



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Valoración del efecto de la presión positiva continua nasal en las fosas nasales de pacientes, alérgicos y no alérgicos, con síndrome de apnea del sueño. Estudio de factores pronósticos de cumplimiento

Francina Aguilar Mandret

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

Valoración del efecto de la presión positiva continua nasal en las fosas nasales de pacientes, alérgicos y no alérgicos, con síndrome de apnea del sueño. Estudio de factores pronósticos de cumplimiento.

Francina Aguilar Mandret

Directora de Tesis: Dra. Isabel Vilaseca González

Tutor: Dr. Manuel Bernal Sprekelsen

2017

INFORME DE LA DIRECTORA DE TESIS

La Dra. Isabel Vilaseca González, Doctora en Medicina y cirugía por la Universitat de Barcelona, Profesora Asociada de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona y Jefa Clínica de la Sección Oncológica del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínic de Barcelona.

Certifica:

Que la memoria titulada; “Valoración del efecto de la presión positiva continua nasal en las fosas nasales de pacientes, alérgicos y no alérgicos, con síndrome de apnea del sueño; aspectos anatómicos y funcionales. Estudio de factores pronósticos de cumplimiento”, presentada por Francina Aguilar Mandret para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat de Barcelona, se ha realizado bajo su supervisión y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Firmado.

Dra. Isabel Vilaseca González

Barcelona, Junio del 2017

...a mis hijos Joan y Marta, a mi marido Manel y a mis padres.

Busca un grupo de gente que te rete e inspire, pasa mucho tiempo con ellos, y cambiará tu vida. Nadie está aquí hoy por haberlo hecho por sí solo.

Amy Poehler (Harvard 2011)

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a la Dra. Isabel Vilaseca, por su dirección en esta tesis con una dedicación insuperable, por su talento, por su pragmatismo y sobre todo por su amistad. Sin ella esta tesis no habría sido posible.

Al Dr. Manuel Bernal por su enorme colaboración, facilitándome desde el principio el poder realizar este trabajo en su servicio, animándome siempre a finalizarlo. A partir de hoy echaré en falta la frase: “¿cómo va la tesis?”.

Al Dr. Ariel Cisternas, con quien he compartido el interés y el trabajo en el estudio de los pacientes con Síndrome de apnea-hipopnea del sueño en tratamiento con presión positiva continua nasal en la vía aérea. Gracias a su colaboración, esta tesis se ha hecho realidad.

Al Dr. Alejandro Iranzo y al Dr. Josep María Montserrat, por seleccionar los pacientes susceptibles a entrar en mi estudio y por su revisión del trabajo. Al Dr. Joan Berenguer y al Dr. Manel Ávila, por su colaboración en la realización y estudio de pruebas radiológicas complementarias.

A todas las administrativas del servicio de Otorrinolaringología, Vicky, Marta, Susana y Carmen, por toda la ayuda prestada de forma desinteresada, tanto en la citación de pacientes como en la gestión de pruebas complementarias.

A Maite Carrión y Ainhoa Asensio, por el trabajo realizado desde la Unidad de Inmunoalergia.

A Carmen León, por el seguimiento, control y corrección de la CPAP en los pacientes del estudio, realizado desde la Unidad Multidisciplinar del Sueño.

A Marta Torres, Isaac Almendros, Ramón Farré y Eduardo Lehrer, por su colaboración y trabajo en el estudio en modelo murino.

A todos los pacientes que colaboraron desinteresadamente con nosotros, sin los cuales este día nunca habría llegado.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Granollers, por su soporte incondicional a todos los niveles.

Y, por supuesto a mi familia, sobre todo a mi marido y a mis hijos, por quienes siento devoción y a quienes les dedico este trabajo.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	9
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	14
a. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)	14
b. Tratamiento con CPAP	15
c. Rinitis alérgica	20
d. Métodos diagnósticos utilizados en nuestro estudio:	23
d1. Aspectos clínicos	23
- Estudio de la clínica de rinitis: Escala Rasp y Escala NOSE (Nasal Obstruction Symptoms Evaluation Scale)	23
- Estudio del estado anímico: Escala de ansiedad-depresión (HAD)	24
- Estudio de la calidad de vida: Cuestionarios de calidad de vida general (SF-12) y específico para rinoconjuntivitis (RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)	25
d2. Aspectos anatómicos y funcionales	27
- Valoración estructural de la insuficiencia respiratoria nasal: Estudio anatómico	28
- Valoración dinámica de la insuficiencia respiratoria nasal: Rinomanometría anterior activa	29
- Estudio del transporte mucociliar: Test de la sacarina	31
d3. Aspectos biológicos	32
- Estudio de alergia: Prick-test	32
- Estudio de la inflamación nasal: Frotis nasal	35

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	37
UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA SALUD	39
METODOLOGÍA	41
RESULTADOS: ARTÍCULOS DE LA TESIS	45
1- Aguilar F, Cisternas A, Montserrat JM, Ávila M, Torres-López M, Iranzo A, Berenguer J, Vilaseca I. <i>Efecto de la presión positiva continua nasal sobre las fosas nasales de pacientes con síndrome de apneas del sueño sin patología nasal previa. Factores predictivos de cumplimiento</i> ". Archivos de Bronconeumología. 2016; 52: 519-526.	46
2- Vilaseca I, Lehrer-Coriat E, Torres M, Aguilar F, Almendros I, Martínez-Vidal BM, Farré R, Montserrat JM. <i>Early effects of Continuous Positive Airway Pressure in a rodent model of allergic rhinitis</i> ". Sleep Medicine. 2016; 27-28: 25-27.	54
3- A. Cisternas, F. Aguilar, JM. Montserrat, M. Ávila, M. Torres-López, A. Iranzo, J. Berenguer , I. Vilaseca. <i>Effects of CPAP in patients with obstructive apnoea: is the presence of allergic rhinitis relevant?</i> Sleep and Breathing; 2017(DOI 10.1007/s11325-017-1510-9)	57
DISCUSIÓN	65
CONCLUSIONES	74
BIBLIOGRAFÍA	75
ANEXOS	96

<i>Anexo 1:</i> Escala NOSE (Nasal Obstruction Symptoms Evaluation Scale)	97
<i>Anexo 2:</i> Escala ansiedad-depresión (HAD)	98
<i>Anexo 3:</i> Cuestionario de calidad de vida general SF12	102
<i>Anexo 4:</i> Cuestionario de calidad de vida específica de rinoconjuntivitis RQLQ (Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire)	105
<i>Anexo 5:</i> Consentimiento informado	112
<i>Anexo 6:</i> Protocolo de estudio de tolerancia y cumplimiento de la presión positiva continua nasal (CPAP)	115
ARTÍCULO COMPLEMENTARIO	117
Martínez-Vidal B, Farré R, Montserrat JM, Torres M, Almendros I, Aguilar F, Vilaseca I. <i>Effects of heated humidification on nasal inflammation in a CPAP rat model.</i> Sleep Medicine 2010; 11: 413-416.	118

PRESENTACIÓN

Esta Tesis Doctoral se presenta según la normativa para la presentación de Tesis Doctorales como compendio de publicaciones aprobada por la Comisión de Doctorado del Consejo de Gobierno del 13 de junio del 2015.

La presente memoria se basa en tres artículos originales correspondientes a una misma unidad temática; el estudio del efecto de la presión positiva continua nasal (CPAP) en la mucosa de las fosas nasales en pacientes con apnea del sueño. Para su realización se ha contado en parte con una beca FIS (*FIS PI07/0318*) y se ha cofinanciado con *FEDER* y *CIBERES*.

El factor de impacto acumulado de los tres artículos sobre los que se basa la tesis doctoral es de 8.658, según el Journal Citation Reports® Science Edition 2016.

- En el primer trabajo se ha analizado el efecto de la CPAP en las fosas nasales, en pacientes con síndrome de apnea del sueño sin patología nasal previa, estudiándose posibles factores otorrinolaringológicos predictivos de adherencia al tratamiento con CPAP: *“Effect of Nasal Continuous Positive Pressure on the Nostrils of Patients with Sleep Apnea Syndrome and no Previous Nasal Pathology. Predictive Factors for Compliance”*. **F. Aguilar**, A. Cisternas, JM. Montserrat, M. Ávila, M. Torres-López, A. Iranzo, J. Berenguer, I. Vilaseca. *Archivos de Bronconeumología*. 2016; 52: 519-526.

- En el segundo trabajo se ha estudiado el efecto de la aplicación de CPAP en las fosas nasales de un modelo murino de rinitis alérgica: “*Early effects of Continuous Positive Airway Pressure in a rodent modelo of allergic rhinitis*”. I. Vilaseca, E. Lehrer-Coriat, M. Torres, **F. Aguilar**, I. Almendros, BM Martínez-Vidal, JM, Montserrat. *Sleep Medicine*. 2016; 27-28: 25-27.

- En el tercer trabajo se ha analizado el efecto de la CPAP en la mucosa nasal de pacientes cumplidores de tratamiento con síndrome de apnea del sueño y rinitis alérgica, comparando estos resultados con otro grupo también con síndrome de apnea del sueño y cumplidor de CPAP pero, sin rinitis alérgica. En el estudio se han evaluado las diferencias clínicas, funcionales y biológicas, así como tolerancia a la CPAP entre ambos grupos de pacientes, alérgicos y no alérgicos: “*Effects of CPAP in patients with obstructive apnoea: is the presence of allergic rhinitis relevant?*”. A. Cisternas, **F. Aguilar**, JM. Montserrat, M. Ávila, M. Torres-López, A. Iranzo, J. Berenguer , I. Vilaseca. *Sleep and Breathing* (DOI 10.1007/s11325-017-1510-9).

Otro trabajo original, en modelo murino, ha constituido parte de la formación del Doctorando y complementa esta memoria.

- Martínez-Vidal B, Farré R, Montserrat JM, Torres M, Almendros I, **Aguilar F**, Vilaseca I. *Effects of heated humidification on nasal inflammation in a CPAP rat model*. *Sleep Medicine* 2010; 11: 413-416.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ARIA Guía de Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (del original en inglés)

BIPAP o BPAP Sistema de Bipresión Positiva de dos niveles o Presión Positiva de vía aérea de dos niveles (del original en inglés)

BP Dolor corporal (del original en inglés)

CPAP Presión Positiva Continua nasal sobre la vía aérea (del original en inglés)

CT90 Porcentaje del tiempo de registro de sueño con una saturación de oxihemoglobina menor del 90%

CVRS Calidad de Vida Relacionada con la Salud

EVA Escala Visual Analógica

FND Fosa nasal derecha

FNI Fosa nasal izquierda

GH Salud general (del original en inglés)

HAD Escala de ansiedad-depresión hospitalaria

IAH Índice de Apneas e Hipopneas del sueño por hora de registro de sueño (del original en inglés)

Ig E Inmunoglobulina E

IMC Índice de masa corporal

IN Intranasal

IP Intraperitoneal

IRN Insuficiencia respiratoria nasal

M Mujer

MH Salud mental (del original en inglés)

NOSE Escala de evaluación enfermedad-específica. Evaluación de la sintomatología de obstrucción nasal (del original en inglés)

NRA No rinitis alérgica

OVA ovoalbúmina

Pa Pascales

PC Perímetro cervical

PF Funcionamiento físico (del original en inglés)

PSG Polisomnografía

P-T Prick-Test

R Resistencia

RA Rinitis alérgica

RE Rol emocional (del original en inglés)

RMN Resonancia Magnética Nuclear

RNMaa Rinomanometría Anterior Activa

RP Rol físico (del original en inglés)

RQLQ Cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis (del original en inglés)

SAHS Síndrome de Apneas e Hipopneas del Sueño

SD Desviación estándar (del original en inglés)

SEPAR Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SF Funcionamiento social (del original en inglés)

SF-12 Cuestionario de calidad de vida general, multidimensional de salud. Versión reducida del SF-36

Sham-CPAP CPAP con presiones subterapéuticas utilizada como placebo

SS Suero salino fisiológico

TC Tomografía Computerizada

V Varón

VT Vitalidad (del original en inglés)

INTRODUCCIÓN

a. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) se caracteriza por la presencia de apneas (cese completo del flujo aéreo nasobucal superior a 10 segundos) e hipopneas (disminución del flujo aéreo $>30\%$ y $<90\%$ acompañado de una desaturación de la oxihemoglobina $\geq 3\%$ y/o de un microdespertar en el electroencefalograma) mientras el paciente duerme. En la población media adulta el SHAS se define por cinco o más episodios de apnea o hipopnea por hora de sueño¹.

El SAHS afecta al 2-6% de la población adulta en edades medias^{2, 3}, aumentando esta prevalencia con la edad⁴.

La polisomnografía (PSG) es el método de referencia para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS⁵. Consiste en el registro simultáneo y continuo de; electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma mentoniano, pulsioximetría, flujo aéreo nasobucal, ronquidos, movimientos toracoabdominales y electrocardiograma. Permite cuantificar las fases del sueño, los microdespertares, los trastornos respiratorios y sus repercusiones. La PSG se debe realizar en horario nocturno o en el habitual de sueño del sujeto, con un registro no menor de 6,5 horas y debiendo incluir por lo menos 3 horas de sueño.

Las consecuencias clínicas del SAHS son variadas⁶⁻¹⁰ y se deben a la afectación de varios sistemas del organismo: somnolencia diurna, cansancio crónico, cefaleas

matutinas, pesadillas, sueño agitado, insomnio, reflujo gastroesofágico, cambios de personalidad (irritabilidad, apatía, depresión), dificultades de concentración, pérdida de memoria, aumento de la presión arterial pulmonar y sistémica, riesgo aumentado de enfermedades cardiopulmonares, nicturia, impotencia sexual, demencia de tipo subcortical, accidentes vasculares cerebrales, crisis de epilepsia y aumento de la mortalidad¹¹.

b. Tratamiento con CPAP

El tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes afectados de SAHS es la presión positiva continua nasal sobre la vía aérea (CPAP) ^{12, 13}. Actúa a modo de un dilatador neumático, administrando presión positiva a través de una mascarilla aplicada sobre la nariz. La CPAP no cura la enfermedad, pero es capaz de controlarla de un modo seguro y reversible ^{14,15}, mejorando la calidad de vida de los pacientes¹⁶⁻²⁰, la calidad del sueño²¹ y disminuyendo la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad²²⁻³⁰.

Complicaciones del uso de la CPAP como conjuntivitis³¹ y epistaxis³², son raras. De forma excepcional se ha descrito enfisema subcutáneo, neumotórax³³ y fístula de líquido cefalorraquídeo³⁴.

Con la generalización de los estudios polisomnográficos simplificados, el aumento de la esperanza de vida de la población española, y la alta prevalencia de esta enfermedad, el número de pacientes diagnosticados de SAHS en nuestro medio es muy elevado. En la mayoría de casos el tratamiento con CPAP debe proseguirse durante toda la vida, y su retirada conllevará la reaparición de los síntomas.

A pesar de ser un tratamiento eficaz y seguro, la CPAP dista mucho de ser un tratamiento ideal. Prueba de ello es la elevada incidencia de reacciones adversas que ha llevado a la falta de cumplimiento hasta en un 50% de los casos³⁵⁻³⁸ en algunos medios. Los estudios que analizan la aceptabilidad de la CPAP, sus efectos secundarios y la frecuencia con que aparece intolerancia a la misma muestran gran disparidad de resultados³⁹⁻⁴⁷. Los motivos de la falta de cumplimiento son varios; incomodidad de la mascarilla, sensación claustrofóbica que impide conciliar el sueño, molestias por ruido, molestias físicas como sequedad faríngea, prurito ocular, síntomas nasales (obstrucción, rinorrea, sequedad nasal), síntomas óticos (taponamiento, acúfenos) y problemas de insomnio o ansiedad⁴⁸⁻⁵⁰.

Varios estudios han intentado determinar los factores asociados a una peor tolerancia a la CPAP⁵¹⁻⁶⁷. Entre las variables estudiadas se encuentran el sexo, la edad, el nivel de presión administrado, factores anatómicos, etc..., obteniendo resultados no concluyentes o incluso contradictorios. El problema de algunos de estos estudios es que en ocasiones se han realizado en pacientes no roncadoreos o sin apneas, y en otros casos se ha evaluado al paciente inmediatamente después de tratamiento agudo con CPAP, no existiendo resultados después de un tratamiento continuado en el tiempo.

La mayor parte de los problemas asociados a la CPAP han sido relacionados con la presión del aire inspirado, con la sequedad de éste y con la presencia de fugas nasales u orales⁶⁸⁻⁷², las cuales provocan un flujo inspiratorio nasal unidireccional que seca la mucosa nasal. Así, algunos autores consideran que cuanto mayor es la presión nasal necesaria para eliminar las apneas del paciente, más incómodo es el tratamiento y mayores son las dificultades para tolerar a largo plazo la terapia⁷³.

Otros estudios muestran que la aplicación de la CPAP produce un estímulo compresivo continuo, capaz de generar una respuesta biológica en la mucosa de la vía aérea^{74, 75}. Este estímulo mecánico puede generar un aumento de la hiperreactividad de las vías aéreas de los pacientes con SAHS, apareciendo síntomas de inflamación nasal de “novo” o exacerbando los preexistentes.

Los nuevos equipos de CPAP han mejorado progresivamente, en un intento de aumentar la tolerancia. Han disminuido el ruido que generan y han reducido su tamaño. Los fabricantes suministran una amplia gama de interfases y complementos que permiten un mejor ajuste a todo tipo de pacientes. Las CPAP actuales incorporan también sistemas de encendido en rampa que evitan el impacto brusco de la presión sobre las fosas nasales facilitando la conciliación del sueño. También se han adaptado sistemas de humidificación fría y caliente para evitar el efecto de la sequedad en la vía aérea y se ha hecho especial hincapié en mejorar la información que recibe el paciente y en facilitar incluso su adaptación mediante varios días de entrenamiento específico en el laboratorio de sueño⁷⁶. A pesar de todos estos esfuerzos, se considera que la intolerancia al tratamiento con CPAP a largo plazo llega hasta un 40% en nuestro medio⁷⁷ variando el cumplimiento a largo plazo entre un 17%-71% según la literatura⁷⁸.

Algunos autores consideran que la principal causa de intolerancia y abandono de la CPAP es el cuadro de rinitis⁷⁹⁻⁸³ (obstrucción e hipersecreción nasal) que se produce tras la instauración del tratamiento, por lo que una correcta evaluación de la función y anatomía nasal y una eventual corrección ulterior de los defectos encontrados, debería ser considerada cuando se prescriba la CPAP. De hecho, en algunas series se ha descrito

un porcentaje mayor al 60% de pacientes en tratamiento con CPAP con problemas de obstrucción y sequedad nasal^{68,84,85}. Se sabe también que los problemas nasales (obstrucción nasal y/o aumento de la secreción nasal) en pacientes diagnosticados de SAHS en tratamiento con CPAP son frecuentes ya antes de instaurarse el tratamiento. Se ha evidenciado que la rinitis alérgica es más prevalente en los SAHS que en la población normal u otros grupos de pacientes respiratorios⁸⁶, y esto tiene sentido, puesto que la obstrucción nasal se acompaña habitualmente de respiración oral, condición que también se ha mostrado desencadenante o facilitadora de la aparición del SAHS^{87, 88}. Además, el flujo de aire seco a través de la nariz estimula las terminaciones nerviosas y conduce a la liberación de mediadores celulares inflamatorios⁸⁹⁻⁹¹. Estos mediadores celulares inflamatorios producidos por la CPAP podrían estimular a estos nervios sensoriales que inducirían la secreción de neuropéptidos regulando la rinitis⁹². Estudios en modelo animal han hallado un incremento de neutrófilos a nivel de mucosa nasal en ratas a las cuales se les ha aplicado la CPAP durante un periodo determinado de tiempo⁹³. Existen también trabajos que han evaluado la relación de la clínica de rinitis por el uso de CPAP con el hallazgo de mediadores de inflamación nasal⁹⁴⁻⁹⁷, y otros que han intentado relacionar la inflamación nasal con el cumplimiento de la CPAP⁹⁸. El reconocimiento de la naturaleza inflamatoria en los efectos colaterales de la CPAP es pues un aspecto importante de cara a realizar un tratamiento efectivo. Desde este punto de vista, algunos estudios⁹⁹ han mirado si los pacientes portadores de CPAP con clínica de rinitis asociada mejoran con la aplicación de tratamiento corticoideo tópico, sin hallar tampoco resultados satisfactorios.

En resumen, no existen estudios bien documentados que evalúen objetivamente el efecto de la CPAP sobre la mucosa nasal, ni que determinen el mecanismo fisiopatogénico de una posible reacción inflamatoria. Tampoco existen estudios que

demuestren que estos síntomas nasales aparecieran después del tratamiento con CPAP, si estaban ya presentes antes del mismo o si, por el contrario, no existe ninguna relación de causalidad entre ellos.

En cuanto al estudio de funcionalidad nasal, la literatura también muestra resultados contradictorios. Unos estudios hallan que la administración de CPAP, tras unos meses de uso, es capaz de producir una alteración en el transporte mucociliar medido mediante el test de sacarina^{71, 100}, mientras que otros no encuentran variaciones¹⁰¹.

El posible efecto de los humidificadores sobre la tolerancia de la CPAP ha sido objeto de estudio en numerosos trabajos, dando resultados contradictorios^{67, 99, 102-117}. En referencia al uso de humidificadores, un estudio murino realizado en el Hospital Clínico de Barcelona objetivó que la inflamación nasal producida por la administración aguda de CPAP era dosis-dependiente y no mejoraba con la administración de humidificadores. Aunque en la práctica clínica su uso parece beneficiar a un subgrupo de pacientes, su administración no está estandarizada en todos los centros o países, dado que aumenta el coste del tratamiento sin garantizar una mejor tolerancia y/o cumplimiento del mismo.

El SAHS es un síndrome prevalente, con un impacto económico relevante en los sistemas sanitarios. Los estudios de coste-efectividad se han centrado fundamentalmente en las técnicas diagnósticas, y se ha prestado poca atención a la situación terapéutica. La rinitis asociada a la CPAP es un problema trascendente y aumenta de forma importante el coste-efectividad de esta modalidad terapéutica, aunque no siempre que el paciente

presenta una clínica de rinitis ello se traduce en un menor cumplimiento de la CPAP^{98,118}.

En resumen, los efectos adversos provocados por la CPAP constituyen un problema relevante en nuestro medio. No se conoce el mecanismo por el cual la CPAP genera una inflamación nasal en algunos pacientes afectados de SAHS, y los tratamientos empíricos que se emplean para tratarla son poco efectivos.

Desde esta perspectiva la intolerancia a la CPAP es uno de los retos más importantes que tiene el clínico que realiza el seguimiento de estos pacientes. Parece evidente pues la necesidad de conocer mejor el mecanismo fisiopatogénico por el cual la administración de CPAP en la vía aérea de algunos pacientes con SAHS es capaz de generar una reacción inflamatoria.

c. Rinitis alérgica

La rinitis es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal caracterizada por dos o más de los siguientes síntomas;

- obstrucción nasal,
- rinorrea,
- prurito nasal y
- estornudos con frecuencia.

La rinitis alérgica se acompaña de clínica de afectación ocular, ótica y de garganta (secreción postnasal).

La rinitis alérgica está causada por un mecanismo inmunológico mediado por inmunoglobulina E (IgE) y desencadenada por aeroalergenos. Su mecanismo fisiopatológico tiene un sustrato eminentemente humoral. Los antígenos presentados por los macrófagos ante las células del sistema inmune desencadenan una reacción inmediata, mediada por los Linfocitos B sensibilizados previamente (productores de IgE específica), los Linfocitos T y los mastocitos^{119,120}, que desemboca en la producción de mediadores de la inflamación (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, bradiquinina, etc.) atrayendo sobre todo a neutrófilos y desencadenando a nivel nasal: rinorrea, prurito y estornudos. Posteriormente se produce una reacción tardía mediada principalmente por eosinófilos¹²¹ (previa mediación de interleuquinas producidas por los Linfocitos T por la presencia de los antígenos), que conforma la llamada reacción inflamatoria alérgica, más intensa y duradera y que conduce hacia una obstrucción nasal progresiva. Se trata de la forma más común de enfermedad alérgica¹²². Su importancia radica, debido a su impacto en la calidad de vida de los pacientes, en la sobrecarga económica que representa por su impacto en la actividad laboral y escolar y por la presencia de enfermedades asociadas (asma, conjuntivitis, rinosinusitis, otitis).

La rinitis alérgica afecta a un 15-25 % (21,5% en la población española) de la población general en los países industrializados, yendo en aumento y afectando a todas las edades, con predominio en niños y adultos jóvenes¹²³. Es la causa más frecuente de rinitis no infecciosa (70-80%), aunque puede variar en función de la zona geográfica.

