Andreas S, Hajak G, von Breska B et al. Changes in heart rate during obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992; 5(7):853-857.
102. Peter JH, Koehler U, Grote L et al. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8(9):1572-1583.
103. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R et al. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984; 1(8369):126-131.
104. Becker H, Brandenburg U, Peter JH et al. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1):215-218.
105. 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(5):490-494.
106. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63(3):348-358.
107. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88(3):335-340.
108. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106(2):466-471.
109. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(3):618-621.
110. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med* 1982; 73(3):317-321.
111. Schafer H, Koehler U, Ploch T et al. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111(2):387-393.
112. Koehler U, Schafer H. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? *Sleep* 1996; 19(4):283-286.
113. Wright J, Johns R, Watt I et al. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314(7084):851-860.
114. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990; 8(10):941-946.

115. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N et al. Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 102(1):100-105.
116. Davies RJ, Crosby J, Prothero A et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnoea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin Sci (Colch)* 1994; 86(4):417-424.
117. Fletcher EC, Lesske J, Qian W et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992; 19(6 Pt 1):555-561.
118. Noda A, Okada T, Yasuma F et al. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107(6):1538-1544.
119. Malone S, Liu PP, Holloway R et al. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338(8781):1480-1484.
120. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(2):345-349.
121. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF 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(6):835-839.
122. Sanner BM, Konermann M, Sturm A et al. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10(9):2079-2083.
123. Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnoea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996; 9(5):945-951.
124. Gainer JL. Hypoxia and atherosclerosis: re-evaluation of an old hypothesis. *Atherosclerosis* 1987; 68(3):263-266.
125. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB et al. Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. *Science* 1983; 220(4598):733-735.
126. Helin P, Lorenzen I. Arteriosclerosis in rabbit aorta induced by systemic hypoxia. *Biochemical and morphologic studies. Angiology* 1969; 20(1):1-12.
127. Chin K, Ohi M, Kita H et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1):1972-1976.
128. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18(3):188-194.

129. Bokinsky G, Miller M, Ault K et al. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995; 108(3):625-630.
130. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N et al. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71(15):1341-1345.
131. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345(8957):1085-1087.
132. Hung J, Whitford EG, Parsons RW et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336(8710):261-264.
133. Mooe T, Rabben T, Wiklund U et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109(3):659-663.
134. Mooe T, Rabben T, Wiklund U et al. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996; 101(3):251-256.
135. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14(1):179-184.
136. Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR et al. Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. Improvement following medical therapy. *Chest* 1987; 91(6):833-836.
137. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97(1):27-32.
138. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95(2):279-283.
139. Siebler M, Nachtmann A. Cerebral hemodynamics in obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103(4):1118-1119.
140. Hayakawa T, Terashima M, Kayukawa Y et al. Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas. *Chest* 1996; 109(4):916-921.
141. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA et al. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992; 102(5):1402-1406.
142. Netzer N, Werner P, Jochums I et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29(1):87-93.

143. Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Variszegi M et al. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest* 1996; 110(3):670-679.
144. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(6 Pt 1):1587-1591.
145. Hedner JA, Wilcox I, Sullivan CE. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and breathing*. New York: Marcel Dekker inc., 1994: 823-846.
146. Qureshi AI, Christopher WW, Bliwise DL. Sleep fragmentation and morning cerebrovasomotor reactivity to hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4):1244-1247.
147. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2(8468):1325-1326.
148. Palomaki H, Partinen M, Juvela S et al. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. *Stroke* 1989; 20(10):1311-1315.
149. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22(8):1021-1025.
150. Martikainen K, Partinen M, Urponen H et al. Natural evolution of snoring: a 5-year follow-up study. *Acta Neurol Scand* 1994; 90(6):437-442.
151. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76(1):71-76.
152. Parra O, Arboix A, Bechich S 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(2 Pt 1):375-380.
153. Good DC, Henkle JQ, Gelber D et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27(2):252-259.
154. Dyken ME, Somers VK, Yamada T et al. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27(3):401-407.
155. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke* 1997; 28(9):1765-1772.
156. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22(2):217-223.
157. Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med* 1981; 305(6):325-330.
158. Cheshire K, Engleman H, Deary I et al. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152(3):538-541.

159. Findley LJ, Barth JT, Powers DC et al. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986; 90(5):686-690.
160. Naegele B, Thouvard V, Pepin JL et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18(1):43-52.
161. Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA et al. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94(1):32-37.
162. Bedard MA, Montplaisir J, Richer F et al. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100(2):367-370.
163. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(2):337-340.
164. Haraldsson PO, Carenfelt C, Diderichsen F et al. Clinical symptoms of sleep apnea syndrome and automobile accidents. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990; 52(1):57-62.
165. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340(11):847-851.
166. Young T, Blustein J, Finn L et al. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20(8):608-613.
167. Dinges DF. An overview of sleepiness and accidents. *J Sleep Res* 1995; 4(S2):4-14.
168. Lloberes P, Levy G, Descals C et al. Self-reported sleepiness while driving as a risk factor for traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and in non-apnoeic snorers. *Respir Med* 2000; 94(10):971-976.
169. 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(4 Pt 1):1407-1412.
170. Findley LJ, Fabrizio M, Thommi G et al. Severity of sleep apnea and automobile crashes [letter]. *N Engl J Med* 1989; 320(13):868-869.
171. George CF, Smiley A. Sleep apnea & automobile crashes. *Sleep* 1999; 22(6):790-795.
172. Barbe F, Pericas J, Munoz A et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):18-22.

173. Ballester E, Badia JR, Hernandez L et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome [published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 1999 May;159(5 Pt 1):1688]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2):495-501.
174. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343(8897):572-575.
175. Findley LJ, Fabrizio MJ, Knight H et al. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(2):529-530.
176. Findley LJ, Fabrizio MJ, Knight H et al. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(2):529-530.
177. Cassel W, Ploch T, Becker C et al. Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J* 1996; 9(12):2606-2611.
178. Findley L, Smith C, Hooper J et al. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1):857-859.
179. Krieger J, Meslier N, Lebrun T et al. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure: a prospective study. The Working Group ANTADIR, Paris and CRESGE, Lille, France. *Association Nationale de Traitement a Domicile des Insuffisants Respiratoires. Chest* 1997; 112(6):1561-1566.
180. Berrettini WH. Paranoid psychosis and sleep apnea syndrome. *Am J Psychiatry* 1980; 137(4):493-494.
181. Fleming JA, Fleetham JA, Taylor DR et al. A case report of obstructive sleep apnea in a patient with bipolar affective disorder. *Can J Psychiatry* 1985; 30(6):437-439.
182. Muñoz X, Marti S, Sumalla J et al. Acute delirium as a manifestation of obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1306-1307.
183. Podszus T, Mayer J, Penzel T et al. Nocturnal hemodynamics in patients with sleep apnea. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 146:435-442.
184. Marrone O, Bellia V, Ferrara G et al. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. *Chest* 1989; 95(2):338-342.
185. Iwase N, Kikuchi Y, Hida W 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(6):1402-1410.

186. Marrone O, Bonsignore MR, Romano S et al. Slow and fast changes in transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1994; 7(12):2192-2198.
187. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR et al. Pulmonary artery pressure response to hypoxia in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1):193-198.
188. Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol* 1981; 1(1):67-74.
189. Chen L, Scharf SM. Comparative hemodynamic effects of periodic obstructive and simulated central apneas in sedated pigs. *J Appl Physiol* 1997; 83(2):485-494.
190. Schneider H, Schaub CD, Andreoni KA et al. Systemic and pulmonary hemodynamic responses to normal and obstructed breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1997; 83(5):1671-1680.
191. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109(2):380-386.
192. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M et al. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157(21):2483-2487.
193. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6(4):651-661.
194. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1):82-86.
195. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8(4):537-541.
196. Burwell CS, Robin DE, Whaley RD et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21:811-818.
197. Garay SM, Rapoport D, Sorkin B et al. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124(4):451-457.
198. Lane DJ, Howell JB. Relationship between sensitivity to carbon dioxide and clinical features in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1970; 25(2):150-159.
199. Mohsenin V, Gee JBL. Effect of obesity on the respiratory system and pathophysiology of sleep apnea. *Current Pulmonology*. Boston: 1995: 179-197.
200. Fletcher EC, Shah A, Qian W et al. "Near miss" death in obstructive sleep apnea: a critical care syndrome. *Crit Care Med* 1991; 19(9):1158-1164.

201. MacGregor MI, Block AJ, Ball WC, Jr. Topics in clinical medicine: serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1970; 126(5):279-295.
202. Gonzalez-Rothi RJ, Foresman GE, Block AJ. Do patients with sleep apnea die in their sleep? *Chest* 1988; 94(3):531-538.
203. He J, Kryger MH, Zorick FJ et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94(1):9-14.
204. Keenan SP, Burt H, Ryan CF et al. Long-term survival of patients with obstructive sleep apnea treated by uvulopalatopharyngoplasty or nasal CPAP. *Chest* 1994; 105(1):155-159.
205. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988; 94(6):1200-1204.
206. Lavie P, Herer P, Peled R et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18(3):149-157.
207. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB et al. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I. *Neurology* 1997; 48(4):904-911.
208. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M et al. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988; 78(5):544-547.
209. Mant A, King M, Saunders NA et al. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep* 1995; 18(6):433-438.
210. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF et al. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest* 1989; 96(5):1054-1058.
211. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1(8225):862-865.
212. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343(8897):572-575.
213. Quan SF, Howard BV, Iber C et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep* 1997; 20(12):1077-1085.
214. dos Santos Silva I. *Cancer epidemiology. Principles and methods*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999
215. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M et al. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies on retrospective cohorts. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Dekker inc., 1994: 557-574.