Actualmente, la guía ARIA^{124, 125} (Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma) clasifica la rinitis alérgica en pacientes no tratados con independencia del alérgeno causante en:

- según la **duración de los síntomas**:

* Intermitente: < 4 días a la semana

≤ 4 semanas consecutivas

* Persistente: > 4 días a la semana

> 4 semanas consecutivas

- y según el **impacto sobre la calidad de vida** (sueño, actividades diarias, deporte, rendimiento laboral/escolar, síntomas molestos)

* leve (no altera las actividades citadas)

* moderada-grave (altera una o más de dichas actividades)

Aunque la presencia de células inflamatorias en las vías aéreas se ha aceptado como definición del proceso alérgico continuado¹²⁶, puede que no sea siempre así, ya que puede haber células inflamatorias presentes en las vías aéreas sin provocar ninguna clínica, pudiendo desempeñar simplemente funciones de defensa y reparación menores. Una mayor secreción glandular, una mayor acumulación local de sangre y una alteración del transporte mucociliar se produce tanto en la rinitis alérgica como por acción de agentes irritantes no inflamatorios.

d. Métodos diagnósticos utilizados en nuestro estudio (aspectos clínicos, anatómicos, funcionales y biológicos):

d1. Aspectos clínicos

Clínica de rinitis: La clínica de rinitis es el conjunto de cuatro síntomas: obstrucción nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos. La obstrucción nasal (o insuficiencia respiratoria nasal –IRN-) puede ser definida como “el discomfort generado por un insuficiente flujo aéreo nasal” o “la sensación que se produce cuando se incrementa la resistencia al paso de aire a través de las fosas nasales. La rinorrea es un aumento de la secreción de mucosidad nasal. El prurito nasal es la sensación de picor en las fosas nasales y los estornudos son un acto reflejo convulsivo de expulsión de aire desde los pulmones a través de la nariz normalmente, provocado por irritación de la mucosa nasal.

En el campo de la medicina existe un interés creciente y constante del empleo de instrumentos para valorar la salud, los efectos de la enfermedad y/o los resultados de un tratamiento. Para ello tenemos las escalas de valoración clínicas, que aunque sean subjetivas, nos sirven para ver el grado de afectación de una patología o de un grupo de síntomas en un paciente y el resultado de un tratamiento. En el caso del estudio de la clínica de rinitis tenemos las siguientes escalas:

Escala de Rasp

En 1996 Rasp¹²⁷ evaluó 4 síntomas nasales de la clínica de rinitis (insuficiencia respiratoria nasal, rinorrea, estornudos y alteración olfativa) de 0 a 3:

- 0: Ausencia del síntoma
- 1: Síntoma suave
- 2: Síntoma moderado
- 3: Síntoma severo

Escala de NOSE (anexo 1)

La escala de Evaluación de la Sintomatología de la Obstrucción Nasal¹²⁸ es una escala enfermedad-específica que sirve como instrumento para establecer el estado de sintomatología en pacientes con obstrucción nasal. Es una escala validada, confiable, sensible, rápida y fácil de realizar. Cuanto mayor es el resultado, mayor obstrucción nasal presenta el paciente. Para nuestro estudio sólo usamos el segundo ítem (bloqueo u obstrucción nasal).

Estado anímico: El estado anímico es una situación emocional prolongada que refleja las vivencias del paciente y determina su percepción del mundo. Para el estudio del estado anímico disponemos de:

Escala de ansiedad-depresión (HAD) hospitalaria (anexo 2). Esta escala es una escala validada, fácil de manejar e interpretar y autoadministrada, que evalúa la ansiedad y la depresión en servicios hospitalarios de consulta externa no psiquiátricos¹²⁹⁻¹³¹. Es una medida de estado con dos escalas (con siete ítems cada una), una para la ansiedad y otra para la depresión. Una de sus principales virtudes es la supresión de los síntomas somáticos para que se pueda evaluar independientemente de la enfermedad somática subyacente.

Calidad de vida: Calidad de vida es un concepto utilizado para el bienestar social general de individuos y sociedades. Su medición ha llegado a ser una medida de resultado imprescindible de la actuación médica. El término “calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)” se refiere a los efectos que las enfermedades y sus tratamientos tienen en la vida cotidiana de los pacientes¹³². Los instrumentos de medida del estado de salud pueden ser de índole general (tratan de obtener medidas representativas, debido a una enfermedad, de conceptos como estado psicológico y mental del paciente, limitaciones en la actividad física, grado de afectación en las relaciones sociales, dolor, bienestar corporal...) o específicos y relativos a una patología concreta. En nuestro estudio hemos utilizado los siguientes:

Cuestionario de calidad de vida general SF-12 (anexo 3)

El SF-12, uno de los cuestionarios de vida general más utilizados y evaluados^{133,134}, es la versión reducida del cuestionario de salud SF-36, diseñada para estudios en los que éste sea demasiado largo. La versión española se realizó por Alonso y cols. en 1998^{135,136}. Existen dos versiones, la 1 y la 2, actualmente se recomienda la versión 2.

Proporciona un perfil que permite un cálculo global del estado de salud pero no la medición de sus diferentes aspectos (como lo hace el SF-36). Su principal ventaja es la mayor facilidad de aplicación al ser más reducido, sin embargo su potencia es menor al de la versión extendida¹³⁷. Es una de las escalas genéricas más utilizadas en la evaluación de los resultados clínicos siendo aplicable tanto a la población general como a pacientes a partir de 14 años y tanto en estudios descriptivos como de evaluación.

Valora estado físico, mental, social y emocional y su repercusión a nivel de las actividades diarias, el trabajo, relaciones personales....Las opciones de respuesta forman escales psicométricas tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia.

Cuestionario de calidad de vida específica para rinoconjuntivitis RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) (anexo 4)

El RQLQ fue desarrollado para medir los problemas funcionales (físicos, emocionales, sociales y laborables) que son más molestos para los adultos (17-70 años) con rinoconjuntivitis, alérgica o no, intermitente o persistente¹³⁸⁻¹⁴⁴.

Tiene 28 preguntas en 7 campos o dimensiones (limitación de las actividades, problemas de sueño, síntomas generales, problemas prácticos, síntomas nasales, problemas oculares y clínica emocional), y cada campo tiene un significado diferente (Tabla 1). La respuesta a cada ítem, con un marco temporal referido a los 7 días previos, es tasada en una escala ordinal de 7 puntos, donde 0 indica ausencia de afectación, y 6, la máxima afectación en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La puntuación del cuestionario, global y por dimensiones, se obtiene de la puntuación media de los ítems correspondientes y la mínima diferencia clínicamente importante es de 0'5 puntos. De este cuestionario existe una versión reducida y otra para niños. Posee excelentes propiedades psicométricas y sensibilidad al cambio, además está traducido y validado para su utilización en la población española.

Tabla 1

CAMPO O DIMENSIONES	SIGNIFICADO
Actividades (nº componentes = 3)	Las tres actividades más importantes y sus limitaciones debido a los síntomas de nariz/ojos
Sueño (nº componentes = 3)	El efecto de los síntomas de nariz/ojos en el sueño
Síntomas generales (nº componentes = 7)	El efecto de los síntomas de nariz/ojos en: fatiga y falta de energía, rendir menos, cansancio, falta de concentración, dolor de cabeza y agotamiento
Problemas prácticos (nº componentes = 3)	El efecto de los síntomas de nariz/ojos en: incomodidad de tener que llevar pañuelo o pañuelos de papel, tener que frotarse la nariz/los ojos y tener que sonarse la nariz muchas veces
Síntomas de la nariz (nº componentes = 4)	El efecto de los síntomas de nariz/ojos en: frustración, impaciencia, irritabilidad o vergüenza
Síntomas de los ojos (nº componentes = 4)	Molestias debidas al picor en los ojos, lagrimeo, ojos doloridos y ojos hinchados
Emocional (nº componentes = 4)	Dimensión ansiedad / depresión

d2. Aspectos anatómicos y funcionales

La correlación de la clínica de obstrucción nasal con los resultados de la exploración clínica y/o con las pruebas usadas para medirla, no siempre es paralela¹⁴¹. Por ejemplo, pacientes con rinitis atrófica pueden percibir una IRN a pesar de la evidencia objetiva de un excelente flujo nasal sin obstrucción al paso aéreo; otros pacientes, en cambio, con un importante edema de la mucosa nasal o pólipos que aumentan la resistencia al flujo aéreo no notan IRN alguna.

La IRN puede ser debida a causas estructurales o dinámicas, por ello, el estudio de la permeabilidad nasal debe hacerse de forma estructural (anat6mica) y de forma din6mica (valoraci3n del flujo nasal y de la resistencia al paso a6reo).

Valoraci3n estructural de la IRN: Estudio anat6mico

Las anormalidades de la estructura nasal pueden ser evaluadas objetivamente por exploraci3n cl6nica;

- **Rinoscopia anterior:** Valora el tercio anterior de la fosa nasal.
- **Endoscopia nasal:** Valora los dos tercios posteriores de la fosa nasal. Actualmente forma parte de la exploraci3n b6sica otorrinolaringol3gica. Requiere un endoscopio nasal r6gido (con angulaci3n de 0° o 30°), una fuente de luz fr6a y un cable de fibra 3ptica.
- **Estudios por imagen** (tomograf6a computerizada –TC- y resonancia magn6tica nuclear –RMN-).

La rinoscopia tiene la limitaci3n de una improbable detecci3n de desplazamientos estructurales o mucosos menores a un mil6metro, distancia que, no obstante, s6 puede afectar a la resistencia o a la capacidad nasal (estos cambios en la resistencia y en el flujo a6reo son f6cilmente detectados por m6todos de valoraci3n din6micos).

Valoración dinámica de la IRN: Rinomanometría anterior activa (RNMAa)

Prueba muy sensible y específica. Recomendada por el Comité Internacional de Estandarización de Rinomanometría para la mayoría de los estudios de permeabilidad nasal^{142,143}. Requiere un rinomanómetro (instrumento que mide los flujos y las resistencias del aire) conectado a un ordenador que recoge y analiza los resultados^{144,145}. De ella existen valores de referencia para la población española¹⁴⁶.

Es una exploración activa que aporta información funcional y dinámica, insustituible en el estudio de las resistencias nasales al paso de la columna de aire. Es fácil de realizar, indolora, no invasiva, aplicable a casi todas las edades (más difícil en niños) y en casi todas las patologías.

La RNMAa requiere que el sujeto genere un flujo aéreo a través de la nariz por su propio esfuerzo y puede estar afectada por deformaciones de la ventana y/o de la válvula nasal, por el ciclo nasal y por el instrumento que se inserta en la ventana nasal para realizar las medidas. A pesar de ello, es una herramienta excelente para determinar el grado de obstrucción a flujo aéreo antes y después del tratamiento (ya sea médico o quirúrgico) en las patologías que pueden implicar IRN (dismorfia septal, poliposis, hipertrofia cornetes, rinitis...). Asimismo puede diferenciar una obstrucción funcional de la vía aérea superior de una obstrucción anatómica

Mide la relación entre la presión (a 75, 100, 150 i 3000 Pa) y el flujo aéreo (en cm³/seg) al pasar el aire por la cavidad nasal durante la respiración. Esto lo hace midiendo las resistencias a lo largo de todo el ciclo nasal (inspiración y espiración), y el flujo, a

diferentes presiones, y en cada fosa nasal por separado. Los valores de flujo (ϕ) y presión (P) se registran en un eje de coordenadas, la inspiración a la derecha y la espiración a la izquierda, así los datos de fosa nasal derecha (FND) están en los cuadrantes I y III, y los de fosa nasal izquierda (FNI) en los cuadrantes II y IV (Figura 1).

Los valores a analizar son los flujos y las resistencias de inspiración a una presión de 150 Pa de ambas fosas nasales.

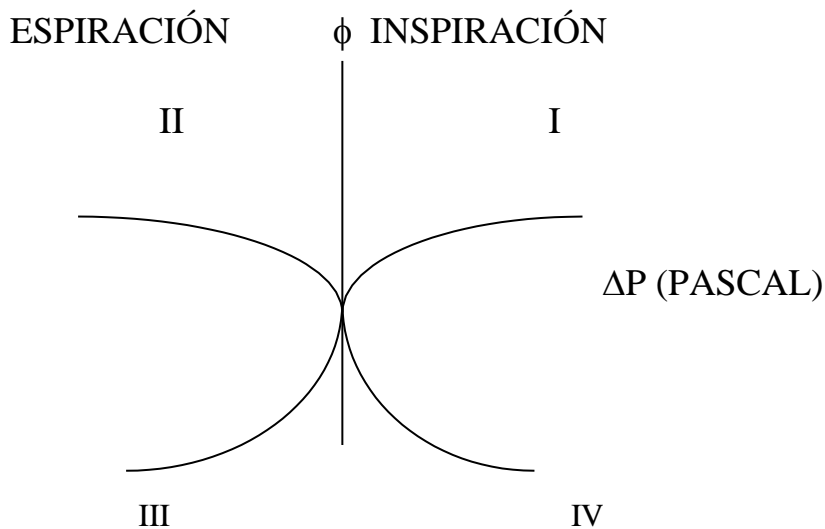


Figura 1. El flujo (ϕ) se expresa en cm^3/seg . La presión (P) se expresa en Pascales (Pa). Las resistencias (R) con respecto a un presión determinada se expresan en pascales por centímetro cúbico por segundo ($\text{Pa}/\text{cm}^3/\text{s}$), siendo la presión de referencia más utilizada la de 150 Pa.

Los valores normales de flujo (ϕ) y resistencia (R), medidos a 150 Pa de P en inspiración, son los siguientes: ϕ total (sumando ambas fosas), en mujeres $630 \text{ cm}^3/\text{seg}$ y en hombres $700 \text{ cm}^3/\text{seg}$; R para cada una de las fosas nasales $< 0'45 \text{ Pa}/\text{cm}^3/\text{s}$ y R

totales $< 0'90 \text{ Pa/cm}^3/\text{s}$. Diferentes autores han descrito un coeficiente de variabilidad entre el 15-30%.

La RNMAa puede realizarse con el paciente estirado o sentado, aunque normalmente es esta última posición la más utilizada. La obtención de resultados se realiza de forma separada en cada fosa nasal y pueden realizarse tres tipos de estudios en el mismo paciente: Prueba basal (en reposo), prueba postvasoconstricción (después de inducir una vasoconstricción nasal aplicando un vasoconstrictor inhalado nasal) y prueba postdilatación (después de provocar mecánicamente una apertura de la válvula nasal).

La realización de una RNMAa en su totalidad suele durar unos 30 minutos y se recomienda evitar el uso de sustancias, intranasales o por vía sistémica, que puedan provocar una alteración de la permeabilidad nasal, los días antes de la prueba, a fin de que no interfieran en su resultado.

Estudio del transporte mucociliar: Se valora mediante el **Test de la sacarina**. La prueba del tránsito nasal con sacarina, sustancia sintética con gran poder edulcorante (5 gramos equivalen a 30 gramos de sacarosa), es un medio simple, fácil de realizar, económico, reproducible, no invasivo e indoloro para evaluar la depuración mucociliar nasal. Fue introducido por Andersen et al en 1974¹⁴⁷, y desde entonces se ha utilizado en múltiples trabajos para la evaluación del aclaramiento mucociliar nasal, no sólo para el diagnóstico de enfermedades del árbol traqueobronquial sino también para evaluar los efectos de cirugías y de tratamientos médicos sobre la cavidad nasal.

Consiste en colocar, en un paciente sentado y con la cabeza un poco inclinada hacia adelante, una partícula de sacarina sódica, de 1 mm de diámetro, en la superficie del cornete nasal inferior, 1 cm por detrás de su cabeza evitando así el área de epitelio escamoso. El paciente debe respirar normalmente, y no puede sonarse ni estornudar, igualmente no puede ingerir ninguna sustancia que pudiera enmascarar la prueba. Si ello sucede deberá repetirse la misma en otro momento. Se advierte al paciente que cuando note algún sabor especial, (sin especificar cuál para evitar falsos positivos) lo avise. La partícula de sacarina, mediante el movimiento ciliar, recorre toda la fosa nasal hasta llegar a la orofaringe, momento en el que se percibe un sabor dulce muy característico. Se anota entonces el tiempo en minutos transcurrido desde la colocación de la partícula de sacarina hasta que el paciente ha notado el sabor dulce. Se considera normal que el paciente note el sabor dulce antes de 60 minutos, si transcurrido este tiempo el sujeto no percibe ningún sabor, se coloca una partícula de sacarina en la lengua para descartar alteraciones del gusto. No existen diferencias en los resultados en cuanto al sexo¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, y en cuanto a la edad los resultados son contradictorios¹⁵¹⁻¹⁵⁴.

Trabajos previos han estudiado la posible afectación en el transporte mucociliar debido a la CPAP, encontrando resultados contradictorios, De Oliveira¹⁵⁵ y Cem Saka¹⁵⁶ no encontraron relación entre el uso de CPAP y una alteración del transporte mucociliar, a diferencia de J Constantinidis J¹⁰¹ que sí halló una prolongación del transporte mucociliar en los pacientes con SAHS portadores de CPAP.

d3. Aspectos biológicos

Alergia: Para su estudio disponemos del **Prick-test**¹⁵⁷ (P-T), prueba cutánea de hipersensibilidad inmediata para el diagnóstico de la alergia de realización fácil, rápida,

indolora, de bajo coste, con alta sensibilidad y está prácticamente exenta de riesgos para el paciente. Por ello, es de elección en nuestro medio para el diagnóstico de la alergia.

Consiste en la puntura de la piel con una lanceta tras la aplicación de una gota de alérgeno a testar. Se realiza normalmente en la cara volar o anterior del antebrazo, depositando unas gotas de los alérgenos a una distancia entre ellas de al menos 2'5 cm, no utilizando los 5 cm anteriores a la muñeca ni los 3 cm posteriores a la fosa cubital.

Para su correcta realización deben suprimirse los siguientes fármacos unos días antes:

- Antihistamínicos H1 de corta duración o 1ª generación-----2-3 días
- Antihistamínicos H1 de larga duración o 2ª generación-----5-7 días
- Neurolépticos (fenotiazida, clorpromazina)-----10 días
- Antidepresivos tricíclicos (imipramine, doxepina)-----1-2 semanas
- Ketotifeno y Astemizol-----4-6 semanas
- Corticoides tópicos-----1-2 semanas
- Corticoides orales-----4-5 días

(los corticoides orales a dosis bajas –menos de 10 mgr- no alteran de forma significativa las pruebas, y tandas cortas de 30 mgr de prednisona o equivalentes durante una semana tampoco)

Para llevar a cabo un Prick test son necesarios: lancetas con punta de 1 mm, alérgenos, control negativo (diluyente de los extractos alérgenos) y control positivo (histamina 1 mgr/ml o fosfato de codeína 9%).

La lectura de los resultados se realiza a los 15-20 minutos valorándose por diferentes métodos el área papular desencadenada:

- De forma semicuantitativa, en cruces, dependiendo de su relación con el control positivo.

GRADO	
0 (-)	Mismo tamaño que control negativo
1(+)	25% del tamaño de la histamina
2 (++)	50% “ “ “ “ “
3 (+++)	100% “ “ “ “ “
4 (++++)	200% “ “ “ “ “

- De forma cuantitativa midiendo el diámetro mayor, o la media del diámetro mayor y su perpendicular.
- Por planimetría, realizando el registro a través de una cinta adhesiva o de un registro informático.

Se consideran positivas las pápulas mayores de 3 mm de diámetro o 3 mm mayores al resultado del control negativo. El control negativo se usa para detectar a los pacientes con dermatografismo (5-10% de la población), y el control positivo para verificar la reactividad cutánea individual, la posible interferencia de fármacos y evaluar las variaciones técnicas en la realización de la prueba.

No existen contraindicaciones para realizarla, pero su uso puede verse limitado en: lesiones cutáneas extensas (dermatitis atópica), períodos de agudización clínica,

embarazadas, y no se pueden realizar, por los problemas de interpretación, en los pacientes con dermatografismo.

Inflamación nasal: Actualmente se considera que la alteración fundamental de enfermedades como el asma, la rinitis, la rinosinusitis y la poliposis, entre otras, es un proceso inflamatorio que condiciona su evolución y tratamiento. Así, el estudio de esta inflamación nos permite evaluar y seguir el curso de la enfermedad, la actitud y la respuesta terapéutica, y, por otro lado, puede usarse con fines de investigación clínica. La inflamación nasal no se halla sólo en pacientes con patología nasosinusal o alérgica, sino que trabajos previos reportan también cambios inflamatorios en la mucosa nasal al cabo de unos meses de tratamiento con CPAP¹⁵⁸.

Una manera de estudiar la inflamación nasal es mediante el **frotis nasal**, técnica invasiva que nos permite obtener células de la mucosa nasal para su estudio. Idealmente la muestra debe obtenerse, mediante torunda de algodón o cepillo rhino-probe, del septum o cornete inferior. Puede aparecer un leve sangrado autolimitado al tomar la muestra.

El material obtenido mediante frotis, se extiende sobre un portaobjetos al que se le aplica la tinción de May Grunwald Giemsa (la solución de May Grunwald contiene eosina y azul de metileno, y la solución de Giemsa contiene eosina, azul de metileno y productos de la oxidación de éste –azur A y B y violeta y azul de metilo-). Para ello se realiza una inmersión del portaobjetos en tres recipientes, en el primero tenemos tinción de May-Grunwald puro y permanecerá durante un minuto, en el segundo tenemos May-Grunwald al 50% y permanecerá durante un minuto, y en el tercero tenemos tinción

Giemsa al 10% y permanecerá durante 5 minutos. Posteriormente se analiza cuantitativamente y cualitativamente la celularidad de la secreción nasal bajo microscopio a 100 aumentos.

Aunque el frotis nasal no permita un diagnóstico específico etiológico, según se halle un predominio celular de eosinófilos, de neutrófilos o de linfocitos, nos orientará hacia patología de tipo alérgica, infecciosa o una combinación de ambas.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

H1: La aplicación de presión positiva continua en las fosas nasales de manera repetida es capaz de producir una inflamación de la mucosa nasal que se manifiesta predominantemente en forma de obstrucción nasal, hipersecreción nasal y/o inflamación rinofaríngea con taponamiento ótico secundario. Este efecto es peor en individuos con rinitis alérgica.

H2: La reacción inflamatoria provocada por la administración de la CPAP nasal puede medirse subjetiva y objetivamente mediante cuestionarios clínicos, pruebas funcionales y biológicas, y es la responsable de la intolerancia que algunos pacientes presentan al tratamiento.

OBJETIVOS

- 1- Evaluar el efecto de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) sobre las fosas nasales de pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS), y estudiar si existen diferencias entre pacientes alérgicos y no alérgicos.
- 2- Evaluar el impacto de la administración de CPAP sobre la calidad de vida general y específica en pacientes con SAHS.

- 3- Determinar factores predictivos de mala tolerancia a la CPAP o cumplimiento a la CPAP en pacientes con SAHS.

UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA SALUD

Este estudio, pretende valorar posibles causas de no-tolerancia a la CPAP; alteraciones anatómicas, rinitis previa o secundaria a la CPAP, ototubaritis, molestias nasales cutáneas u oculares, perfil psicológico, etc, comparando estas variables entre los sujetos que cumplen con el tratamiento con CPAP y los que no. De esta manera podría estudiarse si existen factores de riesgo que pudieran ser determinados antes del tratamiento con CPAP y así poder valorar, en estos pacientes, un tratamiento añadido para aumentar el cumplimiento al tratamiento con CPAP.

Si pudiéramos demostrar que en algunos individuos la CPAP provoca una reacción inflamatoria nasal que implica una mala tolerancia a la misma, y, podemos detectar los factores predisponentes de que esto suceda, sabríamos de antemano que pacientes tolerarían el tratamiento con CPAP y que pacientes tendrían más probabilidades de no tolerarlo, por lo tanto en estos últimos podríamos plantearnos un tratamiento alternativo que sí fuera bien tolerado por parte del paciente, o bien, añadir al tratamiento con CPAP un tratamiento médico para corregir la alteración fisiológica nasal.

Por el contrario, si se demostrara que no existe ninguna evidencia de la producción de una reacción inflamatoria nasal debida a la CPAP, cuando los pacientes nos relaten la mala tolerancia nasal con una sensación de obstrucción nasal y un aumento de la secreción, sabremos que estamos ante un caso de intolerancia psicológica y podremos

añadir una terapia psicológica a la utilización de la CPAP siendo innecesario añadir un tratamiento para rinitis.

METODOLOGÍA

ARTÍCULO 1: *“Efecto de la presión positiva continua nasal sobre las fosas nasales de pacientes con síndrome de apneas del sueño sin patología nasal previa. Factores predictivos de cumplimiento”*. *Archivos de Bronconeumología*. 2016; 52: 519-526.

En este trabajo se ha evaluado en primer lugar, en una serie de 31 pacientes, si la aplicación de CPAP, de manera repetida en las fosas nasales durante 2 meses de tratamiento, es capaz de producir una inflamación de la mucosa nasal y si ello implica la aparición o bien una exacerbación, de síntomas nasales (obstrucción nasal, hipersecreción nasal, etc...) u otros síntomas asociados otorrinolaringológicos. Ello ha sido estudiado a nivel subjetivo, mediante la clínica referida por el paciente y por el impacto del tratamiento con CPAP en su estado anímico y en su calidad de vida; y a nivel objetivo, mediante las pruebas realizadas.

En segundo lugar, después de haber dividido al total de los pacientes en dos grupos, cumplidores y no cumplidores del tratamiento con CPAP, se ha buscado la existencia de factores ya fueran de índole otorrinolaringológica o inherentes al propio uso de la CPAP, previos o posteriores al uso de la CPAP, que pudieran ser la causa de mala tolerancia al tratamiento y, por lo tanto, pudieran considerarse factores pronósticos de mala adherencia al tratamiento.

ARTÍCULO 2: “*Early effects of Continuous Positive Airway Pressure in a rodent model of allergic rhinitis*”. *Sleep Medicine*. 2016; 27-28: 25-27.

En este estudio, en modelo animal, se ha analizado si la aplicación de CPAP provoca inflamación nasal, evaluada directamente por el porcentaje de células inflamatorias en la mucosa nasal de los animales.

Para ello se dividieron un total de 40 ratas Sprague-Dawley en dos grupos; un grupo de 20 ratas sensibilizadas para provocarles una inflamación nasal y convertirlas en ratas con rinitis alérgica (RA) y otro grupo de 20 ratas controles (NRA). Pasados 24 días, ambos grupos se dividieron de forma randomizada, para obtener 2 subgrupos más. La mitad de las ratas NRA y la mitad de las ratas RA siguieron tratamiento con 5 horas de CPAP, y el resto siguieron tratamiento con 5 horas de sham-CPAP (CPAP impostora con presiones subterapéuticas utilizada como placebo).

Posteriormente se realizó un frotis nasal en los cuatro grupos y se estudió de forma comparativa la existencia de células inflamatorias en la mucosa nasal de los animales.

ARTÍCULO 3: *Effects of CPAP in patients with obstructive apnoea: is the presence of allergic rhinitis relevant? Sleep and Breathing* (DOI 10.1007/s11325-017-1510-9)

En este trabajo hemos querido analizar el efecto de la CPAP en las fosas nasales de individuos con RA y compararlo con individuos sin RA para ver si la clínica de rinitis producida por la CPAP es peor en los pacientes con RA, y estudiar si ello implica peor tolerancia a la CPAP por parte de los pacientes con RA.

Para ello hemos evaluado a 34 pacientes cumplidores de CPAP, divididos, según resultado de Prick test en dos grupos, 17 pacientes consecutivos con RA y 17 pacientes consecutivos NRA. Los pacientes fueron estudiados antes de empezar el tratamiento y a los dos meses de usar la CPAP, mediante variables clínicas, anatómicas, funcionales y biológicas,

En los dos estudios con personas, todos los pacientes firmaron previamente un consentimiento informado (anexo 5) y en ambos se realizó el mismo protocolo de estudio de tolerancia a la CPAP a los dos meses del tratamiento (anexo 6). Cabe destacar que en ninguno de nuestros trabajos se administró humidificador asociado a la CPAP a ningún paciente.

RESULTADOS

Original

Efecto de la presión positiva continua nasal sobre las fosas nasales de pacientes con síndrome de apneas del sueño sin patología nasal previa. Factores predictivos de cumplimiento



Francina Aguilar^{a,*}, Ariel Cisternas^b, Josep Maria Montserrat^{c,d,e,f}, Manuel Àvila^g,
Marta Torres-López^{c,e,g}, Alex Iranzo^{c,e,f}, Joan Berenguer^h e Isabel Vilaseca^{c,d,e}

^a Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

^b Unidad de Medicina del Sueño, Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile, Chile

^c Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño, Hospital Clínic, Barcelona, España^d

Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Bunyola, Islas Baleares, España

^e Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^f Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^g Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^h Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, Barcelona, España

información del artículo

Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2016

Aceptado el 8 de mayo de 2016

On-line el 23 de junio de 2016

Palabras clave:

Síndrome de apnea del sueño

Rinitis

Inflamación nasal

Transporte mucociliar

Cumplimiento de la presión positiva continua en la vía aérea

r e s u m e n

Objetivo: Evaluar el efecto de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) sobre las fosas nasales de pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño y su impacto en la calidad de vida, e identificar factores predictivos de cumplimiento.

Métodos: Estudio prospectivo longitudinal. Treinta y seis pacientes consecutivos evaluados antes y 2 meses tras CPAP usando las siguientes variables clínicas (síntomas otorrinolaringológicos, test de Epworth, escala de ansiedad/depresión, calidad de vida general y específica para rinoconjuntivitis); anatómicas (exploración otorrinolaringológica, tomografía computarizada); funcionales (función auditiva y tubárica, flujo nasal, transporte mucociliar); biológicas (citología nasal), y polisomnográficas. Se dividió la muestra entre cumplidores (≥ 4 h/d) y no cumplidores (< 4 h/d).

Resultados: Se objetivó una mejoría significativa en la somnolencia diurna ($p = 0,000$), la ansiedad ($p = 0,006$) y la depresión ($p = 0,023$). Se evidenció sequedad nasal ($p = 0,000$), aumento de neutrófilos en la citología nasal ($p = 0,000$) y deterioro de la función ciliar, especialmente en cumplidores. No se evidenciaron diferencias significativas en el resto de las variables. La somnolencia inicial fue el único factor pronóstico de cumplimiento.

Conclusiones: El tratamiento con CPAP en pacientes sin patología nasal previa mejora una serie de parámetros clínicos y provoca rinitis y sequedad en la vía aérea. Algunas de las variables otorrinolaringológicas empeoran en los cumplidores. La somnolencia fue el único factor pronóstico de mala tolerancia.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effect of Nasal Continuous Positive Pressure on the Nostrils of Patients with Sleep Apnea Syndrome and no Previous Nasal Pathology. Predictive Factors for Compliance

abstract

Keywords:

Sleep apnea syndrome

Rhinitis

Nasal inflammation

Mucociliary transport

Continuous positive airway pressure compliance

Objective: To evaluate the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on the nostrils of patients with sleep apnea-hypopnea syndrome and its impact on quality of life, and to identify predictive factors for compliance.

Methods: Longitudinal prospective study. Thirty-six consecutive patients evaluated before and 2 months after CPAP using the following variables: clinical (eye, and throat [ENT] symptoms, Epworth test, anxiety/depression scales, general and rhinoconjunctivitis-specific quality of life); anatomical

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: francinaaguilar@hotmail.com, faguilar@fhag.es (F. Aguilar).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.05.007>

0300-2896/© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

(ENT examination, computed tomography); functional (auditive and Eustachian tube function, nasal flow, mucociliary transport); biological (nasal cytology); and polysomnographics. The sample was divided into compliers (≥ 4 h/d) and non-compliers (< 4 h/d).

Results: A significant improvement was observed in daytime sleepiness ($p = 0.000$), anxiety ($P=.006$), and depression ($P=.023$). Nasal dryness ($P=.000$), increased neutrophils in nasal cytology ($P=.000$), and deteriorating ciliary function were evidenced, particularly in compliers. No significant differences were observed in the other variables. Baseline sleepiness was the only factor predictive of compliance.

Conclusions: CPAP in patients without previous nasal pathology leads to an improvement in a series of clinical parameters and causes rhinitis and airway dryness. Some ENT variables worsened in compliers. Sleepiness was the only prognostic factor for poor tolerance.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) se caracteriza por la obstrucción completa o parcial de la vía aérea superior mientras el paciente duerme, acompañado de desaturación de la oxihemoglobina o de microdespertares. Se asocia a mayor riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, alteraciones neurocognitivas y aumento de mortalidad¹. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es de elección en la mayoría de los pacientes con SAHS moderado-severo, controlando la enfermedad, mejorando la calidad de vida y disminuyendo la morbimortalidad².

Para un adecuado tratamiento, su aplicación debe ser continuada, pero debido a sus posibles reacciones adversas, su cumplimiento a medio plazo solo se produce en un 60% de los pacientes³. El análisis de la tolerancia y el cumplimiento de la CPAP muestra resultados variables en la literatura⁴. El incumplimiento se ha asociado a incomodidad de la mascarilla, sensación claustrofóbica, molestias por ruido, inflamación nasal, sequedad faríngea, clínica ocular, molestias óticas inespecíficas, somnolencia o fatiga excesiva^{5,6}. También hemos de tener en cuenta el perfil psicológico del paciente, siendo muy importante el soporte educacional y conductual para aumentar la tolerancia y el cumplimiento^{7,8}.

La rinitis asociada a la CPAP es un problema trascendente, aunque no siempre se correlaciona con menor cumplimiento⁹. Nuestra hipótesis es que un adecuado estudio de los cambios producidos en el área otorrinolaringológica tras tratamiento con CPAP puede permitir detectar y tratar precozmente a los pacientes no cumplidores, realizando una medicina personalizada optimizando su manejo.

Nuestro objetivo ha sido analizar los cambios producidos en las fosas nasales de pacientes con SAHS sin patología nasal previa tras la instauración de CPAP y su repercusión en el cumplimiento del tratamiento.

Material y métodos

Diseño

Estudio longitudinal prospectivo. Cuarenta y un pacientes consecutivos diagnosticados de SAHS por polisomnografía (índice de apnea-hipopnea [IAH] > 10) y tributarios de tratamiento con CPAP fueron evaluados antes y a los 2 meses de tratamiento con CPAP mediante variables clínicas, anatómicas, funcionales, biológicas y polisomnográficas. Tanto las evaluaciones clínicas otorrinolaringológicas como las pruebas complementarias fueron realizadas por el mismo explorador, diferente según la variable a analizar, antes y después del tratamiento con CPAP, el cual en todos los casos fue ciego para el resto de las variables.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó únicamente a pacientes mayores de 18 años. Se excluyó a aquellos que tomaban corticoides, antihistamínicos

(nasales o sistémicos) o fármacos inductores de rinitis (tabla 1); a aquellos tratados anteriormente con CPAP, BIPAP u oxígeno, y a pacientes con apneas centrales o patología nasal previa. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo al inicio del estudio.

Variables clínicas

Se cuantificó la *somnolencia diurna* mediante la escala de Epworth¹⁰, considerando excesivo un resultado superior a 11¹¹. El estado anímico se analizó mediante la escala de ansiedad-depresión¹² (HAD) y la *calidad de vida general* utilizando el cuestionario SF-12¹³.

Los síntomas clínicos otorrinolaringológicos se estudiaron del modo siguiente: la *obstrucción nasal* fue valorada según la escala de evaluación de la obstrucción nasal (NOSE¹⁴; 0 = no obstrucción, 1 = obstrucción leve, 2 = obstrucción moderada; 3 = obstrucción severa). La *clínica de rinitis* (secreción nasal, prurito nasal y estornudos) se clasificó según sistema de estadificación de Rasp¹⁵ (0 = asintomático, 1 = sintomatología leve, 2 = sintomatología moderada, 3 = sintomatología severa). La *sequedad nasofaríngea*, la *clínica ótica* (hipoacusia y acúfenos) y la *clínica cutáneo-ocular* (molestias cutáneas en zona de contacto con la mascarilla e irritación ocular por fuga de aire de la mascarilla) fueron valoradas individualmente, a similitud con la escala de Rasp, de 0 a 3. La *calidad de vida específica* relacionada con la sintomatología otorrinolaringológica se estudió mediante el Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire¹⁶.

Variables anatómicas

La *otoscopia* y la *rinoscopia* se evaluaron como normales o alteradas.

Tabla 1

Fármacos inductores de rinitis

Antihipertensivos (reserpina, guanetidina, fentolamina, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina, metildopa, bloqueantes α -adrenérgicos [teratozina], β -bloqueantes, teratozina, hidralazina, doxazosina, clonidina, prazosina)
Ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos derivados del mismo
Antihistamínicos
Antidepresivos tricíclicos
Ketotifeno y astemizol
Corticoides orales o tópicos
Anticonceptivos orales y preparados con estrógenos y/o progestágenos
Clorpromacina
Neurólépticos
Agentes tópicos oculares (betabloqueantes, pilocarpina, etc.)
Cloruro de benzalconio (en algunos vasoconstrictores tópicos)
Antibióticos (espiramicina, penicilina, etc.)
Descongestionantes nasales
Cocaína

Se evaluó la presencia de sobrepeso u obesidad mediante el índice de masa corporal y el perímetro cervical.

Los volúmenes nasosinusales se calcularon en cm^3 partir de imágenes adquiridas mediante tomografía computarizada (TC) Siemens con sistema de multidetector Sensation 64 con cortes de 3 mm.

Variables funcionales

Se evaluó el flujo respiratorio nasal (cm^3/s) mediante rinomanometría anterior activa (rinomanómetro Rinospir Pro, SIBEL S.A. España), en cada fosa nasal, con el paciente sentado a una presión de 150 Pa. Se consideró normal un flujo total (derecho + izquierdo) a partir de $630 \text{ cm}^3/\text{s}$ en mujeres y de $700 \text{ cm}^3/\text{s}$ en hombres¹⁷.

El transporte mucociliar fue medido mediante el test de la sacarina¹⁸, considerándose anormal cuando este era superior a 60 min.

La función tubárica¹⁹ fue evaluada mediante timpanometría (impedanciómetro GSI TymStar, Grason-Statler, Eden Prairie, MN, EE. UU.), considerándose normal un máximo de distensibilidad entre +50 y -100 mm de agua. La función auditiva¹⁹ fue estudiada por audiometría tonal liminar (audiómetro GSI TymStar, Grason-Statler, Eden Prairie, MN, EE. UU.) a frecuencias de 250 a 8.000 Hz. Se valoraba normal la audición del estímulo por debajo de los 25 decibelios en frecuencias conversacionales.

Variables biológicas

Se cuantificaron, la inmunoglobulina E total en sangre (normal $\leq 100 \text{ U/ml}$ (240 mg/l) y los eosinófilos en sangre (normal $< 5\%$). La presencia de inflamación nasal fue evaluada por citología obtenida a partir de raspado en mucosa de la cabeza del cornete inferior (Rhinoprobe®). Se calculó el número de eosinófilos y neutrófilos sobre la base de 500 células epiteliales (en individuos sanos y sin patología no se observan eosinófilos ni neutrófilos).

Variables polisomnográficas

Evaluada según las normativas de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)^{20,21}, las respiratorias siguiendo las normativas de la SEPAR^{20,21} y las neurológicas de acuerdo con los criterios de Rechtschaffen y Kales²². Se cuantificaron el IAH; el porcentaje del tiempo con saturación de oxígeno menor al 90% (CT 90), la desaturación máxima de oxígeno durante la noche (*nadir*) y la presión de CPAP.

Seguimiento

Todos los pacientes fueron controlados en la Unidad de Sueño del hospital siguiendo el protocolo asistencial habitual, que incluye una primera visita a las 2-4 semanas de la titulación de la CPAP; los pacientes sin dificultades específicas se controlan nuevamente en 2-3 meses y aquellos que precisan reajustes específicos se controlan en base a ellos hasta solventar el problema. Los pacientes con intolerancia e incumplimiento son estudiados a la presión recomendada mediante un equipo CPAP que permite durante varios días la detección de eventos residuales, la presión de CPAP, las fugas y el cumplimiento.

En nuestro trabajo reevaluamos, por protocolo, todas las variables a estudiar a los 2 meses de instaurarse la CPAP y ningún paciente fue sometido a ningún tratamiento que pudiera alterar los resultados.

El grado de cumplimiento se valoraba de forma subjetiva mediante cuestionario estandarizado y escala analógica visual 0 a 10 y de forma objetiva mediante sistema automático a través del registro en el contador del CPAP (tiempo en horas y en noches de uso

de CPAP). Se consideró un cumplimiento adecuado un mínimo de 4 h al día todos los días de la semana²³; según esto, se establecieron 2 grupos, cumplidores ($\geq 4 \text{ h/d}$) y no cumplidores ($< 4 \text{ h/d}$).

Metodología estadística

Las variables se recogieron en una base de datos y se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 18. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar o como porcentaje, según proceda. Se utilizó el test de Wilcoxon o la chi al cuadrado para analizar las variables antes y después de la CPAP. Para comparar las diferencias entre pacientes cumplidores y no cumplidores se utilizó la U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis multivariado para evaluar factores predictivos de falta de cumplimiento de la CPAP. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó a 41 pacientes consecutivos con SAHS tributarios de tratamiento con CPAP. Cinco fueron descartados tras la evaluación inicial por presentar criterios de exclusión; de los 36 restantes (31 hombres y 5 mujeres, con edad media $55,72 \pm 9,50$ años) únicamente 31 completaron el estudio a los 2 meses (fig. 1). Veinte fueron cumplidores y 11 no cumplidores.

Los resultados de las variables antes y después de la CPAP se describen en la tabla 2. Se objetivó una mejora significativa en la somnolencia diurna ($p = 0,000$), la ansiedad ($p = 0,006$) y la depresión ($p = 0,023$). También se evidenció aparición de sequedad nasal ($p = 0,000$) y aumento de neutrófilos en la citología nasal ($p = 0,000$). No se evidenciaron diferencias significativas en el resto de las variables.

Los cumplidores (tabla 3) presentaron una mejoría en el test de Epworth más relevante que los no cumplidores ($p = 0,000$), con clara tendencia a mejorar la ansiedad ($p = 0,052$) y la depresión ($p = 0,054$). Sorprendentemente, estos presentaron mayor sequedad nasal ($p = 0,001$), mayor aumento de neutrófilos en la citología nasal ($p = 0,002$), tendencia al empeoramiento del transporte mucociliar ($p = 0,050$) y mayor eosinofilia sanguínea ($p = 0,058$) pero dentro de los límites normales ($< 5\%$).

En los no cumplidores solo se evidenció un empeoramiento del dolor corporal ($p = 0,046$).

En el estudio univariante (tabla 4), la somnolencia diurna fue el único factor predictivo de no cumplimiento ($p = 0,014$), observándose una tendencia también a menor cumplimiento en los pacientes con peor estado general de salud ($p = 0,059$) y mejor CT 90 ($p = 0,064$). En el análisis multivariante la mayor puntuación en el test de Epworth fue el único factor independiente de no cumplimiento (odds ratio: 1,243; intervalo de confianza: 1,000-1,545, $p = 0,050$).

Discusión

Los resultados de este estudio pueden ser sorprendentes y no se avienen a la hipótesis planteada pues muestran que aunque la CPAP mejora la somnolencia y la ansiedad-depresión, provoca, especialmente en cumplidores, rinitis, sequedad en la vía aérea y alargamiento del transporte mucociliar. Las otras variables estudiadas no cambian significativamente. Asimismo, el único factor pronóstico de intolerancia es la somnolencia inicial pero ninguna de las variables otorrinolaringológicas.

Algunos autores consideran que la principal causa de intolerancia a la CPAP es la rinitis secundaria al tratamiento, aunque los resultados publicados son dispares. Otros han evaluado si pacientes con rinitis asociada a la CPAP mejoran al tratarla, sin hallar resultados satisfactorios²⁴. Nosotros no hemos encontrado

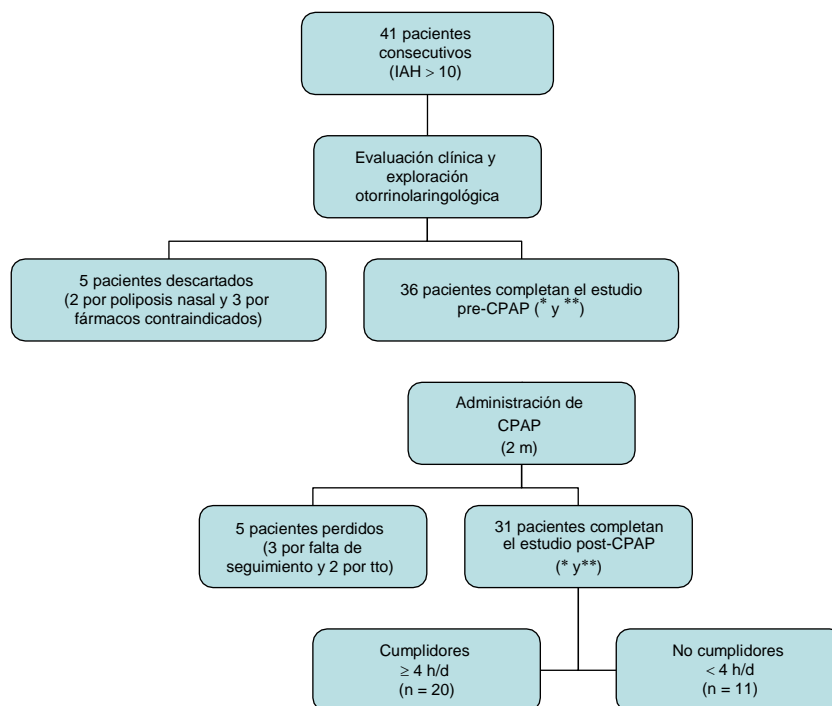


Figura 1. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio.

* Incluye anamnesis completa, índice de masa corporal, perímetro cervical, exploración mediante otoscopia y nasofibroendoscopia flexible.

** Incluye cuestionarios estandarizados de síntomas y calidad de vida, audiometría, impedanciometría, rinomanometría, test de la sacarina, frotis nasal y tomografía computarizada nasosinusal.

Tabla 2

Variables clínicas, anatómicas, funcionales, biológicas y de calidad de vida antes y después de la CPAP en todos los pacientes del estudio

Variables	Pre-CPAP (n = 31) Media ± desviación estándar	Post-CPAP (n = 31) Media ± desviación estándar	P
<i>Epworth</i>	13,61 ± 5,22	8,19 ± 3,67	0,000
<i>Obstrucción nasal</i>	1,45 ± 1,31	1,55 ± 1,39	0,700
<i>Clínica de rinitis</i>	0,86 ± 1,06	134 ± 1,76	0,090
<i>Sequedad nasal</i>	0,00 ± 0,00	1,52 ± 1,29	0,000
<i>Clínica ótica</i>	0,43 ± 0,62	0,33 ± 0,67	0,180
<i>Clínica cutáneo-ocular</i>	0,68 ± 1,19	0,71 ± 1,16	0,705
<i>HAD</i>			
Ansiedad	7,48 ± 3,92	5,55 ± 3,16	0,006
Depresión	5,16 ± 3,90	3,68 ± 3,43	0,023
<i>TC (cm³)</i>	80,46 ± 53,80	79,78 ± 55,83	0,395
<i>Otoscopia (normal/alterada)</i>	29/2	29/2	1
<i>Rinoscopia (normal/alterada)</i>	6/25	6/25	1
<i>Rinomanometría (cm³/s)</i>	833,07 ± 286,72	834,53 ± 259,73	0,665
<i>Test de la sacarina (min)</i>	31,06 ± 23,13	36,97 ± 2452	0,117
<i>Impedanciometría (normal/alterada)</i>	30/1	30/1	1
<i>Audiometría (normal/alterada)</i>	31/0	31/0	1
<i>IgE (U/ml)</i>	134,71 ± 393,16	87,13 ± 147,60	0,195
<i>Eosinofilia (%)</i>	2,45 ± 1,38	2,87 ± 1,87	0,090
<i>Citología (número de células inflamatorias/500 células epiteliales)</i>			
Eosinófilos	0,03 ± 0,11	0,09 ± 0,27	0,234
Neutrófilos	0,69 ± 1,71	5,66 ± 9,39	0,000
<i>SF-12</i>			
GH	44,51 ± 25,73	48,50 ± 26,33	0,587
PF	74,19 ± 24,56	72,50 ± 28,87	0,642
RP	70,16 ± 22,97	75,41 ± 24,00	0,083
RE	73,61 ± 22,11	75,81 ± 21,89	0,277
BP	76,61 ± 21,34	82,50 ± 23,80	0,115
MH	63,70 ± 22,90	68,33 ± 21,20	0,233
VT	41,93 ± 24,48	47,50 ± 25,72	0,193
SF	76,61 ± 28,08	82,50 ± 25,55	0,148
<i>RQLQ</i>	1,48 ± 1,10	1,26 ± 1,13	0,493

BP: dolor corporal; HAD: escala de ansiedad-depresión; GH: salud general; IgE: inmunoglobulina E; MH: salud mental; PF: funcionamiento físico; RE: rol emocional; RP: rol físico; RQLQ: Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; SF: funcionamiento social; SF-12: versión reducida del cuestionario de calidad de vida SF-36; TC: tomografía computarizada; VT: vitalidad.