216. American Thoracic Society/American Sleep Disorders Association. Statement on health outcomes research in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1):335-341.
217. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, MD: NIH publication No.204, 1968
218. Sampol G, Sagales MT, Roca A et al. Nasal continuous positive airway pressure with supplemental oxygen in coexistent sleep apnoea-hypopnoea syndrome and severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9(1):111-116.
219. Quesada P, Pedro-Botet J, Fuentes FJ et al. Resección parcial del paladar blando como tratamiento del síndrome de hipersomnia y respiración periódica en los obesos. *ORL Dips* 1977; 2:81-88.
220. Perello E. Tratamiento quirúrgico del Síndrome de hipersomnia y respiración periódica (Sleep Apnea Syndrome) mediante la resección parcial del paladar, según técnica personal. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1985.
221. ICD-9 (International Classification of Diseases. 9th Revision). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1976
222. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987
223. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22(3):217-224.
224. Pla de Salut de Catalunya 1996-1998. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 1996
225. Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(4):159-166.
226. Aranceta J, Perez RC, Serra ML et al. [Prevalence of obesity in Spain: the SEEDO'97 study. Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity]. *Med Clin (Barc)* 1998; 111(12):441-445.
227. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J et al. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. *Eur Respir J* 1999; 13(5):1091-1096.
228. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000; 15(2):326-331.

-
229. Hwang JC, St John WM, Bartlett D. Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol* 1983; 55(3):785-792.
230. Robinson RW, Zwillich CW. The effect of drugs on breathing during sleep. *Clin Chest Med* 1985; 6(4):603-614.
231. Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000; 23 Suppl 4:S122-S126.
232. Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO et al. Severe obstructive sleep apnea--I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chronic Dis* 1985; 38(5):419-425.
233. Ferber R, Millman R, Coppola M et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *Sleep* 1994; 17(4):378-392.
234. Montserrat JM, Amilibia J, Barbe F et al. Tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 1998; 34(4):204-206.
235. Moses LE. The series of consecutive cases as a device for assessing outcomes of intervention. *N Engl J Med* 1984; 311(11):705-710.
236. Collop NA, Block AJ, Hellard D. The effect of nightly nasal CPAP treatment on underlying obstructive sleep apnea and pharyngeal size. *Chest* 1991; 99(4):855-860.
237. Hers V, Liistro G, Dury M et al. Residual effect of nCPAP applied for part of the night in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1997; 10(5):973-976.
238. McNicholas WT. Compliance with nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea: how much is enough? *Eur Respir J* 1997; 10(5):969-970.
239. Alarcon A, Leon C, Maimo A et al. Cumplimiento del tratamiento con presión positiva continua nasal (CPAP) en el síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1995; 31(2):56-61.
240. Lloberes P, Marti S, Sampol G et al. Compliance and effects on quality of life with CPAP treatment in 133 patients with sleep apnea syndrome. A prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3):A429-A429.
241. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19(2):104-115.
242. Shelton KE, Woodson H, Gay S et al. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(2):462-466.

243. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE et al. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(5):1192-1195.
244. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(3 Pt 1):494-498.
245. Suratt PM, McTier RF, Findley LJ et al. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987; 92(4):631-637.
246. Smith PL, Gold AR, Meyers DA et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103(6 (Pt 1)):850-855.
247. Pasquali R, Colella P, Cirignotta F et al. Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology. *Int J Obes* 1990; 14(3):207-217.
248. Pedro-Botet J, Roca A. Eficacia de la pérdida de peso en el tratamiento del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Experiencia en 135 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:45-48.
249. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284(23):3015-3021.
250. Methods for voluntary weight loss and control. NIH Technology Assessment Conference Panel. Consensus Development Conference, 30 March to 1 April 1992. *Ann Intern Med* 1993; 119(7 Pt 2):764-770.
251. Brown IG, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *J Appl Physiol* 1986; 61(3):890-895.
252. White DP, Lombard RM, Cadieux RJ et al. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol* 1985; 58(2):365-371.
253. Sampol G, Munoz X, Sagales MT et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 12(5):1156-1159.
254. Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest* 1994; 106(6):1702-1704.
255. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E et al. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest* 1997; 112(3):629-639.
256. Higgins M, D'Agostino R, Kannel W et al. Benefits and adverse effects of weight loss. Observations from the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1993; 119(7 Pt 2):758-763.