Tabla 3

Variables clínicas, anatómicas, funcionales, biológicas y de calidad de vida antes y después de la CPAP en pacientes cumplidores y no cumplidores

Variables	Cumplidores (n = 20)			No cumplidores (n = 11)		
	Pre-CPAP Media ± desviación estándar	Post-CPAP Media ± desviación estándar	p	Pre-CPAP Media ± desviación estándar	Post-CPAP Media ± desviación estándar	p
<i>Epworth</i>	11,90 ± 4,70	7,55 ± 2,66	0,000	16,73 ± 4,83	9,36 ± 4,94	0,005
<i>Obstrucción nasal</i>	1,65 ± 1,39	1,50 ± 1,40	0,582	1,09 ± 1,13	1,64 ± 1,43	0,221
<i>Clínica de rinitis</i>	1,06 ± 1,11	1,50 ± 1,76	0,305	0,55 ± 0,93	1,09 ± 1,81	0,131
<i>Sequedad nasal</i>	0,00 ± 0,00	1,55 ± 1,23	0,001	0,00 ± 0,00	1,45 ± 1,44	0,023
<i>Clínica ótica</i>	0,47 ± 0,70	0,42 ± 0,77	0,564	0,36 ± 0,50	0,18 ± 0,40	0,157
<i>Clínica cutáneo-ocular</i>	0,60 ± 1,19	0,60 ± 1,14	1,000	0,82 ± 1,25	0,91 ± 1,22	0,317
<i>HAD</i>						
Ansiedad	7,20 ± 4,14	5,45 ± 3,02	0,052	8,00 ± 3,63	5,73 ± 3,55	0,040
Depresión	4,65 ± 4,12	3,15 ± 3,05	0,054	6,09 ± 3,44	4,64 ± 4,00	0,233
<i>TC (cm³)</i>	73,80 ± 51,47	71,91 ± 51,13	0,113	93,02 ± 58,94	94,64 ± 64,30	0,441
<i>Otoscopia (normal/alterada)</i>	19/1	19/1	1	10/1	10/1	1
<i>Rinoscopia (normal/alterada)</i>	4/16	4/16	1	2/9	2/9	1
<i>Rinomanometría (cm³/s)</i>	832,12 ± 301,94	848,80 ± 224,75	0,758	834,55 ± 224,46	806,00 ± 330,71	0,878
<i>Test de la sacarina (min)</i>	30,40 ± 23,72	39,40 ± 24,85	0,050	32,27 ± 23,12	32,55 ± 24,46	0,735
<i>Impedanciometría (normal/alterada)</i>	19/1	19/1	1	11/0	11/0	1
<i>Audiometría (normal/alterada)</i>	20/0	20/0	1	11/0	11/0	1
<i>IgE (U/ml)</i>	64,56 ± 89,77	49,63 ± 39,86	0,221	261,00 ± 648,79	151,91 ± 230,24	0,540
<i>Eosinofilia (%)</i>	2,70 ± 1,53	3,35 ± 2,13	0,058	2,00 ± 1,00	2,00 ± 0,77	1,000
<i>Citología (número de células inflamatorias por 500 células epiteliales)</i>						
Eosinófilos	0,50 ± 0,14	0,07 ± 0,21	0,457	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,36	0,317
Neutrófilos	0,76 ± 2,04	7,47 ± 11,15	0,002	0,55 ± 0,94	2,39 ± 3,14	0,033
Variables	Cumplidores (n = 20)			No cumplidores (n = 11)		
	Pre-RECPAP Media ± desviación estándar	Post-RECPAP Media ± desviación estándar	p	Pre-RECPAP Media ± desviación estándar	Post-RECPAP Media ± desviación estándar	p
<i>SF-12</i>						
GH	50,71 ± 23,47	48,50 ± 26,06	0,491	31,50 ± 26,56	48,50 ± 28,28	0,213
PF	73,81 ± 25,59	73,75 ± 26,25	0,917	75,00 ± 23,57	70,00 ± 34,96	0,414
RP	72,62 ± 22,57	80,00 ± 23,79	0,079	65,00 ± 24,15	66,25 ± 22,85	0,705
RE	73,21 ± 22,11	77,50 ± 20,92	0,415	67,50 ± 24,43	71,25 ± 24,33	0,524
BP	79,76 ± 20,34	83,75 ± 24,70	0,454	70,00 ± 22,97	80,00 ± 22,97	0,046
MH	66,67 ± 20,66	70,00 ± 20,03	0,483	57,50 ± 27,13	65,00 ± 24,15	0,304
VT	41,67 ± 24,15	48,75 ± 24,97	0,222	42,50 ± 26,48	45,00 ± 28,32	0,655
SF	80,95 ± 27,28	87,50 ± 22,21	0,222	67,50 ± 28,98	72,50 ± 29,93	0,458
<i>RQLQ</i>	1,42 ± 1,13	1,03 ± 0,91	0,209	1,60 ± 1,10	1,72 ± 1,43	0,575

BP: dolor corporal; HAD: escala de ansiedad-depresión; GH: salud general; IgE: inmunoglobulina E; MH: salud mental; PF: funcionamiento físico; RE: rol emocional; RP: rol físico; RQLQ: Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; SF: funcionamiento social; SF-12: versión reducida del cuestionario de calidad de vida; SF-36; TC: tomografía computarizada; VT: vitalidad.

ningún dato que indique que la CPAP administrada en pacientes sin patología previa produce una rinitis clínica relevante, ni que sea una causa de incumplimiento del tratamiento. Tampoco hemos objetivado mejoría de sintomatología nasal en los pacientes cumplidores.

Estudios previos han evaluado la aparición o aumento de neutrófilos y/u otras células inflamatorias en citología nasal de pacientes y modelos animales de CPAP, encontrando resultados dispares^{25,26}. Otros han hallado mediadores específicos de inflamación nasal²⁷. Se supone que el flujo de aire seco estimularía las terminaciones nerviosas que liberarían mediadores celulares inflamatorios²⁸, que podrían estimular la secreción de neuropéptidos²⁹ implicando a los neutrófilos (ello explicaría su aumento en la mucosa nasal de pacientes con CPAP).

En un estudio en modelo murino realizado en nuestro centro, pudimos demostrar la presencia de inflamación neutrofílica tras la aplicación aguda de CPAP³⁰. Por el contrario, Lacedonia et al.²⁶ no objetivaron aumento de neutrófilos en la mucosa nasal de pacientes tratados con CPAP, aunque casi todos ellos tenían antes de empezar la CPAP el nivel de neutrófilos elevado, indicando posibilidad de patología nasal previa. Es más, en un trabajo reciente publicado por Gelardi et al., los autores indican que el uso continuado de CPAP mejora la rinitis de pacientes con SAHS, disminuyendo el número de células inflamatorias en la citología nasal³¹.

En el presente estudio, hemos confirmado la presencia de inflamación nasal, mayor en los cumplidores. Aunque nuestros resultados apoyan la presencia de inflamación nasal celular, se trataría habitualmente de una inflamación subclínica si atendemos al resto de variables analizadas. Por ello, sería interesante evaluar si con el tiempo de uso se produce un fenómeno adaptativo con mejoría del infiltrado inflamatorio o, por el contrario, un empeoramiento del mismo que pueda exacerbar los síntomas.

Asumiendo que la CPAP produce inflamación nasal, esta podría reflejarse en una hipertrofia de la mucosa nasosinusal y en consecuencia disminuir el espacio aéreo de las cavidades nasosinuales. En nuestro estudio el análisis del volumen aéreo nasosinusal medido mediante TC no ha mostrado diferencias significativas tras la CPAP. Esta situación, descrita previamente por de Weerd et al.³², apoya que la inflamación sea leve-moderada. Tampoco la permeabilidad nasal, medida clínicamente y por rinomanometría, se ha visto alterada significativamente en nuestro estudio, coincidiendo con Skoczinski et al.³³, que describen que la CPAP no provoca obstrucción nasal ni la obstrucción nasal predispone al incumplimiento del tratamiento.

En referencia a la sequedad nasal, algunas series han descrito que afecta a más del 60% de los pacientes con CPAP. Nosotros también hemos encontrado esta relación, aunque no ha interferido con el cumplimiento del tratamiento. Para tratar esta sequedad

Tabla 4
Variables clínicas, anatómicas, funcionales, biológicas, polisomnográficas, terapéuticas y de calidad de vida pre-CPAP en pacientes cumplidores y no cumplidores

Variables pre-CPAP	Cumplidores Media ± desviación estándar (n = 20)	No cumplidores Media ± desviación estándar (n = 11)	P
Edad (años)	57,40 ± 8,83	54,55 ± 10,49	0,549
IAH	44,30 ± 23,12	37,27 ± 22,73	0,386
CT 90	37,36 ± 25,26	17,10 ± 16,90	0,069
Nadir	67,70 ± 15,94	73,29 ± 8,51	0,526
Índice de masa corporal	29,17 ± 3,72	29,83 ± 3,02	0,726
Perímetro cervical (cm)	43,40 ± 5,21	44,36 ± 4,05	0,575
Presión CPAP	9,15 ± 1,42	8,36 ± 0,92	0,148
Horas CPAP	5,99 ± 1,27	2,01 ± 1,35	0,000
Epworth	11,90 ± 4,70	16,73 ± 4,83	0,014
Obstrucción nasal	1,65 ± 1,39	1,09 ± 1,13	0,242
Clínica de rinitis	1,06 ± 1,11	0,55 ± 0,93	0,213
Sequedad nasal	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,000
Clínica ótica	0,47+/-0,70	0,36 ± 0,50	0,819
Clínica cutáneo-ocular	0,60 ± 1,19	0,82 ± 1,25	0,716
HAD			
Ansiedad	7,20 ± 4,14	8,00 ± 3,63	0,574
Depresión	4,65 ± 4,12	6,09 ± 3,44	0,290
TC (cm ³)	73,81 ± 51,47	93,03 ± 58,94	0,397
Otoscopia (normal/alterada)	19/1	10/1	1
Rinoscopia(normal/alterada)	4/16	2/9	1
Rinomanometría (cm3/s)	833,12+/-301,94	834,55 ± 224,46	0,888
Test de la sacarina (min)	30,40+/-23,71	32,27 ± 23,12	0,539
Impedanciometría (normal/alterada)	19/1	11/0	1
Audiometría (normal/alterada)	20/0	11/0	1
IgE (U/ml)	64,56 ± 89,77	261,00 ± 648,79	0,962
Eosinofilia (%)	2,70 ± 1,53	2,00 ± 1,00	0,458
Citología nasal (número de células inflamatorias/500 células epiteliales)			
Eosinófilos	0,50 ± 0,14	0,00 ± 0,00	0,184
Neutrófilos	0,76 ± 2,04	0,55 ± 0,94	0,629
SF-12			
GH	50,71 ± 23,47	31,50 ± 26,56	0,059
PF	73,81 ± 25,59	75,00 ± 23,57	0,964
RP	72,62 ± 22,57	65,00 ± 24,15	0,343
RE	73,61 ± 22,11	67,50 ± 24,43	0,444
BP	79,76 ± 20,34	70,00 ± 22,97	0,272
MH	66,67 ± 20,66	57,50 ± 27,13	0,386
VT	41,67 ± 24,15	42,50 ± 26,48	0,947
SF	80,95 ± 27,28	67,50 ± 28,98	0,160
RQLQ	1,42 ± 1,13	1,60 ± 1,10	0,696

BP: dolor corporal; CT 90: porcentaje del tiempo de registro transcurrido con una saturación < 90%; HAD: escala de ansiedad-depresión; GH: salud general; IgE: inmunoglobulina E; MH: salud mental; PF: funcionamiento físico; RE: rol emocional; RP: rol físico; RQLQ: Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; SF: funcionamiento social; SF-12: versión reducida del cuestionario de calidad de vida SF-36; TC: tomografía computarizada; VT: vitalidad.

se utilizan habitualmente humidificadores, que si bien mejoran la clínica de los pacientes, no siempre mejoran la tolerancia o el cumplimiento^{34,35}.

En nuestra serie, hemos evidenciado una tendencia al empeoramiento del transporte mucociliar únicamente en los cumplidores. Ello sugeriría que el fenómeno capaz de alterar el transporte mucociliar es dependiente del tiempo. Trabajos similares en la literatura muestran resultados contradictorios^{36,37}, aunque en ellos no se valoraba ni el grado de cumplimiento ni la presión media de la CPAP.

Es evidente que la CPAP produce una situación inusual de presión positiva en la rinofaringe y orofaringe³⁸. Esta situación podría aumentar la presión en el oído medio, produciendo síntomas óticos de diversa índole; incluso existen trabajos que plantean la CPAP como posible tratamiento de oídos con presiones medias negativas^{39,40}. Sin embargo, nuestros resultados coinciden con los de Aksoy et al.⁴¹, que no hallan diferencias significativas en la presión del oído medio. En cuanto a la valoración auditiva, y coincidiendo también con trabajos anteriores⁴², no hemos podido demostrar cambios auditivos relevantes tras el tratamiento.

Factores predictivos de intolerancia a la presión positiva continua en la vía aérea

El hecho más relevante de nuestro estudio es la ausencia de las diversas variables otorrinolaringológicas como factores predictivos

de cumplimiento. Solo hemos hallado una mayor probabilidad de intolerancia al tratamiento en los pacientes con peor estado general y mayor somnolencia diurna. Así, el test de Epworth se ha mostrado como el único factor predictivo de mal cumplimiento a la CPAP. Este hecho llama mucho la atención ya que se ha postulado que los pacientes con mayor somnolencia son los que cumplen mejor. Debe considerarse, sin embargo, que los nuestros pacientes no tenían patología nasosinusal previa y por lo tanto estos resultados pueden no ser extrapolables a poblaciones no seleccionadas. Además, aunque la somnolencia diurna fue un factor independiente de mal cumplimiento, la significación estadística no fue muy alta por lo que nuestros resultados deberían considerarse con cautela. Deben existir otros factores, quizás de índole psicológica, previos o secundarios al propio SAHS, que puedan explicar la peor tolerancia en nuestro grupo.

En la literatura los factores predictivos de tolerancia a la CPAP son variables⁴³, no habiendo forma precisa de establecer a priori el grado de cumplimiento del tratamiento. Los resultados son contradictorios respecto al IAH y al nivel de presión de CPAP. Se ha indicado que altas presiones de CPAP podrían ser un factor relevante, por ello, Sanders y Kem⁴⁴ y Gulati et al.⁴⁵ indican que los sistemas bipresión son de utilidad. En nuestro estudio, no hemos hallado relación entre la presión y el cumplimiento, aunque debemos considerar que la presión media de nuestra serie no ha sido

muy elevada (7-12 cm de H₂O en pacientes cumplidores y 7-10 cm H₂O en los no cumplidores).

En referencia a la existencia de clínica de rinitis previa a la CPAP, Farhad et al.⁴⁶ relacionan la existencia de marcadores inflamatorios o neutrófilos en mucosa nasal antes del tratamiento con el cumplimiento de la CPAP, encontrando que los pacientes con más inflamación o clínica de rinitis tienden a cumplir menos. En nuestro trabajo, los pacientes no presentaban ni aumento de neutrófilos en la mucosa nasal ni clínica de rinitis relevante de inicio. De hecho, los pacientes con patología nasal previa fueron excluidos, de forma que solo podemos valorar si los pacientes que presentaron un aumento de neutrófilos de la mucosa nasal tras la CPAP, pese a no presentar clínica, cumplían peor, cosa que no sucedió. Tampoco hallamos relación entre el cumplimiento y la sequedad nasal, como Kreivi et al.⁴⁷.

Deben de existir una serie de fenómenos asociados de buena o mala adaptación o de percepción de la misma, que justificarían los hallazgos obtenidos, así como otros fenómenos que van desde aspectos psicológicos y sociales hasta de creencias y expectativas personales que dificultan la tolerancia a la CPAP⁴⁸⁻⁵⁰.

Como limitaciones de este trabajo debemos mencionar, en primer lugar, que nuestra población de estudio es pequeña. A pesar de ello, hemos podido valorar, con una amplia metodología, distintas variables para diferentes propósitos y estudiarlas a diferentes niveles (clínico, anatómico, funcional, biológico y polisomnográfico), coincidiendo globalmente en los resultados obtenidos. Otra limitación del estudio es el momento en que hemos hecho la valoración postratamiento, a los 2 meses. Desde este punto de vista, variables como la clínica de rinitis quizás aparecerían más o menos marcadas con el tiempo, reflejando el aumento de neutrófilos hallado en la mucosa nasal o bien al contrario, debido a posteriores fenómenos de adaptación. Lo mismo sucede con la somnolencia diurna como factor pronóstico de mal cumplimiento del tratamiento con CPAP; se precisarían estudios con mayor número de pacientes o un mayor tiempo de uso de la CPAP para afianzar estos resultados.

Conclusiones

Como conclusión, puede decirse que globalmente el tratamiento con CPAP mejora una serie de parámetros clínicos pero provoca rinitis y sequedad nasal. Las diferentes variables otorrinolaringológicas analizadas no difieren mayormente entre los cumplidores y no cumplidores, y ninguna predice el grado de cumplimiento. La somnolencia inicial es el único factor predictivo de mal cumplimiento.

La importancia de este estudio es que por primera vez cuestiona la impresión generalizada de que fenómenos otorrinolaringológicos adversos secundarios a la CPAP son importantes en su cumplimiento. Son precisos estudios más amplios, aleatorizados y traslacionales, y que incluyan también a pacientes con patología nasal previa, para comprender mejor la relación entre la CPAP y la patología nasal en pacientes con SAHS en tratamiento con CPAP.

Financiación

Beca FISS PI07/0318.

Autoría

Francina Aguilar y Ariel Cisternass: diseño del estudio. Visitas, exploraciones otorrinolaringológicas y realización de citología nasal y test sacarina. Coordinación de pruebas complementarias en todos los pacientes, pre y post-CPAP. Recogida de datos y realización de base de datos. Análisis estadístico y redacción del manuscrito.

Antonio Manuel Ávila y Juan Berenguer: estudio y cálculo de los volúmenes nasosinuales pre y post-CPAP en todos los pacientes y lectura crítica del manuscrito.

Isabel Vilaseca: diseño del estudio. Seguimiento clínico, análisis estadístico y redacción del manuscrito.

Alejandro Iranzo: diagnóstico y seguimiento de los pacientes y lectura crítica del manuscrito.

Josep Maria Montserrat: diagnóstico y seguimiento de los pacientes y lectura crítica del manuscrito.

Marta Torres-López: estudio citológico y lectura crítica del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

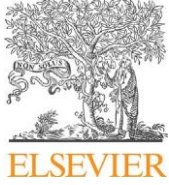
Agradecimientos

Los autores declaran su agradecimiento a Maite Carrión, Ainhoa Asensio y Carmen León, por su ayuda en la realización de este proyecto.

Bibliografía

- Young T, Finn P, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J. Sleep-disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow up of Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-8.
- Basner R. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2007;356:1751-8.
- Engleman HM, Wildt MR. Improving CPAP use by patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2003;7:81-99.
- Sin D, Mayers I, Man G, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: A population-based study. *Chest*. 2012;124:30-5.
- Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure: Patient compliance, perception of benefits and side effects. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:841-5.
- Kalam A, Kenyon GS, Seemungal TAR, Wedzicha A. Adverse effects of positive airway pressure in sleep apnea syndrome. *J Laryngol Otol*. 1999;113:888-92.
- Poulet C, Veale D, Arnol N, Lévy P, Pepin JL, Turell J. Psychological variables as predictors of adherence to treatment by continuous positive airway pressure. *Sleep Med*. 2009;10:993-9.
- Crawford MR, Espie CA, Barlett DJ, Grunstein RR. Integrating psychology and medicine in CPAP adherence — New concepts. *Sleep Med Rev*. 2014;18:123-39.
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: The challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:173-8.
- Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103:30-6.
- Izquierdo-Vicario Y, Ramos-Platon MJ, Conesa-Peraleja D, Lozano-Parra AB, Espinar-Sierra J. Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. *Sleep*. 1997;20:676-7.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67, 631-370.
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil M, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19:135-50.
- Stewart MG, Witsell DJ, Smith TL, Weaver EM, Yueti B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2004;130:157-63.
- Rasp G, Kramer MF, Ostertag P, Kastenbauer E. A new system for the classification of ethmoid polyps. Effect of combined local and systemic steroid therapy. *Laryngorhinootologie*. 2000;79:266-72.
- Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of a standardised version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:364-9.
- Fabra llopi JM. Rinomanometría anterior activa informatizada: criterios de normalidad y fiabilidad de la prueba. Tesis doctoral. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 1990.
- Andersen IB, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health*. 1974;29:290-3.
- Portmann M, Portmann C. Audiometría clínica. 3.^a ed. Barcelona: Toray-Masson; 1979.
- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:143-56.
- Grupo Español de Sueño. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 Suppl. 4:3-110.

23. Rechtschaffen A, Kales A, editores. A manual of standardized terminology and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California et Los Angeles; 1968.
24. Documento de Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) del Grupo Español del Sueño (GES). 2005.
25. Ryan S, Doherty LS, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of heated humidification and topical steroids on compliance nasal symptoms, and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome during nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:422-7.
26. Martínez B, Farré R, Montserrat JM, Torres M, Almendros I, Aguilar F, et al. Effects of heated humidification on nasal inflammation in a CPAP rat model. *Sleep Medicine*. 2010;11:413-6.
27. Lacedonia D, Salerno FG, Carpagnano GE, Sabato R, Depalo A, Foschino-Barbaro MP. Effects of CPAP-therapy on bronchial and nasal inflammation in patients affected of obstructive sleep apnea syndrome. *Rhinology*. 2011;49, 323-337.
28. Rasp G. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa. *Laryngorhinootologie*. 2002;81:491-8.
29. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:563-83.
30. Sarin S, Udem B, Shanice A, Toghias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:999-1014.
31. Almendros I, Acerbi I, Vilaseca I, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Continuous positive airway pressure (CPAP) induces early nasal inflammation. *Sleep*. 2008;31:127-31.
32. Gelardi M, Carbonara G, Maffezzoni E, Marvisi M, Quaranta N, Ferri R. Regular CPAP utilization reduces nasal inflammation assessed by nasal cytology in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2012;13: 859-63.
33. De Weerd S, Haentjens P, Van binst AM, Baron I, Clement P, Vicken W. Is there any relationship between nCPAP therapy and signs of sinus hyperpneumatization? *B-ENT*. 2010;6:171-5.
34. Skoczinski S, Ograbek-Król M, Tazbirek M, Semik-Orzech A, Pierzehalo W. Short-term CPAP treatment induces a mild increase in inflammatory cells in patients with sleep apnea syndrome. *Rhinology*. 2008;46:144-50.
35. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, Karatza M, Magkou C, Kopaka M, et al. Nasal inflammation in sleep apnea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J*. 2011;37:587-94.
36. Yu CC, Luo CM, Liu Yc Wu HP. The effects of heated humidifier in continuous positive airway pressure titration. *Sleep Breath*. 2013;17:133-8.
37. Bossi R, Piatti G, Roma E, Ambrosetti U. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy on morphology, function, and mucociliary clearance of nasal epithelium in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2004;114:1431-4.
38. Saka C, Vuralkan E, Firat IH, Alicura S, Hücümenoğlu S, Akin I, et al. The effects of CPAP treatment on nasal mucosa in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:2065-7.
39. Lin FY, Gurgel RK, Popelka GR, Capasso R. The effect of continuous positive airway pressure on middle ear pressure. *Laryngoscope*. 2012;122:688-90.
40. Tom JJ, Carlson ML, Driscoll CC, St Louis EK, Ramar K, Olson EJ, et al. Middle ear pressure during sleep and the effects of continuous positive airway pressure. *Am LK Otolaryngol*. 2015;36:173-7.
41. Sipri B, Sezen OS, Akbulut S, Coskuner T. The effect of continuous positive airway pressure on middle ear pressure. *Laryngoscope*. 2013;123:752-6.
42. Aksoy F, Yildirim YS, Obturan O, Veyseller B, Cuhadaruglu C. Eustachian tube function in patients receiving continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea syndrome. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:752-6.
43. Yung MW. The effect of nasal continuous positive airway pressure on normal ears and on ears with atelectasis. *Am J Otolaryngol*. 1999;20:568-72.
44. Wohlgemuth WK, Chirinos DA, Domingo S, Wallace DM. Attempters, asdherers, and non-adherers: latent profile analysis of CPAP use with correlates. *Sleep Med*. 2015;16:336-42.
45. Sanders MR, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiological and clinical implications. *Chest*. 1990;98:317-24.
46. Gulati A, Oscroft N, Chadwick R, Ali M, Smith I. The impact of changing people with sleep apnea using CPAP less than 4 h per night to a bi-level device. *Respir Med*. 2015;109:778-83.
47. Farhad F, Shadan FF, Jalowayski AA, Fahrenholz J, Kline LE, Dawson A. Nasal cytology: A marker of clinically silent inflammation in patients with sleep apnea and a predictor of non-compliance with nasal CPAP therapy. *J Clin Sleep Med*. 2005;1:266-70.
48. Kreivi HR, Virkkula P, Lehto J, Brander P. Frequency of upper airway symptoms before and during continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2010;80:488-94.
49. Olse S, Smith S, Oei T, Douglas J. Health belief model predicts adherence to CPAP before experience with CPAP. *Eur Respir*. 2008;32:710-7.
50. Crawford MR, Espie CA, Bartlett DJ, Grunstein RR. Integrating psychology and medicine in CPAP adherence new concepts? *Sleep Med Rev*. 2014;18: 123-39.
51. Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD007736, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007736.pub2>. Jan 8.



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

Brief Communication

Early effects of continuous positive airway pressure in a rodent model of allergic rhinitis

I. Vilaseca ^{a, b, c, *}, E. Lehrer-Coriat ^d, M. Torres ^b, F. Aguilar ^e, I. Almendros ^f, B.M. Martínez-Vidal ^g, R. Farré ^{b, d, h}, J.M. Montserrat ^{a, b, c, f, h}^a Sleep Disorders Unit Hospital Clínic, Barcelona, Spain^b Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Bunyola, Spain^c Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain^d Otolaryngology Department, Hospital Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Spain^e Otolaryngology Department, Hospital General de Granollers, Granollers, Spain^f Biophysics and Bioengineering Unit, Medicine Faculty, University of Barcelona, Barcelona, Spain^g Otolaryngology Department, Hospital del Sagrat Cor, Barcelona, Spain^h Institut d' Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

a r t i c l e i n f o

Article history:

Received 27 April 2016

Received in revised form

14 September 2016

Accepted 16 September 2016

Available online 5 November 2016

Keywords:

CPAP

Allergic rhinitis

CPAP-induced rhinitis

Nasal inflammation

a b s t r a c t

Background: Continuous positive airway pressure (CPAP) is the most commonly used treatment in obstructive sleep apnea. In a previous rat model study, we demonstrated that nasal CPAP induces early rhinitis expressed by nasal neutrophil extravasation. Here we hypothesized that nasal CPAP would worsen nasal inflammation on a previously inflamed mucosa. The objective of this study was to evaluate the early nasal CPAP effects of allergic rhinitis (AR) in a rodent model.

Methods: Twenty Sprague-Dawley rats were sensitized with intraperitoneal ovalbumin (OVA). Nasal inflammation was induced by the administration of intranasal OVA during consecutive days. The same procedure was performed in 20 control rats treated with saline solution. The allergic (AR) and non-allergic (NAR) rats were then randomized to nasal CPAP at 10 cm H₂O for five hours or to sham CPAP. The degree of nasal inflammation was assessed by evaluating the percentage of neutrophils, eosinophils, basophils, and lymphocytes in the nasal mucosa. An unpaired Mann–Whitney test was used to analyze differences between groups.

Results: The greatest inflammation was observed in the group of AR without CPAP (1.24% ± 0.94%), followed by NAR with CPAP (0.64% ± 0.30%), AR with CPAP (0.64% ± 0.40%), and NAR without CPAP (0.21% ± 0.29%).

Conclusions: Administration of nasal CPAP or allergy sensitization can produce, individually, neutrophil extravasation on the nasal mucosa of a rat model. The application of both stimuli is not responsible for increased inflammation. Therefore, this study suggests that rhinitis is not a major limitation for CPAP administration.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a prevalent disorder characterized by recurrent partial or total upper airway closure during sleep. The most widespread treatment for OSAS is the nocturnal application of continuous positive airway pressure

(CPAP) through the nose. However, only 50e80% of patients initially accept nasal CPAP, and sufficient long-term compliance varies between 17% and 71% [1].

Some of the reasons that patients experience CPAP intolerance are nasal secondary effects. The mechanism could be due to a compression stimulus during the application of CPAP. Positive pressure triggers a biological response in a variety of cells in the nose as well as in the airways [2e4] and may cause nasal symptoms. It has also been suggested that pre-existing nasal obstruction or previous symptoms of nasal inflammation could be exacerbated

* Corresponding author. Otorhinolaryngology Department, Hospital Clínic, C/Villarroel, 170, 08036, Barcelona, Spain.

E-mail address: ivila@clinic.ub.es (I. Vilaseca).

by CPAP and therefore increase symptoms and contribute to poor patient compliance [5].

In a previous study, we demonstrated that nasal CPAP induces early local inflammation resulting in neutrophil extravasation in the nasal mucosa of healthy rats [6]. However, the impact of nasal CPAP on a previously inflamed mucosa has not yet been fully assessed. Our hypothesis was the following: When a previous nasal inflammation exists, a second source of injury (ie, CPAP) would worsen the nasal inflammation.

Therefore, the aim of our study was to evaluate early CPAP effects in a rat model of allergic rhinitis (AR).

2. Methods

The study was approved by the Ethics Committee for Animal Experimentation of the University of Barcelona. Twenty Sprague-Dawley rats were sensitized with intraperitoneal ovalbumin (OVA). Nasal inflammation was induced by the administration of OVA intranasal drops during 24 consecutive days (Fig. 1). The same procedure was performed in 20 control rats treated with saline solution. The allergic (AR) and non-allergic (NAR) rats were then anesthetized (urethane, 1 g/kg) and randomized to 5 h of nasal CPAP (10 cm H₂O pressure) or sham-CPAP [6]. Subsequently, a nasal scraping sample was obtained from the nostril. Two counts of each sample were performed in a blinded manner by two different evaluators. Counted cells were classified to compute the percentage of neutrophils over 1000 epithelial cells. The degree of nasal inflammation was assessed by directly evaluating the percentage of neutrophils, eosinophils, basophils, and lymphocytes in the nasal mucosa of the animals.

An unpaired Mann-Whitney test was used to analyze differences between groups. A *p* value < 0.05 was considered to be statistically significant.

3. Results

Nasal cytology showed that the cells most commonly detected in the nasal mucosa were neutrophils, which define a condition of minimal inflammation. The highest neutrophil extravasation rate

was observed in the group with allergic rhinitis without CPAP (AR/Sham-CPAP), followed by non-allergic rhinitis with CPAP (NAR/CPAP), allergic rhinitis with CPAP (AR/CPAP), and non-allergic rhinitis without CPAP (NAR/Sham-CPAP) (Fig. 2). There were significant differences between AR/Sham-CPAP and NAR/Sham-CPAP (1.24 ± 0.94 vs 0.21 ± 0.29 ; *p* 0.006), AR/CPAP and NAR/Sham CPAP (0.64 ± 0.40 vs 0.21 ± 0.29 ; *p* ¼ 0.019), and NAR/Sham CPAP and NAR/CPAP (0.21 ± 0.29 vs 0.64 ± 0.30 ; *p* ¼ 0.007).

No significant differences in the percentage of eosinophils, basophils, or lymphocytes were observed between groups after the CPAP treatment, suggesting that the allergic rhinitis created in our model was mild.

4. Discussion

The results obtained in the present study confirmed our previous findings that the application of CPAP in the nasal mucosa in a rat model induces neutrophil extravasation [6,7]. Moreover, the induction of rhinitis by means of intraperitoneal nasal sensitization to OVA was also responsible for a significant increase in neutrophil

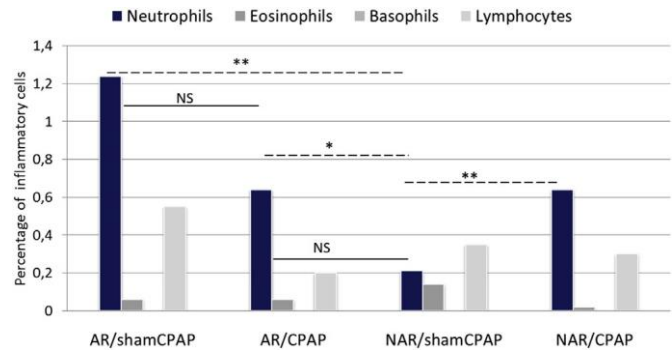


Fig. 2. Percentage of different types of inflammatory cells in nasal cytology. Neutrophil comparisons between groups. AR, allergic rhinitis; CPAP, continuous positive airway pressure; NAR, non-allergic rhinitis; NS, not statistically significant. **p* < 0.05; ***p* < 0.01.

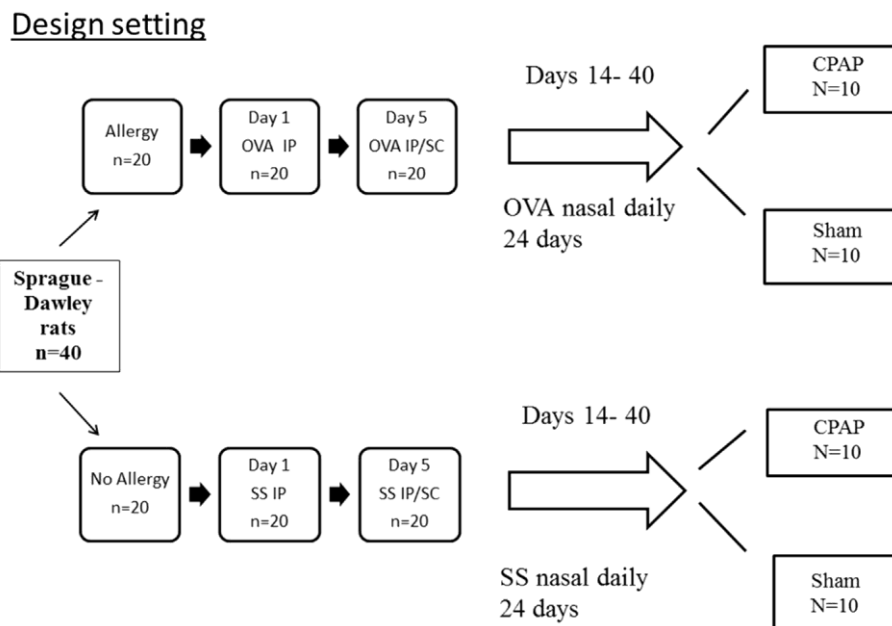


Fig. 1. Experimental setting. IP, intraperitoneal; OVA, ovalbumin; SC, subcutaneous; SS, saline solution.

extravasation in the nasal mucosa of the animals, whereas no significant eosinophil, basophil, or lymphocyte-related inflammation could be found. Contrary to initial expectations, the sequential application of two stimuli (ie, AR and CPAP) did not exacerbate nasal inflammation.

In a previous study, we demonstrated that the grade of nasal inflammation was dependent on the level of CPAP pressure [7]. In the present study, 10 cm H₂O was applied to the CPAP rat model. Although this value may seem high and difficult to tolerate by some patients, it mainly represents the mean pressure administered in our clinical practice [8e10].

Nasal cytology can be used to assess the consequence of IgE-mediated inflammation in the target organ of AR. Variations in the cellularity of nasal cytology are correlated with peaks of exposure to allergens, which are accompanied by increased symptoms. In our samples, a low number of eosinophils were found in the nasal cytology, suggesting that the IgE-mediated inflammation at the moment of CPAP application was mild [11]. Although it could be seen as a limitation, this is the most common clinical situation and is characteristic of a wide number of allergic patients. In fact, most allergic patients clinically present with mild inflammation with seasonal peaks, and most of them are prescribed antiallergenic drugs only for short periods of time.

In a previous study, Shadan et al. [12] could not identify the presence of pretreatment nasal symptoms as responsible for reduced compliance with CPAP, whereas the presence of subclinical inflammation before CPAP did. The authors found a greater increase in the neutrophil count after treatment in the compliant group compared to the non-compliant one, suggesting that CPAP exposure is directly responsible for nasal inflammation. In contrast, other authors have associated the presence of nasal symptoms with CPAP intolerance [13,14]. This disagreement may be caused by confounding factors, and therefore animal models may help to clarify this problem. In our second hit model study, the addition of a second source of inflammation in a sequential way was not responsible for an additional increased inflammation measured by nasal cytology. This finding, which has been suggested previously [15], agrees with clinical reports showing no differences in CPAP compliance between non-allergic and allergic patients [12].

The process of AR includes a wide spectrum of interleukin (IL) release, including those with inhibitory actions [16]. IL-10, for instance, is recognized for its ability to inhibit activation and effector function of T cells, monocytes, and macrophages. The principal function of IL-10 is to limit and ultimately to terminate inflammatory responses. A previous study in mice has shown that IL-10 is also produced by mast cells, counteracting the inflammatory effect that these cells have at the site of an allergic reaction [17]. From this point of view, the pre-existing allergic rhinitis in our rat model could protect in certain way against the effect of a second inflammatory hit by means of that inhibitory system.

One limitation of this study is the absence of information about inflammatory mediators, which could have provided more information about the mechanisms of nasal inflammation after CPAP. Another limitation is the acute evaluation of the CPAP effect. The study consisted of a chronic model of AR that was exposed to a second acute nasal stimulus, which represents the initial phase of adaptation to CPAP treatment. Therefore, the possibility of progressive adjustment was not evaluated. To our knowledge, a chronic model of rodent nasal CPAP has not previously been described. Such a model would be of great interest in evaluating CPAP side effects after a few days or weeks of nasal treatment. The

evaluation of nasal inflammation at different levels of CPAP pressure would also be of great interest for future research.

In conclusion, both the acute administration of nasal CPAP and allergic sensitization were found to be individually responsible for neutrophil extravasation in the nasal mucosa of rats. Application of a second challenge (nasal CPAP on a previously allergic mucosa) is not responsible for a significant increase in inflammation. The finding that the response to these two challenges is not synergistic, suggests that rhinitis is not a major limitation of CPAP administration in cases of mild inflammation.

Funding

This work was supported in part by FIS PI07/0318, co-financed by FEDER and CIBERES.

Conflict of interest

The authors have indicated no financial conflicts of interest.

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.09.016>.

References

- [1] Catcheside PG. Predictors of continuous positive airway pressure adherence. *F1000 Med Rep* 2010;2:70.
- [2] Lim LH, Wagner EM. Airway distension promotes leukocyte recruitment in rat tracheal circulation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1068e74.
- [3] Skoczinski S, Ograbek-Król M, Tazbirek M, et al. Short-term CPAP treatment induces a mild increase in inflammatory cells in patients with sleep apnea syndrome. *Rhinology* 2008;46:144e50.
- [4] Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol* 2006;68:563e83.
- [5] Saka C, Vuralkan E, Firat IH, et al. The effects of CPAP treatment on nasal mucosa in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:2065e7.
- [6] Almendros I, Acerbi I, Vilaseca I, et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) induces early nasal inflammation. *Sleep* 2008;31:127e31.
- [7] Martínez B, Farré R, Montserrat JM, et al. Effects of heated humidification on nasal inflammation in a rat model. *Sleep Med* 2010;11:413e6.
- [8] Campos-Rodríguez F, Queipo-Corona C, Carmona-Bernal C, et al. Continuous positive airway pressure improves quality of life in women with OSA: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 May 15 [Epub ahead of print].
- [9] Isetta V, Negrin MA, Monasterio C, et al. A Bayesian cost-effectiveness analysis of telemedicine-based strategy for the management of sleep apnea: a multicenter randomized controlled trial. *Thorax* 2015;70:1054e61.
- [10] Aguilar F, Cisternas A, Montserrat JM, et al. Effect of nasal continuous positive pressure on the nostrils of patients with sleep apnea syndrome and no previous nasal pathology. predictive factors for compliance. *Arch Bronconeumol* 2016;52:519e26.
- [11] Gelardi M, Incorvaia C, Passalacqua G, et al. The classification of allergic rhinitis and its cytological correlate. *Allergy* 2011;66:1615e25.
- [12] Shadan FF, Jalowayski AA, Fahrenholz J, et al. Nasal cytology: a marker of clinically silent inflammation in patients with obstructive sleep apnea and a predictor of noncompliance with nasal CPAP therapy. *J Clin Sleep Med* 2005;1:266e70.
- [13] Meurice JC, Dore P, Paquereau J, et al. Predictive factors of long term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1994;105:429e33.
- [14] Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:173e8.
- [15] Gelardi M, Carbonara G, Maffezzoni E, et al. Regular CPAP utilization reduces nasal inflammation assessed by nasal cytology in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2012;13:859e63.
- [16] Pawankar R, Hayashi M, Yamanishi S, et al. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:41e8.
- [17] Grimaldeston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, et al. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol* 2007;8:1095e104.

Effects of CPAP in patients with obstructive apnoea: is the presence of allergic rhinitis relevant?

A. Cisternas¹ & F. Aguilar² & J. M. Montserrat^{3,4,5,6} & M. Àvila⁷ & M. Torres³ & A. Iranzo^{3,5,6} & J. Berenguer⁸ & I. Vilaseca^{3,4,5}

Received: 15 December 2016 / Revised: 3 May 2017 / Accepted: 5 May 2017
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract

Purpose The aim of the study is to compare the effects of continuous positive airway pressure (CPAP) on the nasal cavities of patients with obstructive sleep apnoea (OSA) and with or without allergic rhinitis (AR/nonAR).

Methods This paper is a prospective, longitudinal study. Thirty-four consecutive CPAP treatment-adherent patients with OSA (17 AR and 17 nonAR) were evaluated before and 2 months after treatment, by means of clinical (otorhinolaryngological symptoms, daytime sleepiness, overall and rhinoconjunctivitis-specific quality of life), anatomical (otorhinolaryngological examination), functional (auditory function, tubal function, nasal airflow, and mucociliary clearance),

and biological variables (nasal cytology). No humidifier or anti-allergy medicines were used during treatment.

Results Before treatment, patients with AR presented a higher score, compared to nonAR in rhinitis symptoms (4.82 ± 2.53 vs. 0.93 ± 1.02 , $p = 0.000$), otologic symptoms (2.06 ± 1.95 vs. 0.44 ± 0.72 , $p = 0.004$), cutaneous/ocular symptoms (2.12 ± 2.17 vs. 0.65 ± 1.17 , $p = 0.052$), immunoglobulin E (181.82 ± 126.09 vs. 66.13 ± 97.97 , $p = 0.004$), and nasal neutrophils (14.42 ± 31.94 vs. 0.16 ± 0.39 , $p = 0.031$). After treatment, nonAR and AR groups improved in daytime sleepiness (11.53 ± 4.60 vs. 7.53 ± 2.87 , $p = 0.000$ and 13.76 ± 4.93 vs. 7.53 ± 4.41 , $p = 0.001$) respectively and increased nasal neutrophil (0.16 ± 0.39 vs. 5.78 ± 9.43 , $p = 0.001$ and 14.42 ± 31.94 vs. 79.47 ± 202.08 , $p = 0.035$). The symptoms and quality of life improved in patients with AR. NonAR patients, significantly increase nasal dryness (1.65 ± 1.27 vs. 0.00 , $p = 0.002$) and mucociliary clearance times (38.59 ± 24.90 vs. 26.82 ± 23.18 , $p = 0.016$).

Conclusions CPAP produces inflammation with increased nasal neutrophil levels in AR and nonAR patients. Nevertheless, patients with AR observed an improvement in nasal symptoms and quality of life, whereas in patients without AR, a relevant worsening of nasal dryness and mucociliary transport was observed.

A. Cisternas and F. Aguilar featured above contributed equally to the development of this work.

* F. Aguilar
francinaaguilar@hotmail.com; faguilar@fhag.es

¹ Unidad de Medicina del Sueño, Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile, Chile

² Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General de Granollers, Av/ Francesc Ribas s/n, 08402 Granollers, Spain

³ Unidad Multidisciplinar de Trastornos del Sueño, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

⁴ Ciber Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Bunyola, Spain

⁵ Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁶ Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁷ Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

⁸ Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

Keywords Sleep apnoea syndrome · Continuous positive airway pressure · Allergic rhinitis · Nasal inflammation · Mucociliary clearance

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is a prevalent disorder characterized by recurrent partial or total upper airway

closure during sleep. The treatment of choice for the majority of patients with OSA is continuous positive airway pressure (CPAP) [1]. Reported long-term compliance with CPAP is limited and varies between 17 to 71% [2].

It has been suggested that the presence of rhinitis after CPAP, specially in those patients with pre-existing nasal obstruction or previous symptoms of rhinitis, could contribute to increase poor patient compliance [3]. However, it is also true that for many patients this does not necessarily imply poor adaptation to the treatment [3, 4].

Allergic rhinitis (AR) constitutes a state of chronic rhinosinusitis with a prevalence rate up to 25% in European countries [5]. Nasal inflammation has been related to the presence of OSA and to CPAP compliance [6]. Therefore, it make sense to consider that if in OSA patients on CPAP treatment the existence of a baseline inflammation due of a allergic rhinitis (AR) could increase or exacerbate the inflammatory effect of CPAP and lead to greater CPAP intolerance.

In a previous study, we analysed the impact of CPAP administration to a rodent model of allergic rhinitis, and we found that two inflammatory stimuli applied in a sequential way were not synergistic [7]. It seems to us of paramount importance to evaluate also this topic in a clinical setting, because nasal problems are considered a major problem in OSA patients (with or without AR) and these problems directly affect the management of OSA under treatment of CPAP.

The aim of our study was to evaluate the changes observed in the nasal cavities of OSA patients with or without AR after 2 months of CPAP treatment. To do so, we studied clinical, anatomical, functional, and biological variables before and after treatment.

Materials and methods

Design

Consecutive patients diagnosed with OSA using polysomnography according to criteria established by the Spanish Society for Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) [6, 8] and with indication of CPAP were asked to participate in the study. All patients were assessed before and 2 months after treatment using clinical, anatomical, functional, and biological variables. Only patients who showed a good CPAP adherence and compliance were included in the study (≥ 4 h/night recorded by the counter) [6]. No humidifier was used during treatment. Both clinical examination and complementary tests were performed by the same person for each variable being analysed, and each variable was blinded to the others.

Inclusion and exclusion criteria

Patients with OSA over 18 years old, with apnoea-hypopnoea index (AHI) > 10 , with no prior OSA treatment, and requiring CPAP therapy were considered. All patients taking steroids, antihistamines, or rhinitis-inducing medicines [9], as well as patients with a nasal pathology other than AR and those with central apnoeas, were excluded from the study. Any active treatment administered to patients with AR was withdrawn 15 days before starting the study.

Patients were divided into two groups

AR group Seventeen consecutive patients with clinical signs compatible with AR and positive skin allergy tests for immediate hypersensitivity reactions (skin prick test, \wedge PT [10]) participated in the study. The PT evaluated the skin's reaction to 20 pneumoallergens plus 2 controls; results were considered positive when the diameter of induration was ≥ 3 mm.

Non-AR group Seventeen consecutive patients with no clinical signs of allergy and with negative PT results participated in the study. They were taken from a group of historical patients who had previously been assessed for the effect of CPAP in the nasal cavities using the same protocol as that of the present study [9].

Clinical variables

Daytime sleepiness was quantified using the Epworth Sleepiness Scale [11] and considered excessive for scores above 11. *Overall quality of life* was assessed through SF-12 questionnaire [12] and *rhinosinusitis-specific quality of life* through the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) [13].

Clinical symptoms in the otorhinolaryngological area were studied as follows: *nasal obstruction* was rated according to the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale (NOSE [14]) allocating scores from 0 to 4, where 0 = not a problem, 1 = very mild problem, 2 = moderate problem, 3 = fairly bad problem, and 4 = severe problem. Each *rhinitis* symptom (nasal discharge, nasal itching, and sneezing) was classified according to Rasp's grading system [15, 16]: 0 = asymptomatic, 1 = mild symptoms, 2 = moderate symptoms, and 3 = severe symptoms. *Nasopharyngeal dryness*, *otologic symptoms* (hearing loss and tinnitus), and *cutaneous/ocular symptoms* (skin irritation in the area in contact with the mask and ocular irritation caused by air leaking from the mask) were assessed individually, in a manner akin to the Rasp scale, with a score from 0 to 3 (0 = asymptomatic, 1 = mild symptoms, 2 = moderate symptoms, 3 = severe symptoms). The final scores for both otologic and cutaneous/ocular variables were the sums of the scores obtained for each of their two symptoms.

Anatomical variables

A complete endoscopic examination of the upper respiratory tract was conducted to rule out any organic pathologies. The *otoscopy* and *rhinoscopy* were classified as either normal or altered. *Body mass index* was used to assess the presence of overweight or obesity.