257. Iribarren C, Sharp DS, Burchfiel CM et al. Association of weight loss and weight fluctuation with mortality among Japanese American men. *N Engl J Med* 1995; 333(11):686-692.
258. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16(6):397-415.
259. Kannel W, Gordon T. Obesity and cardiovascular disease: the Framingham study. In: Burland W, Samuel PD, Yudkin J, editors. *Obesity*. London: Churchill Livingstone, 1974: 24-51.
260. Ikematsu T. Study of snoring, 4th report: therapy. *J Jap Otorhinolaryngol* 1964; 64:434-435.
261. Fujita S, Conway W, Zorick F et al. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89(6):923-934.
262. Pedro-Botet J, Roca A, Quesada P et al. Eficacia de la resección parcial del paladar en el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Experiencia en 57 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1993; 101(7):249-252.
263. Quesada P, Lorente J, Quesada J et al. Análisis de los resultados de la resección parcial del paladar. Roncopatía crónica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Ponencia Oficial del XVII Congreso Nacional. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-facial. Madrid: 1998.
264. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996; 19(2):156-177.
265. Janson C, Gislason T, Bengtsson H et al. Long-term follow-up of patients with obstructive sleep apnea treated with uvulopalatopharyngoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(3):257-262.
266. Larsson LH, Carlsson-Nordlander B, Svanborg E. Four-year follow-up after uvulopalatopharyngoplasty in 50 unselected patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1994; 104(11 Pt 1):1362-1368.
267. Launois SH, Feroah TR, Campbell WN et al. Site of pharyngeal narrowing predicts outcome of surgery for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(1):182-189.
268. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16(8 Suppl):S15-S21.
269. Frattola A, Parati G, Cuspidi C et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11(10):1133-1137.

-
270. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1):187-191.
 271. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar 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(2 Pt 1):566-570.
 272. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79(4):733-743.
 273. Perez G, Marrugat J, Sala J. Myocardial infarction in Girona, Spain: attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988. Regicor Study Group. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(10):1173-1179.
 274. Perez G, Pena A, Sala J et al. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol* 1998; 27(4):599-604.
 275. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353(9164):1547-1557.
 276. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16(1):128-133.
 277. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1):81-86.
 278. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995; 98(2):118-128.
 279. Jennum P, Wildschiodtz G, Christensen NJ et al. Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) treatment. *Am J Hypertens* 1989; 2(11 Pt 1):847-852.
 280. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81(2):528-536.
 281. Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288(6428):1401-1404.

282. Grunstein RR, Stenlof K, Hedner J et al. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(6):410-418.
283. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6):1681-1685.
284. Chin K, Shimizu K, Nakamura T. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100:706-712.
285. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341(15):1097-1105.
286. Pi-Sunyer FX. Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(6 Suppl):1595S-1603S.
287. Young T, Finn L. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax* 1998; 53 Suppl 3:S16-S19.
288. Shahar E, Whitney CW, Redline S 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.
289. Arabi Y, Morgan BJ, Goodman B et al. Daytime blood pressure elevation after nocturnal hypoxia. *J Appl Physiol* 1999; 87(2):689-698.
290. Noda A, Okada T, Hayashi H et al. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103(5):1343-1347.
291. Ozaki N, Okada T, Iwata T et al. Plasma norepinephrine in sleep apnea syndrome. *Neuropsychobiology* 1986; 16(2-3):88-92.
292. Smith RP, Veale D, Pepin JL et al. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Medicine Reviews* 1998; 2(2):69-92.
293. Hormann C, Mohsenipour I, Gottardis M et al. Response of cerebrospinal fluid pressure to continuous positive airway pressure in volunteers. *Anesth Analg* 1994; 78(1):54-57.
294. Apuzzo JL, Wiess MH, Petersons V et al. Effect of positive end expiratory pressure ventilation on intracranial pressure in man. *J Neurosurg* 1977; 46(2):227-232.