Functional variables

Nasal airflow (cm^3/s) was measured in each nasal cavity using active anterior rhinomanometry (Rinospir Pro rhinomanometer, SIBEL S.A., Spain), with the patient seated, at a pressure of 150 Pa. A total (left+right) airflow of at least $630 \text{ cm}^3/\text{s}$ in women and $700 \text{ cm}^3/\text{s}$ in men was considered normal [17].

Mucociliary clearance was measured by means of the saccharine test [18]. We recorded the time taken for each subject to notice a sweet taste after placing a saccharin particle on the inferior nasal turbinate; times of over 60 min were considered abnormal.

Tubal function [19] was assessed through tympanometry (GSI-TympStar Promiddle-ear analyser, Grason-Stadler), taking a distensibility of between +50 and -100 mm of water as normal. Auditory function [19] was evaluated via liminar tonal audiometry (GSI-61 audiometer, Grason-Stadler) at frequencies of 250 to 8000 Hz. Audio stimuli perceived at less than 25 dB and at conversational frequencies were considered as normal hearing.

Biological variables

Total immunoglobulin E (IgE) in blood (normal $\leq 100 \text{ U/ml}$ or 240 mg/l) and, considering that all patients had a normal white blood cell count, the *eosinophil count* (normal $< 5\%$, while in allergic patients, it does not usually exceed 15–20%) were quantified.

Nasal inflammation was evaluated using a Rhino-Probe® scraper curette to collect a nasal cytology sample, without anaesthetic, from the mucosa of the inferior turbinate. The number of eosinophils and neutrophils was calculated around a base of 500 epithelial cells (eosinophils and neutrophils are absent from healthy, pathology-free individuals, while their levels may be significant in allergic individuals exposed to an allergen).

Statistical methodology

Quantitative variables were expressed as the mean \pm standard deviation (SD) or as a percentage, as appropriate. The Wilcoxon, chi-squared, and Fisher's tests were used to analyse the variables before and after CPAP therapy. The Mann-

Whitney *U* test was applied to compare the differences between patients with and without AR.

A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The original sample comprised 47 patients. Thirteen patients were excluded because of low CPAP adherence (Table 1). The final sample comprised 34 patients, 17 with AR and 17 without AR. There was no evidence of significant differences between the two groups, neither in terms of the mean CPAP pressure (8.88 ± 1.69 vs. 9.47 ± 1.28 ; $p = 0.361$) nor the hours/night of CPAP use (5.91 ± 1.37 vs. 6.05 ± 1.28 ; $p = 0.809$).

The values of the different variables measured before CPAP therapy are shown in Table 2. Compared with nonAR patients, subjects who had AR were younger (49.24 ± 12.63 vs. 58.00 ± 9.23 , $p = 0.034$) and manifested more clinical signs of rhinitis (4.82 ± 2.53 vs. 0.93 ± 1.02 , $p = 0.000$) and more otologic (2.06 ± 1.95 vs. 0.44 ± 0.72 , $p = 0.004$) and cutaneous/ocular symptoms (2.12 ± 2.17 vs. 0.65 ± 1.27 , $p = 0.052$). They also presented an increase in IgE (181.82 ± 126.09 vs. 66.13 ± 97.97 , $p = 0.004$) and neutrophil levels in nasal mucosa (14.42 ± 31.94 vs. 0.16 ± 0.39 , $p = 0.031$), which suggests a greater degree of baseline inflammation.

With respect to differential post-treatment factors, patients in the AR group showed a significant improvement in nasal obstruction (2.29 ± 1.10 vs. 1.47 ± 1.06 , $p = 0.004$), rhinitis symptoms (4.82 ± 2.53 vs. 2.76 ± 2.16 , $p = 0.001$), otologic symptoms (2.06 ± 1.95 vs. 0.88 ± 1.72 , $p = 0.014$), and cutaneous/ocular symptoms (2.12 ± 2.17 vs. 1.24 ± 1.64 , $p = 0.017$), see Table 3. The AR group also experienced improvements in RQLQ disease-specific quality of life (2.66 ± 1.64 vs. 1.39 ± 1.42 , $p = 0.004$) and five out of eight overall quality of life parameters from the SF-12 questionnaire. The nonAR group presented nasal dryness (0 vs. 1.65 ± 1.27 , $p = 0.002$), longer mucociliary clearance times (26.82 ± 23.18 vs. 38.59 ± 24.90 , $p = 0.016$), and an improvement in one out of eight SF-12 overall quality of life parameters (Table 4).

When evaluating clinically each group separately, before and after CPAP treatment, significant improvements were

Table 1 Anthropometric description of patients excluded because of low CPAP compliance ($n = 13$)

Sex (M/F)	13/0
Age (years)	52.85 ± 11.44 (32–73)
BMI (kg/m^2)	30.49 ± 3.82
AHI	38.46 ± 22.21
AR/NonAR	4/9
Epworth Scale	16.23 ± 4.62

AR allergic rhinitis, nonAR without allergic rhinitis

Table 2 Anthropometric, clinical, anatomical, functional, and biological variables in patients with and without AR before CPAP administration

Variable		NonAR group (n = 17) (mean ± SD)	AR group (n = 17) (mean ± SD)	p
	Sex (M/F)	13/4	15/2	0.656
	Age (years)	58.00 ± 9.23	49.24 ± 12.63	0.034
	BMI (kg/m ²)	29.69 ± 3.52	32.21 ± 6.94	0.264
	AHI	46.94 ± 23.58	53.12 ± 21.88	0.502
Clinical	Obstruction	1.59 ± 1.37	2.29 ± 1.10	0.099
	Rhinitis	0.93 ± 1.02	4.82 ± 2.53	0.000
	Otologic	0.44 ± 0.72	2.06 ± 1.95	0.004
	Cutaneous/ocular	0.65 ± 1.27	2.12 ± 2.17	0.052
	Nasal dryness	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1
	Epworth Scale	11.53 ± 4.60	13.76 ± 4.93	0.233
Anatomical	Otосcopy (normal/altereԁ)	16/1	17/0	1
	Rhinосcopy (normal/altereԁ)	14/3	14/3	1
Functional	Rhinomanometry (cm ³ /s)	809.53 ± 315.45	751.63 ± 221.00	0.722
	Saccharine test (min)	26.82 ± 23.18	19.64 ± 20.43	0.113
	Audiometry (normal/altereԁ)	14/3	14/3	1
	Impedancemetry (normal/altereԁ)	16/1	14/3	1
Biological	Immunoglobulin E (U/ml)	66.13 ± 97.97	181.82 ± 126.09	0.004
	Eosinophilia (%)	2.94 ± 1.43	2.86 ± 1.68	0.755
	Nasal cytology (%)			
	Neutrophils	0.16 ± 0.39	14.42 ± 31.94	0.031
	Eosinophils	0.02 ± 0.06	0.05 ± 0.18	0.895

M/F male/female, BMI body mass index, AHI apnoea-hypopnoea index

observed in both groups regarding daytime sleepiness and there was an increase in nasal neutrophil levels, which was percentually greater in the non AR group (Tables 3 and 4).

Discussion

The results of the present study show that CPAP treatment induces some specific changes (physiological and biological changes) in the nasal mucosa of patients with OSA, and that these changes are different in the AR group in comparison with nonAR group.

After CPAP treatment, patients without AR presented increased nasal neutrophil levels, which confirm the presence of an inflammatory reaction in the nasal cavities. This cellular inflammation, which could lead to an increase or the onset of nasal symptoms, is not, however, accompanied by any clinical or rhinomanometry changes in nasal permeability. These findings concur with those published by Skocyznski et al. [20] who also observed an increase in nasal cellularity without detecting any changes in results from nasal airflow and

pressure studies. All the above, collectively, suggests that CPAP produces a subclinical nasal inflammation.

Patients with AR reported a clear clinical improvement following CPAP therapy in terms of nasal, otologic, and cutaneous/ocular symptoms, yet they presented cytological evidence of increased nasal inflammation. Nor was this symptomatological improvement reflected in rhinomanometry parameters. Our findings differ from those of Gelardi et al. [21], whose nasal cytology results revealed an improvement in neutrophilic infiltrate following CPAP treatment. It should be noted, however, that all the patients in their work were administered CPAP with humidifier. In our centre, we initially administer CPAP without a humidifier, only using one in cases of chronic dryness after continued treatment. None of the patients in the present study were prescribed a humidifier during the period evaluated.

We do not know the physiopathological reasons behind the clinical improvement observed in the AR group whose nasal neutrophil levels contrastingly increased. Allergic rhinitis in itself involves nasal inflammation, which produces an infiltrate containing several types of cell. These cells play a part in chemotaxis, cell attraction, and transendothelial migration.

Table 3 Clinical, anatomical, functional, and biological variables; overall quality of life (SF-12); and rhinoconjunctivitis quality of life (RQLQ) in patients with AR before and after CPAP administration

Variable	Pre-CPAP <i>n</i> = 17 (mean ± SD)	Post-CPAP <i>n</i> = 17 (mean ± SD)	<i>p</i>	
Clinical	Obstruction	2.29 ± 1.10	1.47 ± 1.06	0.004
	Rhinitis	4.82 ± 2.53	2.76 ± 2.16	0.001
	Otologic	2.06 ± 1.95	0.88 ± 1.72	0.014
	Cutaneous/ocular	2.12 ± 2.17	1.24 ± 1.64	0.017
	Nasal dryness	0.00 ± 0.00	0.29 ± 0.58	0.059
	Epworth Scale	13.76 ± 4.93	7.53 ± 4.41	0.001
Anatomical	Otoscopy (normal/altere)	17/0	17/0	1
	Rhinocopy (normal/altere)	14/3	14/3	1
Functional	Rhinomanometry (cm ³ /s)	751.63 ± 221.00	771.18 ± 236.84	0.796
	Saccharine test (min)	19.64 ± 20.43	18.71 ± 18.99	0.778
	Audiometry (normal/altere)	14/3	17/0	1
	Impedancemetry (normal/altere)	14/3	16/1	1
Biological	Immunoglobulin E (U/ml)	181.82 ± 126.09	176.50 ± 163.28	0.092
	Eosinophilia (%)	2.86 ± 1.68	3.34 ± 1.98	0.091
	Nasal cytology (%) Neutrophils	14.42 ± 31.94	79.47 ± 202.08	0.035
	Eosinophils	0.05 ± 0.18	0.06 ± 0.23	0.317
SF-12	GH	33.43 ± 27.18	43.12 ± 25.02	0.066
	PF	73.43 ± 28.09	84.37 ± 27.19	0.035
	RP	67.96 ± 27.37	84.37 ± 23.49	0.013
	RE	69.53 ± 31.61	75.00 ± 30.27	0.226
	BP	73.43 ± 32.23	87.50 ± 27.38	0.024
	MH	60.15 ± 29.65	69.53 ± 26.20	0.095
	VT	42.18 ± 23.66	62.50 ± 24.15	0.025
	SF	60.93 ± 32.87	73.43 ± 37.04	0.046
RQLQ	2.66 ± 1.64	1.39 ± 1.42	0.004	

GH general health, PF physical functioning, RP role physical, RE role emotional, BP bodily pain, MH mental health, VT vitality, SF social functioning, RQLQ rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire

The release of interleukins has also been reported some with inhibitory functions [22]. Perhaps the presence of inhibitory interleukins could protect against the effects of a second source of irritation, i.e., the actual CPAP therapy. However, given the allergic process is heterogeneous and specific to each individual, a previously pathological nasal mucosa may develop compensatory mechanisms or tolerance phenomena that can partially resist a second inflammatory stimulus. Or perhaps, when nasal neutrophil levels increase, this cytological inflammation blocks the normal allergic response, thus improving nasal symptoms.

Studies on the effects of CPAP on the nasal cavities have been published with mixed results. They included murine and human models, but the majority did not differentiate between

allergic and non-allergic patients [23, 24]. Most studies observed nasal neutrophilic inflammation and increased airway hyperreactivity in SAHS patients treated with CPAP, but not all of the studies detected an exacerbation of nasal symptoms. Our findings support the existing literature data: CPAP treatment leads to neutrophil-mediated nasal inflammation which does not necessarily have any clinical consequences. A previous study at our centre using a rodent model of allergic rhinitis demonstrated that nasal CPAP and the allergy were both individually responsible for nasal inflammation, while sequential application of each stimulus did not imply a significant increase in nasal inflammation [7].

In our work, we also observed longer mucociliary clearance times following the use of CPAP in patients without AR.

Table 4 Clinical, anatomical, functional, and biological variables; overall quality of life (SF-12); and rhinoconjunctivitis quality of life (RQLQ) in patients without AR before and after CPAP administration

Variable	Pre-CPAP <i>n</i> = 17 (mean ± SD)	Post-CPAP <i>n</i> = 17 (mean ± SD)	<i>p</i>	
Clinical	Obstruction	1.59 ± 1.37	1.41 ± 1.37	0.582
	Rhinitis	0.93 ± 1.02	1.53 ± 1.88	0.226
	Otologic	0.44 ± 0.72	0.31 ± 0.70	0.157
	Cutaneous/ocular	0.65 ± 1.27	0.65 ± 1.22	1.000
	Nasal dryness	0.00 ± 0.00	1.65 ± 1.27	0.002
	Epworth Scale	11.53 ± 4.60	7.53 ± 2.87	0.000
Anatomical	Otoscopy (normal/altered)	16/1	16/1	1
	Rhinoscopy (normal/altered)	14/3	14/3	1
Functional	Rhinomanometry (cm ³ /s)	809.53 ± 315.45	841.06 ± 243.08	0.955
	Saccharine test (min)	26.82 ± 23.18	38.59 ± 24.90	0.016
	Audiometry (normal/altered)	14/3	17/0	1
	Impedancemetry (normal/altered)	16/1	16/1	1
Biological	Immunoglobulin E (U/ml)	66.13 ± 97.97	48.25 ± 41.68	0.130
	Eosinophilia (%)	2.94 ± 1.43	3.59 ± 2.21	0.118
	Nasal cytology (%) Neutrophils	0.10 ± 0.59	5.78 ± 9.43	0.001
SF-12	Eosinophils	0.02 ± 0.06	0.02 ± 0.07	0.892
	GH	52.64 ± 24.31	52.05 ± 24.56	0.914
	PF	72.05 ± 27.78	73.52 ± 24.15	0.887
	RP	70.58 ± 24.18	81.61 ± 21.24	0.022
	RE	72.05 ± 24.41	79.41 ± 19.23	0.270
	BP	79.41 ± 20.22	86.76 ± 15.60	0.132
	MH	65.44 ± 21.43	69.11 ± 20.30	0.669
	VT	44.11 ± 25.81	48.52 ± 25.72	0.490
SF	80.82 ± 28.68	88.23 ± 21.86	0.265	
RQLQ	1.44 ± 1.21	1.09 ± 0.90	0.470	

GH general health, PF physical functioning, RP role physical, RE role emotional; BP bodily pain, MH mental health, VT vitality, SF social functioning, RQLQ rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire

These findings have previously been described by some other authors [25], whereas other studies reached contrasting conclusions [26]. Curiously, we did not observe this trend in patients with AR. It is reasonable to consider that the inflammatory process produced by CPAP would interfere with efficient functioning of the cilia in the previously healthy nasal mucosa of patients without AR, whereas in patients with pre-existing rhinitis, the presence of compensatory mechanisms, or even the actual increase in nasal discharge, could protect the nasal mucosa from the effects of the cold, dry air produced during CPAP therapy.

Another point of great clinical interest is the increased sensation of nasal dryness following CPAP use in the nonAR group compared to the AR group. We are unaware of any

previous studies that have evaluated this difference between patients with and without pre-treatment rhinitis. It is known that the airflow generated by CPAP can cause mucosal dryness in a significant number of patients, particularly if there are any leaks in the system that generate turbulence. In our study, this phenomenon was relevant in patients without AR but not in those with AR. Among other symptoms, allergic rhinitis typically courses with nasal hydropnea and mucus in the nasal cavities, both of which seem to improve after the application of CPAP. A certain degree of dryness produced by the airflow could therefore improve the symptoms of hypersecretion, thus avoiding mucosal dryness, one of the most recurrent complaints in this patient subgroup, which in itself could explain the improvement in rhinitis symptoms observed

in patients with AR. This point is of particular clinical interest because in some countries, it has become standard treatment to prescribe a humidifier with CPAP therapy. According to the literature, the systematic necessity for and use of a humidifier remains controversial, because in many cases, it may in fact increase treatment costs without improving treatment tolerance and/or adherence.

We therefore observed that the differences in nasal symptoms between both groups tended to decrease after CPAP treatment due to an improvement in nasal, oral, and cutaneous/ocular symptoms in the AR group. Furthermore, patients with AR seem to be better protected against the potential adverse effects derived from CPAP, such as slower mucociliary clearance and the appearance of nasal dryness. The lack of any increases in nasal eosinophil, blood eosinophil, and blood IgE level post-CPAP administration suggests that CPAP may cause generalized, nonspecific inflammation.

To our knowledge, this is one of the first studies that analyse the effect of CPAP on patients with AR and may represent an initial data that need to be assessed in patients with different compliance patterns in order to obtain a better understanding of all the process.

We should mention that one of the limitations of our study was the low number of patients. Nevertheless, it should be taken into account that allergic rhinitis affects 10–25% of the general population and therefore we had to assess over 100 patients at our hospital's sleep unit to incorporate 17 consecutive patients with AR who had successfully completed CPAP therapy in order to compare them with a similar number of CPAP treatment adherent patients without AR. On the other hand, the patients were exhaustively assessed using clinical, functional, and biological variables, as well as overall and rhinoconjunctivitis-specific quality of life questionnaires.

Another limitation of the present work could be intrinsically related to the specific characteristics of AR. Some patients, probably due to an exacerbation of the allergic rhinitis, had a high number of neutrophils or IgE. For these variables, the standard deviation was greater than the mean. We decided, however, not to exclude these extreme values because they did not present any other concomitant clinical process and did not need any additional treatment. The seasonality experienced by some patients with allergic rhinitis means that inflammation varies significantly over time, presenting both acute highly inflammatory periods and other practically asymptomatic periods. Seasonality could therefore explain significant variations in our findings because of differences in the period of year when patients were examined. Our study's criteria excluded all patients receiving anti-inflammatory and/or anti-allergy treatment during the assessment period and those with low CPAP adherence; this could have generated a bias towards patients with mild-to-moderate intermittent rhinitis. Considering the above, our results should be

assessed with precaution and should not be extrapolated to cases of severe rhinitis or periods of exacerbation.

Finally, another potential weakness of this study could be the moment at which the post-treatment evaluation was performed— 2 months after initiating CPAP therapy. Nevertheless, it is just around the first month when patients typically reject or demonstrate intolerance to CPAP [29]; therefore, even though there is a chance that some clinical variables could worsen or improve beyond this period, reflecting a greater impact of CPAP or on the contrary, subsequent adaptation phenomena, we can presume that 2 months is enough time for a proper post-treatment evaluation.

Conclusions

In OSA patients with no-treated AR, CPAP therapy, without humidifier, exacerbates their baseline inflammatory state, represented by an increase in nasal neutrophil levels. Nevertheless, this inflammation does not correlate with worsening of nasal symptoms but rather the opposite is observed; patients' nasal, oral, and cutaneous/ocular symptoms improve, as do rhinosinusitis-specific quality of life and areas of their overall quality of life, and therefore we suggest that a clinical setting of rhinitis prior to CPAP does not necessarily imply problems adapting to this treatment.

In OSA patients without AR, CPAP, without humidifier, also produces nasal inflammation and increases the nasal neutrophil count (a proportionally greater increase to that observed in patients with AR). These increases did not, however, show any correlation with a worsening of nasal symptoms or the quality of life and so they could be explained by subclinical inflammation. An increase in mucociliary clearance time and nasal dryness was also observed in this group of patients.

In summary, the adverse effects caused by CPAP therapy constitute a significant problem in our field, which in some cases determine treatment adherence. However, there is an increasing amount of evidence to suggest that allergic rhinitis may not be the cause of CPAP intolerance in a majority of patients. We need to better understand the physiopathological mechanisms that generate an inflammatory, non-allergic reaction in some OSA patients receiving CPAP therapy in order to obtain higher treatment completion rates.

Acknowledgements The authors would like to thank Maite Carrión, Ainhoa Asensio, and Carmen León for their help carrying out this project.

Compliance with ethical standards

Funding This study was funded under Grant FISS PI07/0318. The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Basner R (2007) Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 356(17):1751–1758
- Catcheside PG (2010). Predictors of continuous positive airway pressure adherence. *F1000 medicine reports* 2: 70.
- Devouassoux G, Lévy P, Rossini E et al (2007) Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 119(3):597–603
- Weaver TE, Grunstein RR (2008) Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 5(2):173–178
- Bauchau V, Durham SR (2004) Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 24:758–764
- Grupo Español de Sueño (2005). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 41: 3–110.
- Vilaseca I, Lehrer-Coriat E, Torres M, Aguilar F, Almendros I, Martínez-Vidal BM, Montserrat JM (2016) Early effects of continuous positive airway pressure in a rodent model of allergic rhinitis. *Sleep Med* 27-28:25–27
- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J et al (2011) Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol* 47(3):143–156
- Aguilar F, Cisternas A, Montserrat JM, Ávila M, Torres-López M, Iranzo A, Berenguer J, Vilaseca I (2016) Efecto de la presión positiva continua nasal sobre las fosas nasales de pacientes con Síndrome de Apneas del Sueño sin patología nasal previa. Factores predictivos de cumplimiento. *Arch Bronconeumol* 52:519–526
- Dreborg S, Backma A, Basomba A, Bousquet J, Dieges P, Malling HJ (1989) Skin tests used in type I allergy testing. *Allergy* 44:1–59
- Johns MW (1993) Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 103(1):30–36
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil M, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM et al (2005) El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 19(2): 135–150
- Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN (1999) Validation of a standardised version of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 104(2pt1):364–369
- Stewart MG, Witsell DI, Smith TL, Weaver EM, Yueti B, Hannley MT (2004) Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngology - Head and Neck Surg* 130(2):157–163
- Rasp G, Kramer MF, Ostertag P, Kastenbauer E (2000) A new system for the classification of ethmoid polyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy. *Laryngorhinootologie* 79(5):266–272
- Rasp G (2002) Eosinophil inflammation of the nasal mucosa. *Laryngorhinootologie* 81(7):491–498
- Fabra Llopis JM (1990) Rinomanometría anterior activa informatizada: criterios de normalidad y fiabilidad de la prueba. Doctoral Thesis. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona
- Andersen IB, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF (1974) A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health* 29(5):290–293
- Portmann M, Portmann C (1979). *Audiometría Clínica*. Barcelona: Toray-Masson (3rd edition).
- Skoczinski S, Ograbek-Król M, Tazbirek M, Semik-Orzech A, Pierzchala W (2008) Short-term CPAP treatment induces a mild increase in inflammatory cells in patients with sleep apnea syndrome. *Rhinology* 46(2):144–150
- Gelardi M, Carbonara G, Maffezzoni E, Marvisi M, Quaranta N, Ferri R (2012) Regular CPAP utilization reduces nasal inflammation assessed by nasal cytology in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 13(7):859–863
- Pawankar R, Hayashi M, Yamanishi S, Igarashi T (2015) The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15(1):41–48
- Martinez B, Farré R, Montserrat JM, Torres M, Almendros I, Aguilar F et al (2010) Effects of heated humidification on nasal inflammation in a CPAP rat model. *Sleep Med* 11(4):413–416
- Lacedonia D, Salerno FG, Carpagnano GE, Sabato R, Depalo A, Foschino-Barbaro MP (2011) Effects of CPAP-therapy on bronchial and nasal inflammation in patients affected of obstructive sleep apnea syndrome. *Rhinology* 49(2):232–237
- Bossi R, Piatti G, Roma E, Ambrosetti U (2004) Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy on morphology, function, and mucociliary clearance of nasal epithelium in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 114(8):1431–1434
- Saka C, Vuralkan E, Fırat IH, Alicura S, Hüccümenoğlu S, Akın I et al (2012) The effects of CPAP treatment on nasal mucosa in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269(9):2065–2067

DISCUSIÓN

Hemos observado que en individuos cumplidores de tratamiento, si no presentan RA, la CPAP provoca rinitis, sequedad en la vía aérea y alargamiento del transporte mucociliar; en cambio, en individuos con RA, aunque la CPAP también les produce una inflamación nasal, los pacientes mejoran su clínica de rinitis, y no presentan ni sequedad en la vía aérea ni alteración del transporte mucociliar.

La existencia de inflamación nasal, debería traducirse en un cambio en la celularidad de la mucosa nasal. Varios estudios han evaluado el efecto de la CPAP sobre la mucosa nasal valorando la aparición o el aumento de neutrófilos y/o de otras células inflamatorias en la citología nasal de pacientes y modelos animales de CPAP, encontrando resultados dispares^{93-97,159}. La mayoría de los trabajos publicados halla una inflamación neutrofílica nasal y un aumento de la hiperreactividad de las vías aéreas de los pacientes con SAHS sometidos a CPAP, aunque no todos encuentran un empeoramiento de la clínica nasal. No obstante, la mayor parte de estos trabajos no diferencia entre pacientes alérgicos y no alérgicos. Nuestros hallazgos, al igual que Shadan et al⁹⁸, confirman los datos previos descritos en la literatura, en los que tras el uso de CPAP se produce una inflamación nasal mediada por neutrófilos que no siempre tiene traducción clínica. Por el contrario, Lacedonia et al.¹⁵⁹ no objetivaron aumento de neutrófilos en la mucosa nasal de pacientes tratados con CPAP, aunque, cabe decir, que casi todos ellos tenían antes de empezar la CPAP el nivel de neutrófilos elevado, indicando posibilidad de patología nasal previa. Aunque nuestros resultados apoyan la presencia de inflamación nasal celular, la cual se trataría de una inflamación subclínica si atendemos al resto de variables analizadas. Por ello, sería interesante evaluar si con el

tiempo de uso se produce un fenómeno adaptativo con mejoría del infiltrado inflamatorio o por el contrario, un empeoramiento del mismo que pueda exacerbar los síntomas.

Esta inflamación celular, que podría traducirse en un aumento o aparición de sintomatología nasal, no se acompañó, en los pacientes sin RA, de ninguna alteración en la permeabilidad nasal, ni clínicamente ni por estudio con rinomanometría. Estos datos coinciden con los publicados por Skoczynski et al⁹¹, quienes también hallaron un aumento de la celularidad nasal sin detectar tampoco cambios en el estudio del flujo y presiones nasales. Todo ello vuelve a sugerir que la CPAP es responsable de una inflamación nasal subclínica.

Curiosamente, al estudiar este efecto en pacientes con RA y cumplidores de CPAP, contrariamente a lo que esperábamos, la aplicación secuencial de dos estímulos irritantes para la mucosa nasal (RA y CPAP) no empeora la inflamación nasal, ya que, aunque se evidenció un incremento de la inflamación nasal en la citología, los pacientes referían una clara mejoría clínica (nasal, ótica y cutáneo-ocular) tras la CPAP, aunque ésta no se reflejó en los parámetros de la rinomanometría. Resultados similares hemos obtenido en nuestro estudio en modelo murino, donde objetivamos que aunque tanto la administración de CPAP como la propia alergia producían una extravasación de neutrófilos en la mucosa nasal, los efectos no eran sinérgicos, y la aplicación simultánea de ambas no aumentaba la respuesta inflamatoria. Por todo ello sugerimos que la presencia de rinitis no implica una limitación al uso de CPAP.

Desconocemos las bases fisiopatológicas por las que mejoraron clínicamente nuestros pacientes con RA cuando, no obstante, aumentaron los neutrófilos nasales. La rinitis alérgica cursa por sí sola con inflamación nasal, durante la que se produce un infiltrado en la mucosa nasal de células varias, implicadas en procesos de quimiotaxis, atracción celular y migración transendotelial, así como liberación de interleucinas, algunas de ellas con funciones inhibitorias, como la interleucina-10 que es conocida por su habilidad de inhibir la activación y la función efectora de células T, monocitos, mastocitos y macrófagos, siendo su principal función, limitar y terminar la respuesta inflamatoria¹⁶⁰. La presencia de interleucinas inhibitorias podría proteger del efecto de una segunda fuente de irritación, como la CPAP. Por otro lado, al ser el proceso alérgico heterogéneo y diferente en cada individuo, pueden existir mecanismos compensatorios, o fenómenos de tolerancia, en una mucosa nasal previamente enferma que fueran capaces de contrarrestar en parte el estímulo de una segunda fuente de inflamación. O quizás, al aumentar los neutrófilos nasales, esta inflamación citológica no permita la respuesta alérgica habitual, mejorando por ello la clínica nasal.

Asumiendo que la CPAP produce una inflamación nasal, ésta podría verse reflejada en una hipertrofia de la mucosa nasosinusal y en consecuencia en una disminución del espacio aéreo de las cavidades nasosinusales. En nuestro estudio el análisis del volumen aéreo nasosinusal medido mediante TC no ha mostrado diferencias significativas tras la CPAP. Esta situación, descrita previamente por De Weerd S. et al¹⁶¹, apoya que la inflamación sea leve-moderada.

En referencia a la sequedad nasal, algunas series han descrito que afecta a más del 60% de los pacientes con CPAP. Nosotros, también hemos encontrado esta relación aunque

no ha interferido con el cumplimiento del tratamiento. Para tratar esta sequedad se utilizan habitualmente humidificadores, que si bien mejoran la clínica de los pacientes no siempre mejoran la tolerancia o el cumplimiento^{117,162}. Otro aspecto de gran interés clínico, es el aumento de la sensación de sequedad nasal después del uso de CPAP en pacientes sin RA respecto a los pacientes con RA. Desconocemos la existencia de algún estudio previo que haya evaluado esta diferencia entre pacientes con y sin rinitis alérgica previa. Es conocido que el flujo de aire generado por la CPAP es capaz de producir sequedad en las mucosas de un importante número de pacientes, especialmente si existen fugas en el sistema que puedan generar turbulencias. En nuestro estudio, este supuesto ha sido relevante en los pacientes sin RA pero no en los pacientes con RA. La RA, se caracteriza entre otros síntomas por hidrorrea y mucosidad en las fosas nasales, aspecto que parece mejorar tras la aplicación de la CPAP. Un cierto grado de sequedad producido por el flujo aéreo podría mejorar pues los síntomas de hipersecreción, evitando en este subgrupo de pacientes una de las molestias más recurrentes como es la sequedad de mucosas y esto mismo podría explicar la mejora clínica de la rinitis en estos pacientes con RA.

En nuestra serie, hemos evidenciado un empeoramiento del transporte mucociliar únicamente en pacientes sin RA y cumplidores. Ello sugeriría que el fenómeno capaz de alterar el transporte mucociliar es tiempo-dependiente. Trabajos similares en la literatura muestran resultados contradictorios^{71, 101, 156, 157}, aunque en ellos no se valoraba ni el grado de cumplimiento, ni la presión media de la CPAP. Curiosamente no hemos observado este hecho en los pacientes con RA. Podría pensarse que el fenómeno inflamatorio producido por la CPAP interferiría con el funcionamiento eficiente de los cilios de la mucosa nasal previamente sana en los pacientes sin RA, mientras que en los

pacientes con rinitis previa, la existencia de mecanismos compensatorios o bien, la propia secreción nasal aumentada, podría proteger a la mucosa nasal del efecto del aire frío y seco de la CPAP.

Es evidente que la CPAP produce una situación inusual de presión positiva en la rinofaringe y orofaringe¹⁶³. Esta situación podría aumentar la presión en el oído medio, produciendo síntomas óticos de diversa índole, incluso existen trabajos que plantean la CPAP como posible tratamiento de oídos con presiones medias negativas^{164,165}. Sin embargo, nuestros resultados, coincidiendo con los de Aksoy et al¹⁶⁶, no muestran diferencias significativas en la presión del oído medio. En cuanto a la valoración auditiva, y coincidiendo también con trabajos anteriores¹⁶⁷ no hemos podido demostrar cambios auditivos relevantes tras el tratamiento.

Observamos por lo tanto que, las diferencias en la clínica nasal, entre el grupo de pacientes alérgicos y el grupo de pacientes no alérgicos, después del tratamiento con CPAP, tienden a disminuir, por una mejora de la sintomatología nasal, ótica y cutáneo-ocular en los pacientes con RA. Además, los pacientes con RA parecen estar más protegidos a posibles efectos adversos de la CPAP, como al alargamiento del transporte mucociliar y la aparición de sequedad nasal. La ausencia de un incremento en el número de eosinófilos nasales, y en los eosinófilos e Ig E en sangre tras la administración de CPAP, sugieren que la CPAP causaría una inflamación general inespecífica.

Estudio de factores predictivos de intolerancia a la CPAP

El hecho más relevante de nuestro estudio es la ausencia de las diversas variables otorrinolaringológicas como factores predictivos de cumplimiento de tratamiento con CPAP, ni tan sólo la insuficiencia respiratoria nasal, coincidiendo con Skoczynski et al⁹¹ y Shadan et al⁹⁸, predispone al incumplimiento del tratamiento.

Sólo hemos hallado una mayor probabilidad de intolerancia al tratamiento en los pacientes con peor estado general y mayor somnolencia diurna. Así, el test de Epworth se ha mostrado como el único factor predictivo de mal cumplimiento a la CPAP. Este hecho llama mucho la atención ya que, se ha postulado que los pacientes con mayor somnolencia son los que cumplen mejor. Debe considerarse, sin embargo, que en el estudio de búsqueda de factores predictivos de no cumplimiento de CPAP, nuestros pacientes no tenían patología nasosinusal previa y por lo tanto estos resultados pueden no ser extrapolables a poblaciones no seleccionadas. Además, aunque la somnolencia diurna fue un factor independiente de mal cumplimiento la significación estadística no fue muy alta por lo que nuestros resultados deberían considerarse con cautela. Deben existir otros factores, quizás de índole psicológica, previos o secundarios al propio SAHS, que puedan explicar la peor tolerancia en nuestro grupo.

En la literatura los factores predictivos de tolerancia a la CPAP son variables¹⁶⁸, no habiendo forma precisa de establecer a priori el grado de cumplimiento del tratamiento. Los resultados son contradictorios respecto al IAH y al nivel de presión de CPAP. Se ha sugerido que altas presiones de CPAP podrían ser un factor relevante, por ello, Sanders y Kem¹⁶⁹ y Gulati¹⁷⁰ sugieren que los sistemas bi-presión son de utilidad. En nuestro

estudio no hemos hallado relación entre la presión y el cumplimiento, aunque debemos considerar que la presión media de nuestra serie no ha sido muy elevada (7-12 cm de H₂O en pacientes cumplidores y 7-10 cm H₂O en los no cumplidores).

Algunos autores consideran que la principal causa de intolerancia a la CPAP es la aparición de rinitis secundaria al tratamiento, aunque los resultados publicados son dispares. Nosotros no hemos encontrado ningún dato que sugiera que la CPAP administrada en pacientes sin patología nasal previa produzca una rinitis clínicamente relevante, ni que sea una causa de incumplimiento del tratamiento

En referencia a la existencia de clínica de rinitis previa a la CPAP, Shadan et al, relacionan la existencia de marcadores inflamatorios o neutrófilos en mucosa nasal antes del tratamiento con el cumplimiento de la CPAP encontrando que los pacientes con más inflamación o clínica de rinitis, tienden a cumplir menos. En nuestro trabajo en pacientes sin patología nasal previa, no hemos hallado esta relación; y en el estudio en pacientes con RA, los cuales presentan de inicio un aumento de los neutrófilos nasales, aunque no hemos realizado un estudio de tolerancia a la CPAP, lo que sí objetivamos es, a diferencia de lo que cabría esperar, una mejora en la clínica de la rinitis.

Al igual que Kreivi¹⁷¹, tampoco hemos hallado correlación entre la sequedad nasal y la falta de cumplimiento al tratamiento con CPAP.

Deben de existir una serie de fenómenos asociados de buena o mala adaptación o de percepción de la misma, que justificarían los hallazgos obtenidos, así como otros

fenómenos que van desde aspectos psicológicos, sociales, o de creencias y expectativas personales que dificultan la tolerancia a la CPAP¹⁷²⁻¹⁷⁴.

Limitaciones

Como limitaciones de este trabajo debemos mencionar, en primer lugar, que nuestras poblaciones de estudio son pequeñas. Debe considerarse sin embargo, que la prevalencia de rinitis alérgica oscila entre el 10-25% de la población general¹²⁴, por lo tanto fue necesario evaluar a más de 100 pacientes en la Unidad de Sueño de nuestro Hospital para incorporar a 17 pacientes consecutivos con RA y cumplidores de CPAP y poderlos comparar con un grupo similar de pacientes sin RA también cumplidores de tratamiento. A pesar de ello, hemos podido valorar exhaustivamente, con una amplia metodología, variables clínicas, funcionales y biológicas, así como cuestionarios de calidad de vida general y específica para síntomas de rinoconjuntivitis, coincidiendo globalmente en los resultados obtenidos.

Otra limitación es el momento en que hemos hecho la valoración post-tratamiento, a los 2 meses. No obstante, es justamente alrededor del primer mes cuando se producen los rechazos y las intolerancias a la CPAP¹⁷⁶, por ello, aunque existe la posibilidad de que algunas variables clínicas (clínica de rinitis, somnolencia diurna como factor pronóstico de mal cumplimiento de tratamiento con CPAP, etc) pudiesen empeorar o mejorar más allá de este periodo, reflejando un mayor efecto de la CPAP o bien al contrario, mostrando posteriores fenómenos de adaptación, podemos presuponer que dos meses son tiempo suficiente para una correcta evaluación post-tratamiento, aunque se precisarían estudios con mayor número de pacientes o un mayor tiempo de uso de la

CPAP para afianzar estos resultados. Tampoco conocemos de trabajos previos con modelos crónicos de roedores. Sería interesante en el futuro, evaluar los efectos secundarios de la CPAP, en modelo murino, tanto después de varios días o semanas de uso como a diferentes presiones de CPAP.

La tercera limitación viene dada por la ausencia de información sobre los mediadores celulares, los cuales podrían proporcionar mayor información sobre los mecanismos de inflamación después de la CPAP.

Finalmente, otra limitación podría ser intrínseca a las características propias de la RA. La estacionalidad que presentan algunos pacientes con rinitis alérgica, hace que la inflamación varíe de manera importante en el tiempo, con periodos agudos de gran inflamación y otros prácticamente asintomáticos. La estacionalidad podría pues explicar variaciones importantes en nuestros hallazgos en base al momento de la exploración del paciente. En nuestro estudio era criterio de inclusión no seguir tratamiento antiinflamatorio y/o antialérgico durante el periodo analizado, aspecto que puede haber generado un sesgo en favor de pacientes con rinitis leve-moderada intermitente. Por todo ello, estos resultados deben evaluarse con prudencia y no deberían ser extrapolados a casos de rinitis grave o periodos de exacerbación.

CONCLUSIONES

- 1- La aplicación de la CPAP provoca una inflamación nasal a nivel subclínico. Este efecto es mayor en individuos alérgicos que no alérgicos, tanto en la práctica clínica como en modelo animal murino.
- 2- En los pacientes sin rinitis alérgica la CPAP produce sequedad nasal y alteración del transporte mucociliar.
- 3- En los pacientes con rinitis alérgica, la CPAP produce una mejora en la clínica y en la calidad de vida. Por ello, la existencia de una rinitis previa a la aplicación de la CPAP no debe suponer ninguna limitación al uso del tratamiento.
- 4- La reacción inflamatoria provocada por la CPAP puede medirse subjetiva y objetivamente, pero no es responsable de intolerancia al tratamiento con CPAP.
- 5- Ninguna de las variables otorrinolaringológicas analizadas predice el grado de cumplimiento. La somnolencia inicial es el único factor predictivo de mal cumplimiento. Por primera vez se cuestiona la impresión generalizada de que fenómenos otorrinolaringológicos adversos secundarios a la CPAP son importantes en su cumplimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. 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; 1 (22): 667-689.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of Sleep disorders breathing among middle age adults. *New Engl J Med.* 1993; 328:1230-1236.
3. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample on subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 685-689.
4. Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G. Obstructive sleep apnea-hypopnea in the elderly. A populations-based study in the general population aged 71-100. *European Respiratory J.* 2000; 16 (supl 31): 167S. Annual Meeting of ERS. Madrid.
5. Kushida CA, Littner T, Morgenthaler CA, Alessi D, Bailey J, Coleman Jr. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005; 28: 499-521.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med.* 2000; 283: 1829-1836.
7. Flemons WW, Measuring health related quality of life in sleep apnea. *Sleep.* 2000; 23 (4): S109-S114.
8. 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: 1829-1836.

9. 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.
10. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 1217-1239.
11. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest.* 1998; 94: 1200-1204.
12. Barbé F, Montserrat JM, Monasterio C, Mayos M, Díaz de Atauri MJ, Coloma R. Tratamiento del SAHS. Cuándo y cómo tratar. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38: 28-33.
13. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, Jiménez A, Marín JM, Masa F, Terán J. Tratamiento del síndrome de las apneas.hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol.* 1998; 34: 204-206.
14. Ballester E, Badía JR, Hernández L, et al. Evidence of the effectiveness of Continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea hipopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 495-501.
15. McDaid C, Griffin S, Weatherly H, Durée K, Van der Burgt M, Van Hout S, Akers J, Davies RJ, Sculpher M. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematical review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2009; Jan; 13 (4): 143-274.
16. Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, Douglas NJ. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax.* 1993; 48: 911-914.

17. Lojander J, Masilta P, Partinen N, et al. Nasal-CPAP, surgery and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: A randomized study. *Chest*. 1996; 110: 114-119.
18. Redline S, Adams N, Strauss MEE, et al. Improvement of mild sleep disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 858-865.
19. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea (hypopnea). *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 461-467.
20. Flemons WW, Reimer MA. Measurement properties of the Calgary sleep apnea quality of life index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 159-164.
21. Issa FG, Sullivan CE. The immediate effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr Clin neurophysiol*. 1986; 63: 10-17.
22. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized prospective parallel trial. *Lancet*. 1999; 353: 2100-2105.
23. Aloia MS, Di Dio L, Giles DE, et al. Improving compliance with nasal CPAP and vigilance in older adults with OSAHS. *Sleep Breath*. 2001; 5: 13-21.
24. Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Care Med*. 2001; 164: 608-613.

25. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hours blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 251-257.
26. Patel S, White D, Malhotra A, et al. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea. Results of a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 565-571.
27. Harsh IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration.* 2004; 71: 252-259.
28. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hipopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365: 1046-1053.
29. Doherty SL, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest.* 2005; 127: 2076-2084.
30. Basner R. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1751-1758.
31. Strauffer J, Fayter N, MacLurg B. Conjunctivitis from nasal CPAP apparatus (letter to editor). *Chest.* 1984; 86: 802.
32. Strumpf DA, Harrop P, Dobbin J et al. Massive epistaxis from nasal CPAP therapy. *Chest.* 1989; 95: 1141.

33. Sanders MH, Strollo PJ, Stiller RA. Positive airway Pressure in the treatment of sleep-related breathing disorders. En: Chokroverty S. Sleep Disorders Medicine: Basic Science, technical Considerations and Clinical aspects. 2° ed. Boston: Butterworth-Heinemann. 1999: 355-384.
34. Janjour N, Wilson P. Pneumoencephalus associated with nasal CPAP in a patient with sleep apnea. Chest. 1989; 96: 1452-6.
35. Reeves-Hoché MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: An objective evaluation of treatment compliance. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 149-154.
36. Grundstein RR. Nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. Thorax. 1995; 50: 1106-1113.
37. Berthon-Jones M, Lawrence S, Sullivan CE, et al. Nasal continuous airway pressure treatment: Current realities and future. Sleep. 1996; 19: S131-S135.
38. Hollandt JH, Mahlerwein MH. Nasal breathing and continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2003; 7: 87-93.
39. Crowe-McCann C, Murcia CN, Guilleminault C. Nasal CPAP: the Stanford experience. En: Guilleminault C, Partinen M, eds. Obstructive sleep apnea syndrome, clinical research and treatment. Nueva York: Raven Press. 1990: 119-127.
40. Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure: Patient compliance, perception of benefits, and side effects. Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 841-845.
41. Kribbs NB, Pack AL, Kline LRI. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 887-895.

42. Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax*. 1994; 49: 263-266.
43. Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D. Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep*. 1996; 146: 385-387.
44. Janson C, Noges E, Svedberg-Brandt S, Lingberg E. What characterizes patients who are unable to tolerate continuous positive airway pressure (CPAP) treatment? *Respir Med*. 2000; 94: 145-149.
45. Verse T. Side effects of nasal CPAP ventilation therapy. *HNO*. 2000; 48: 706-715.
46. Budhiraja R, Parthasarethy S, Drake C, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep*. 2007; 30: 320-324.
47. Santin J, Jorquera J, Jordan J, Bajut F, Masalan P, Mesa T, Kuester G, Godoy J. Uso de CPAP nasal en el largo plazo en síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Rev Med Chile*. 2007; 135: 855-861.
48. Brander P, Soirinsuo M, Lohel P. Nasopharyngeal symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Effect of nasal CPAP treatment. *Respiration*. 1999; 66: 128-135.
49. Lojander J, Brander PE, Ämmälä K,. Nasopharyngeal symptoms and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol*. 1999; 119: 497-502.
50. Kalan A, Kenyon GS, Seemungal TAR and Wedzicha A. Adverse effects of positive airway pressure therapy in sleep apnea syndrome. *J Laryngol otol*. 1999; 113: 888-892.

51. Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H. Acceptance of CPAP therapy for sleep apnea. *Chest*. 1991; 100: 1019-1023.
52. Pieters T, Collard P, Aubert G, Dury M, et al. Acceptance and longterm compliance with nCPAP in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*. 1996; 9: 939-944.
53. Mc Ardle N, Devereux G, Heidarmejadh et al. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hyponea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1108-1114.
54. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D and Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med*. 2001; 2: 225-232.
55. Zozula R, Rosen R. Compliance with continuous positive airway pressure therapy: Assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med*. 2001; 7: 391-398.
56. Sinn DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L. Longterm compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest*. 2002; 121: 430-435.
57. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2004; 126: 1248-1254.
58. Sugiura T, Noda A, Nakata S, et al. Influence of nasal resistance on initial acceptance of continuous positive airway pressure in treatment for obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2007; 74: 56-60.
59. Morris L, Setlur J, Burschtin O, Steward D et al. Acoustic rhinometry predicts tolerance of nasal continuous positive airway pressure. A pilot study. *Am J Rhinol*. 2006; 20 (2): 133-137.

60. Powell NB, Zonato AL, Weaver EM, et al. Radiofrequency treatment of turbinate hypertrophy in subjects using continuous positive airway pressure: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical pilot trial. *Laryngoscope*. 2001; 111: 1783-1790.
61. Biermann E. Nasal CPAP-therapy in obstructive sleep apnea syndrome: Does functional rhinosurgery improve compliance? *Somnologie*. 2001; 5: 59-64.
62. Gruntzenmacher S, Lang C, Mlynski G. The combination of acoustic rhinometry, rhinoresistometry and flow simulation in noses before and after turbinate surgery: A model study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2003; 65: 341-347.
63. Barbé F, Pons, S, Togoires B, et al. Continuous positive airway pressure is effective in treating upper airway oedema. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1092-1093.
64. Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB et al. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1106-1116.
65. Desfonds, P, Planes C, Fuhrman C, et al. Nasal resistance in snorers, with or without sleep apnea: effect of posture and nasal ventilation with continuous positive airway pressure. *Sleep*. 1998; 21: 625-632.
66. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration*. 2003; 70: 665-671.
67. Willing S, San Pedro M, Driver HS, et al. The acute impact of continuous positive airway pressure on nasal resistance: a randomized controlled comparison. *J Appl Physiol*. 2007; 102: 1214-1219.

68. Hayes MJ, McGregor FB, Roberts DN, Schroter RC, pride NB. Continuous nasal positive airway pressure with a mouth leak. Effect on nasal mucosal blood flux and nasal geometry. *Thorax*. 1995; 50: 1179-1182.
69. Ohki M, Usui N, Kanazawa H, Hara I, Kawano K. Relationship between oral breathing and nasal obstruction in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol*. 1996; 523 (suppl): 228-230.
70. Randerath WJ, Galette W, Rohle KH. Autoadjusting CPAP based on impedance versus bilevel pressure in difficult-to-treat sleep apnea syndrome; a prospective randomized crossover study. *Med Sci Monit*. 2003; 9: 33-38.
71. Bossi R, Piatti G, Roma E, Ambrosetti U. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy on morphology, function and mucociliar clearance of nasal epithelium in patients with sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2004; 114 (8): 1431-1434.
72. Bachour A, Hurmerinta K, Maasita P. Mouth closing device (chinstrap) reduces mouth leak during CPAP. *Sleep Med*. 2004; 5: 261-267.
73. Sullivan CE, Grusntein RR. Continuous positive airways pressure in sleep-disordered breathing. En: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*, second edition. Philadelphia: Saunders. 1994; 694-705.
74. Lim LH, Wagner EM. Airway distension promotes leukocyte recruitment in rat trachea circulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1068-1074.
75. Tscumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol*, 2006; 68: 563-583.