295. Droste DW, Ludemann P, Anders F et al. Middle cerebral artery blood flow velocity, end-tidal pCO₂ and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and in healthy subjects during continuous positive airway pressure breathing. *Neurol Res* 1999; 21(8):737-741.
296. Bradley TD, Rutherford R, Lue F et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(5):920-924.
297. Sampol G, Muñoz X, Bofill JM et al. Prevalença i característiques dels pacients amb síndrome d'apnees obstructives del son hipercapnics. *Annals de Medicina* 1992; 78(3):21-22.
298. Refsum HE, Holter PH, Lovig T et al. Pulmonary function and energy expenditure after marked weight loss in obese women: observations before and one year after gastric banding. *Int J Obes* 1990; 14(2):175-183.
299. Thomas PS, Cowen ER, Hulands G et al. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax* 1989; 44(5):382-386.
300. Podszus T, Greenberg H, Charf SM. Influence of sleep state and sleep-disordered breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Dekker inc., 1994: 257-310.
301. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(1):144-147.
302. Leech JA, Onal E, Lopata M. Nasal CPAP continues to improve sleep-disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up of occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992; 102(6):1651-1655.
303. Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1994; 7(11):2005-2010.
304. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R et al. Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10(11):2578-2582.
305. Koziej M, Zielinski J, Radwan L. Control of breathing in hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1996; 9(7):1576-1577.
306. Peker Y, Hedner J, Johansson A et al. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997; 20(8):645-653.
307. Leech JA, Onal E, Baer P et al. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987; 92(5):807-813.

308. Bradley TD, Martinez D, Rutherford R et al. Physiological determinants of nocturnal arterial oxygenation in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1985; 59(5):1364-1368.
309. Enright PL, Kronmal RA, Higgins M et al. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. Cardiovascular health study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(1):125-133.
310. Fujita S, Conway WA, Zorick FJ et al. Evaluation of the effectiveness of uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 1985; 95(1):70-74.
311. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15(2):173-184.
312. Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* 1997; 20(8):654-675.

ANEXOS

ANEXO 1:

CUESTIONARIO ADMINISTRADO A LOS PACIENTES PARA RECOGER LA INFORMACIÓN RELATIVA AL PERÍODO DE SEGUIMIENTO

CUESTIONARIO DE APNEAS DEL SUEÑO:

- 1) Peso actual (en kilogramos)
- 2) ¿Ha presentado usted las siguientes enfermedades? ¿Fue motivo de ingreso?
Especificar la fecha:
 - Angina de pecho
 - Infarto de agudo de miocardio
 - Accidentes vasculares cerebrales (trombosis o embolias cerebrales)
 - Ingresos por problemas respiratorios (especificar diagnóstico de alta)
 - Accidentes (especificar el tipo de accidente y si motivó consulta médica)
- 3) ¿Ha seguido control por la patología del sueño en otro hospital?
- 4) ¿Le ha sido colocada la máquina nasal (CPAP) para dormir? Especificar la fecha
¿Cuántas horas se la ha puesto cada día?
¿Le ha sido retirada o ha dejado de usarla? Especificar fecha y causa
- 5) ¿Ha sido operado del paladar o laringe? Especificar fecha
- 6) En caso de muerte, especificar fecha y causa de la misma.
- 7) Otras observaciones que desee hacer.

ANEXO 2:**REGRESIÓN DE COX, MODELO CLÁSICO (“FORWARD STEPWISE”)****CARDIOPATIA ISQUÉMICA**

	<i>HR (IC 95%)</i>
TRAT NO	1
CIRUGIA	0.23 (0.06-0.81)
DIETA	0.56 (0.25-1.23)
CPAP	0.22 (0.07-0.68)
AP CISQ NO	1
SI	3.5 (1.30-9.45)
AP EPOC NO	1
LEVE	1.97 (0.87-4.42)
GRAVE	2.94 (1.13-7.67)

TRAT = Tratamiento del SAHS aplicado, AP CISQ =

Antecedente de cardiopatía isquémica, AP EPOC =

Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

HR = Hazard ratio, IC 95%: intervalo de confianza 95%.

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

	<i>HR (IC 95%)</i>
EDAD <50 a	1
50-60 a	1.52 (0.59-3.9)
>60 a	3.31 (1.34-8.16)
AP EPOC NO	1
LEVE	4.64 (1.75-12.30)
GRAVE	30.36(12.53-73.55)

MORTALIDAD

	<i>HR (IC 95%)</i>
EDAD <50 a	1
50-60 a	1.45 (0.69-3.06)
>60 a	2.88 (1.35-6.15)
TRAT NO	1
CIRUGIA	0.13 (0.04-0.44)
DIETA	0.26 (0.12-0.53)
CPAP	0.24 (0.09-0.60)

MORTALIDAD RELACIONADA

	<i>HR (IC 95%)</i>
TRAT NO	1
CIRUGIA	≅ 0
DIETA	0.27 (0.11-0.65)
CPAP	0.25 (0.08-0.75)