76. Hoy CJ, Vennelle M, Kignshott R, et al. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1096-2000.
77. Monasterio C, Vidal S, Duran J, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:939-943.
78. Catcheside PG. Predictors of continuous positive airway pressure adherence. *F 1000 Medicine Reports.* 2010; 2:70.
79. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest.* 1994; 105: 429-433.
80. Wiest GH, Fuchs FS, Brueckl WM, Nusko G, Harsch IA, Hahn ET et al. in vivo efficacy of heated and non-heated humidifiers during nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)-therapy for obstructive sleep apnea. *Respire Med.* 2000; 94: 364-368.
81. Wiest GH, Harsh IA, Fuchs FS, Kitzbichler et al. Initiation of CPAP therapy for OSA: does prophylactic humidification during CPAP pressure titration improve initial patient acceptance and comfort? *Respiration.* 2002; 69: 406-412.
82. Mador MJ, Krauzza M, Prevés A, Pierce D, Braun M. Effect of heated humidification on compliance and quality of life in patients with sleep apnea using nasal continuous positive airway pressure. *Chest.* 2005; 128: 2151-2158.
83. Devouassoux G, Levy P, Rossini E, et al. Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 597-603.

84. Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 182-186.
85. Engleman HM, Wildt MR. Improving CPAP use by patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2003; 7: 81-99.
86. Canova CR, Down SH, Knoblauch A, Andersson M, Tamm M, Leuppi JD. Increased prevalence of perennial allergic rhinitis in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2004;71:138-143.
87. Rappai M, Collop N, Kemp S, Shazo R. The nose and sleep disordered breathing. *Chest.* 2003;124:2309-2303.
88. Davis SS, Eccles R. Nasal congestion: mechanisms, measurement and medications. Core information for the clinician. *Clin Otolaryngol.* 2004; 29: 659-666.
89. Togias AG, Nacleiro RM, Proud D et al. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast-cell involvement. *J Clin Invest.* 1985; 76: 1375-1381.
90. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol.* 2006; 68: 563-583.
91. Skoczinski S, Ograbek-Król M, Tazbirek M, Semik-Orzech A, Pierzehala W. Short-term CPAP treatment induces a mild increase in inflammatory cells in patients with sleep apnea syndrome. *Rhinology.* 2008; 46: 144-150.
92. Sarin S, Undem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 999-1014.

93. Almendros I, Acerbi I, Vilaseca I, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Continuous positive airway pressure (CPAP) induces early nasal inflammation. *Sleep Disordered Breathing*. 2008; 31: 127-131.
94. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1995; 105: 175-177.
95. Rasp G. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa. *Laryngorhinootologie*. 2002 Jul; 81 (7): 491-498.
96. Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34:1086-1092.
97. Cruz AA, Nacleiro R, Proud D, et al. Epithelial shedding is associated with nasal reactions to cold, dry air. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 1351-1356.
98. Shadan FF, Jalowayski AA, Fahrenholz J, Kline LE, Dawson A. Nasal cytology: a marker of clinically silent inflammation in patients with obstructive sleep apnea and a predictor of non-compliance with CPAP therapy. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1 (3): 266-270.
99. Ryan S, Doherty LS, Nolan GM, et al. Effects of heated humidification and topical steroids on compliance nasal symptoms, and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome using nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5:422-427.
100. Oliveira LR, Albertini CS, Figueiredo AC, Saldiva P. Short term effects of nCPAP on nasal mucociliary clearance and mucus transportability in healthy subjects. *Respir Med*. 2006 Jan; 100 (1): 183-185.
101. Constantinidis J, Knobber D, Steinhart H, et al. Fine-structural investigations of the effects of nCPAP-mask application on the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol*. 2000; 120: 432-437.

102. Martinez B, Farré R, Montserrat JM, Torres M, Almendros I, Aguilar F, Embid C, Vilaseca I. Effects of heated humidification on nasal inflammation in a CPAP rat model. *Sleep Medicine*. 2010; 11: 413-416.
103. Findlay S, Dvorak A, Kagey-Sobotka A, et al. Hyperosmolar triggering of histamine release from human basophils. *J Clin Invest*. 1981; 1604-1613.
104. Strohl KP, Arnold JL, Decker MJ, Hoekje PJ, McFadden ER. Nasal flow-resistive responses to challenge with cold dry. *J Appl Physiol*. 1992; 72: 1243-1246.
105. Pepin JR, Veale D, Langevin B, Robert D, Levy P. Side-effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome –study of 193 patients in 2 French sleep centres. *Chest*. 1995; 107: 375-381.
106. Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, Rolland N, Henderick C, Saily JC et al. A French survey of 3.225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J*. 1998; 12: 185-192.
107. Massie CA, Hart RW, Perález K, et al. Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. *Chest*. 1999; 116: 403-408.
108. Martins MT, Vieira SB, Vasquez EC, et al. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2000; 117: 142-147.
109. Rakotonanahary D, Pelletier-Fleury N, Gagnadoux F, Fleury B. Predictive factors for the need for additional humidification during nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2001; 119: 460-465.

110. Randerath W, Meier J, Genger H, et al. Effect of cold Passover and heated humidification under continuous positive airway pressure. *Eur Respir J.* 2002; 20: 183-186.
111. Winck JC, Delgado JL, Almeida JM, Marques JA. Heated humidification during nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome: objective evaluation of efficacy with nasal peak inspiratory flow measurements. *Am J Rhinol.* 2002; 16: 175-177.
112. Neil AM, Wai HS, Bannan SPT et al. Humidified nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2003; 22: 258-262.
113. Stepnowsky CJ, Moore PJ. Improving CPAP use by patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep Med rev.* 2003; 7: 445-446.
114. Roponen M, Seuri M, Nevalainen A, et al. Nasal lavage method in the monitoring of upper airway inflammation: seasonal and individual variation. *Inhal Toxicol.* 2003; 15: 649-661.
115. Fischer Y, Keck T, Leiacker R, Rozsasi A, Rettinger G, Gruen PM. Effects of nasal mask leak and heated humidification on nasal mucosa in the therapy with nasal continuous positive airway pressure (nCPAP). *Sleep Breath.* 2008; 12: 353-357.
116. Worsnop CJ, Miseski S, Rchford PD. Routine use of humidification with nasal continuous positive airway pressure. *Intern Med J.* 2010; 40: 650-656.
117. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, Karatza M, Magkou C, Kopaka M, Roussos C and Zakyntinos S. Nasal inflammation in sleep apnea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J.* 2011; 37: 587-594.
118. Weaver TE and Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5: 173-178.

119. Winther B, Innes DJ, Mills SE, et al. Lymphocyte subsets in normal airway mucosa of the human nose. *Archives of Otolaryngology, Head and neck Surgery*. 1987; 113: 59-62.
120. Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, et al. Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990; 93: 66-72.
121. Pipkorn U, Karlsson G, Enerbäck L. The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure. *Journal Of Allergy and Clinical Immunology*. 1988; 82: 1046-1054.
122. Montgomery Smith J. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis (eczema). In: *Allergy: Principles and Practice* (eds E. Middleton, C.E. Reed, E.F. N.F. Adkinson & J.W. Yunginger), pp. 771-803. Mosby, St Louis.
123. Navarro A, Colás C, Antón E et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain (*Alergológica 2005*). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19 suppl 2: 7-13.
124. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (86): 8-160.
125. Bousquet J, Reid J, Van Weel C et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy*. 2008; 63: 990-6.
126. PerssonCGA, Svensson C, Greiff L et al. The use of the nose to study the inflammatory response in the respiratory tract (review). *Thorax*. 1992; 47: 993-1000.
127. Rasp G, Kramer MF, Ostertag P, Kastenbauer ER. A new system for the classification of ethmoid polyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy. *Laryngorhinootologie*. 2000; 79: 266-272.

128. Stewart MG, Witsell DI, Smith TL, Weaver EM, Yueti B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngology Head and neck Surg.* 2004; 130: 157-163.
129. Zigmond AS y Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatr Scand.* 1983; 67: 631-370. Van
130. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2003; 107: 216-221.
131. Runkewitz K, Kirchmann H, Strauss B. Anxiety and depression in primary care patients: predictors of symptom severity and developmental correlates. *Journal Psychosomatic Research.* 2006; 60: 445-453.
132. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measurement health-related quality of life. *Ann Int Med.* 1993; 118: 622-629.
133. Ware JE SK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide.* Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute. 1993.
134. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ.* 2002; 324:1417.
135. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C y de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin Barc.* 1998;111:410-416.

136. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil M, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J. M, Santed R, Valderas J. M, Ribera A, Domingo-Salvany A, and Alonso J. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005; 19 (2):135-750.
137. Vilagut G. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* 2008; 130: 726-735.
138. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exper Allergy.* 1991; 21: 77-83.
139. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 843-845.
140. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of a standardised version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 364-369.
141. Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinomanometry and rhinomanometry. *Rhinology.* 2005; 43: 169-179.
142. Clement P. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology.* 1984; 22: 151-155.
143. Van Spronsen E, Ingels KJ, Jansen AH, Graamans K, Fokkens WJ. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new GRADE system. *Allergy.* 2008; 63: 820-833.
144. Schumacher MU. Rhinomanometry. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 711-718.

145. Clement P. Rhinomanometry. *Allergy*, 1997; 52 (33): 26-7. Zigmond AS y Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatr Scand*. 1983; 67: 361-370.
146. Fabra Llopis JM. Rinomanometría anterior activa informatizada: criterios de normalidad y fiabilidad de la prueba. Tesis Doctoral. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 1990.
147. Andersen IB, Camner P, Jensen PI, Philipson K, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health*. 1974; 29: 290-293.
148. Sakakura Y, Ukai K, Majita Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol*. 1983; 96: 167-173
149. Hellin D, Merino E. Transporte mucociliar nasal en sujetos normales. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 1994; 21: 503-519.
150. Kao CH, Jiang RS, Wang SJ, Yeh SH. Influence of age, gender and ethnicity on nasal mucociliary clearance function. *Clin Nucl Med*. 1994; 19: 813-816.
151. Agius AM, Smallman LA, Pahor AL. Age, smoking and nasal ciliary beat frequency. *Clin Otolaryngol*. 1998; 23: 227-230.
152. Jorissen M, Willems T, Van der Schueren B. Nasal ciliary beat frequency is age independent. *Laryngoscope*. 1998; 108: 1042-1047.
153. Ho HC, Chan Kn, Hu WK, Zheng L, Tipoe GL et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 983-988.

154. Plaza P, Carrión F, Marín J, Bautista D, González C. Test de la sacarina en el estudio del aclaramiento mucociliar. Valores de referencia en una población española. Arch Bronconeumol. 2008; 44 (10): 540-545.
155. De Oliveira LR, Yagi CSA, Figueiredo AC. Et al. Short-term effects of nCPAP on nasal mucociliary clearance and mucus transportability in healthy subjects. Respir Med. 2006; 100: 1431-1434.
156. Saka C, Vuralkan E, Hikmet Firat I et al. The effects of CPAP treatment on nasal mucosa in patients with obstructive sleep apnea. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012; 269: 2065-2067.
157. Dreborg S, Backma A, Basomba A, Bousquet J, Dieges P, Malling HJ (1989). Skin tests used in type I allergy testing. Allergy. 44: 1-59.
158. Schrodter S, Biermann E, Halata Z. Histologic evaluation of nasal epithelium of the middle turbinate in untreated OSAS patients during nCPAP therapy. Rhinology. 2004; 42: 153-157.
159. Lacedonia D, Salerno FG, Carpagnano GE, Sabato R, Depalo A, Foschino-Barbaro MP. Effects of CPAP-therapy on bronchial and nasal inflammation in patients affected of obstructive sleep apnea syndrome. Rhinology. 2011; 49: 232-237.
160. Grimbaldston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, et al. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. Nat Immunol. 2007; 8: 1095-1104.
161. De Weerd S, Haentjens P, Van binst AM, Baron I, Clement P, Vicken W. Is there any relationship between nCPAP therapy and signs of sinus hyperpneumatization? B-ENT. 2010; 6 (3): 171-175.

162. Yu CC, Luo CM, Liu Yc Wu HP. The effects of heated humidifier in continuous positive airway pressure titration. *Sleep Breath*. 2013; Mar 17; 133-138.
163. Lin FY, Gurgel RK, Popelka GR, Capasso R. The effect of continuous positive airway pressure on middle ear pressure. *Laryngoscope*. 2012; 122: 688-90.
164. Tom JJ, Carlson ML, Driscoll CC, St Louis EK, Ramar K, Olson EJ et al. Middle ear pressure during sleep and the effects of continuous positive airway pressure. *Am LK Otolaryngol*. 2015; 36: 173-177.
165. Sipri B, Sezen OS, Akbulut S, Coskuner T. The effect of continuous positive airway pressure on middle ear pressure. *Laryngoscope*. 2013; 123: 752-756.
166. Aksoy F, Yildirim YS, Obturan O, Veyseller B, Cuhadaruglu C. Eustachian tube function in patients receiving continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea syndrome. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 39: 752-756.
167. Yung MW. The effect of nasal continuous positive airway pressure on normal ears and on ears with atelectasis. *Am J Otolaryngol*. 1999; 20: 568-572.
168. Wohlgemuth WK, Chirinos DA, Domingo S, Wallace DM. Attempters, adherers, and non-adherers: latent profile analysis of CPAP use with correlates. *Sleep Med*. 2015; 16: 336-342.
169. Sanders MR, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiological and clinical implications. *Chest*. 1990; 98: 317-324.
170. Gulati A, Oscroft N, Chadwick R, Ali M, Smith I. The impact of changing people with sleep apnea using CPAP less than 4 h per night to a bi-level device. *Respir Med*. 2015; 109: 778-783.

171. Kreivi HR, Virkkula P, Lehto J, Brander P. Frequency of upper airway symptoms before and during continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2010; 80: 488-494.
172. Olse S, Smith S, Oei T, Douglas J. Health belief model predicts adherence to CPAP before experience with CPAP. *Eur Respir*. 2008; 32: 710-717.
173. Crawford MR, Espie CA, Bartlett DJ, Grunstein RR. Integrating psychology and medicine in CPAP adherence new concepts? *Sleep Med Rev*. 2014; 18: 123-139
174. Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 8; 1: CD007736.doi: 10.1002/14651858.CD007736.pub2.

ANEXOS

ANEXO 1

Escala evaluativa de síntomas de obstrucción nasal

Médico_____Identificación paciente_____Fecha_____

Al paciente: Por favor, ayúdenos a entender mejor el impacto de la obstrucción nasal en su calidad de vida completando la siguiente encuesta. ¡Gracias!

Dentro del último mes, qué cantidad de problemas fueron las siguientes condiciones para usted? Por favor, trace un círculo en la respuesta correcta.

	No	Problema	Problema	Bastante	Problema
	Problema	leve	moderado	problema	severo
1. Congestión nasal o mala ventilación	0	1	2	3	4
2. Bloqueo nasal u obstrucción	0	1	2	3	4
3. Problemas respirando a través de mi nariz	0	1	2	3	4
4. Problemas durmiendo	0	1	2	3	4
5. Incapaz de conseguir suficiente aire a través de mi nariz durante el ejercicio o el esfuerzo	0	1	2	3	4

ANEXO 2

ESCALA H.A.D.

NOMBRE.....FECHA.....

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de las enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente, puede prestarle entonces mayor ayuda.

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen en el margen izquierdo. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincida con su propio estado emocional en la última semana.

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen mayor valor que las que se piensan mucho.

	A	
Me siento tenso/nervioso:		
Caso todo el día	3	
Gran parte del día	2	
De vez en cuando	1	
Nunca	0	
		D
Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:		
Ciertamente, igual que antes		0
No tanto como antes		1
Solamente un poco		2
Ya no disfruto con nada		3

<p>Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:</p> <p>Sí, y muy intenso</p> <p>Sí, pero no muy intenso</p> <p>Sí, pero no me preocupa</p> <p>No siento nada de eso</p>	<p>A</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>	
<p>Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:</p> <p>Igual que siempre</p> <p>Actualmente, algo menos</p> <p>Actualmente, mucho menos</p> <p>Actualmente, en absoluto</p>		<p>D</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
<p>Tengo la cabeza llena de preocupaciones:</p> <p>Casi todo el día</p> <p>Gran parte del día</p> <p>De vez en cuando</p> <p>Nunca</p>	<p>A</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>	
<p>Me siento alegre:</p> <p>Nunca</p> <p>Muy pocas veces</p> <p>En algunas ocasiones</p> <p>Gran parte del día</p>		<p>D</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
<p>Soy capaz de permanecer sentado/a tranquila y relajadamente:</p> <p>Siempre</p> <p>A menudo</p> <p>Raras veces</p> <p>Nunca</p>	<p>A</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>	

Me siento lento/a y torpe:		D
Gran parte del día		0
A menudo		1
A veces		2
Nunca		3
Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:	A	
Nunca	3	
Sólo en algunas ocasiones	2	
A menudo	1	
Muy a menudo	0	
He perdido el interés por mi aspecto personal:		D
Completamente		0
No me cuido como debería hacerlo		1
Es posible que no me cuide como debiera		2
Me cuido como siempre lo he hecho		3
Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:	A	
Realmente mucho	3	
Bastante	2	
No mucho	1	
En absoluto	0	

Espero las cosas con ilusión:		D
Como siempre		0
Algo menos que siempre		1
Mucho menos que antes		2
En absoluto		3
Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:	A	
Muy a menudo	3	
Con cierta frecuencia	2	
Raramente	1	
Nunca	0	
Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:		D
A menudo		0
Algunas veces		1
Pocas veces		2
Casi nunca		3

Revise el cuestionario por si se ha olvidado de reponder alguna pregunta.

Espacio a rellenar por el hospital:

- D _____

- A _____

ANEXO 3

SF-12 v2

NOMBRE DEL PACIENTE O ETIQUETA:

Nº PACIENTE :

FECHA:

Este cuestionario está referido a cuestiones sobre su salud. La información obtenida nos permite conocer cómo se siente y en qué medida es capaz de realizar sus actividades habituales.

Seleccione una respuesta para cada una de las preguntas. Si no está seguro respecto a la respuesta, marque la que más se aproxima.

1.- En general usted diría que su salud es:

Excelente	Muy buena	Buena	Satisfactoria	Mala
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2.- Las siguientes preguntas son sobre actividades que usted puede hacer durante un día normal. ¿Se siente limitado en estas actividades por su salud?. En caso afirmativo, ¿cuánto?

	Sí, muy limitado	Sí, un poco limitado	No, nada limitado
Actividades moderadas (mover una mesa, pasar el aspirador, jugar a golf)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Subir varias escaleras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.- Durante las últimas 4 semanas, ¿por cuánto tiempo ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con su trabajo u otras de sus actividades diarias regulares a consecuencia de su salud física?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Parte del tiempo	Un poco del tiempo	En ningún momento
Realizado menos de lo que me hubiera gustado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Limitado en el tipo de trabajo u otras actividades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4.- Durante las últimas 4 semanas, ¿por cuánto tiempo ha tenido usted alguno de los siguientes problemas con su trabajo u otras de las actividades diarias regulares a consecuencia de su estado emocional? (tal como sentirse deprimido o ansioso)

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Parte del tiempo	Un poco del tiempo	En ningún momento
Realizado menos de lo que me hubiera gustado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
No haber realizado el trabajo u otras actividades con el cuidado de siempre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5.- Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo ha interferido el dolor con su trabajo habitual (incluyendo ambos, el trabajo fuera y las actividades de casa)?

Para nada	Un poco	De modo Considerable	Mucho	Extremadamente
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6.- Estas preguntas se refieren a cómo se siente y a cómo han ido las cosas durante las últimas 4 semanas.

Para cada pregunta responda la respuesta más próxima a como usted se sienta.

¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas.....?

	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Parte del tiempo	Un poco del tiempo	En ningún momento
--	-------------------	------------------------------	---------------------	-----------------------	----------------------

Se ha sentido

tranquilo y	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

calmado

Ha tenido

mucha energía	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
---------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Se ha sentido

hundido y	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

deprimido

7.- Durante las últimas 4 semanas, ¿por cuánto tiempo su estado físico o emocional ha interferido sus actividades sociales? (como visitar amigos, familiares, etc...)

Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Parte del tiempo	Un poco del tiempo	En ningún momento
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ANEXO 4

ROLO

NOMBRE DEL PACIENTE O ETIQUETA:

Nº PACIENTE:

FECHA:

ACTIVIDADES

Nos gustaría que pensara en actividades en las cuales sus síntomas en la nariz o en los ojos le molestan en su vida. Estamos especialmente interesados en actividades que usted todavía hace, pero que se han visto limitadas por sus síntomas de nariz/ojos. Pueden haberse visto limitadas porque las hace menos a menudo, o no tan bien, o porque las disfruta menos. Han de ser actividades que realice frecuentemente y que son importantes en su vida cotidiana. Han de ser también actividades que piense hacer regularmente durante el estudio.

Por favor, piense en todas aquellas actividades que ha hecho y en las cuales se ha visto limitado debido a sus síntomas de nariz/ojos.

Aquí tiene una lista de actividades algunas personas con síntomas de nariz/ojos, ven limitadas. Esperamos que le ayude a identificar las 3 actividades más importantes en las que usted se ha visto limitado por sus síntomas de nariz/ojos en la última semana.

1. IR EN BICICLETA
2. LEER
3. IR DE COMPRAS
4. HACER REPARACIONES O ARREGLOS EN CASA
5. HACER LAS TAREAS DEL HOGAR
6. TRABAJAR EN EL HUERTO O CUIDAR LAS PLANTAS
7. VER LA TELEVISIÓN
8. HACER EJERCICIO

9. JUGAR A LA PETANCA
10. USAR UN ORDANDOR
11. CORTAR EL CÉSPED
12. JUGAR CON ANIMALES DOMÉSTICOS
13. JUGAR CON LOS NIÑOS O NIETOS
14. HACER DEPORTE
15. CONDUCIR
16. CANTAR
17. HACER UNA VIDA SOCIAL NORMAL (salir, etc.)
18. TENER RELACIONES SEXUALES
19. JUGAR AL TENIS
20. HABLAR
21. COMER
22. PASAR LA ASPIRADORA
23. VISITAR AMIGOS O PARIENTES
24. IR DE PASEO
25. PASEAR AL PERRO
26. ACTIVIDADES AL AIRE LIBRE
27. REALIZAR SUS TAREAS EN EL TRABAJO
28. SENTARSE A TOMAR EL AIRE
29. LLEVAR A LOS NIÑOS AL PARQUE.

Por favor, anote en los siguientes recuadros sus tres actividades más importantes y díganos cuánto le han molestado sus síntomas de nariz/ojos para realizar cada actividad durante la última semana marcando el recuadro apropiado:

¿CUÁNTO LE HAN MOLESTADO SUS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS EN CADA UNA DE ESTAS ACTIVIDADES (QUE USTED HA ESCOGIDO) DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA?

	No me ha molestado nada 0	Casi no me ha molestado 1	Me ha molestado poco 2	Me ha molestado moderadamente 3	Me ha molestado bastante 4	Me ha molestado mucho 5	Me ha molestado muchísimo 6	Actividad no realizada 9
1.								
2.								
3.								

SUEÑO

¿CUÁNTO LE HAN MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS PROBLEMAS DE SUEÑO DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA DEBIDO A SUS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	No me ha molestado nada 0	Casi no me ha molestado 1	Me ha molestado poco 2	Me ha molestado moderadamente 3	Me ha molestado bastante 4	Me ha molestado mucho 5	Me ha molestado muchísimo 6
4. Dificultad en dormir							
5. Despertarse durante la noche							
6. No dormir bien por la noche							

SÍNTOMAS GENERALES

¿CUÁNTO LE HAN MOLESTADO LOS SIGUIENTES PROBLEMAS DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA DEBIDO A SUS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	No me ha molestado nada 0	Casi no me ha molestado 1	Me ha molestado poco 2	Me ha molestado moderadamente 3	Me ha molestado bastante 4	Me ha molestado mucho 5	Me ha molestado muchísimo 6
7. Fatiga, falta de energía							
8. Sed							
9. Rendir menos							
10. Cansancio							
11. Falta de concentración							
12. Dolor de cabeza							
13. Agotamiento							

PROBLEMAS PRÁCTICOS

¿CUÁNTO LE HAN MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS PROBLEMAS DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA DEBIDO A SUS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	No me ha molestado nada 0	Casi no me ha molestado 1	Me ha molestado poco 2	Me ha molestado moderadamente 3	Me ha molestado bastante 4	Me ha molestado mucho 5	Me ha molestado muchísimo 6
14. Incomodidad de tener que llevar pañuelo o pañuelos de papel							
15. Tener que frotarse la nariz/los ojos							
16. Tener que sonarse muchas veces							

SÍNTOMAS DE LA NARIZ

¿CUÁNTO LE HAN MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS SÍNTOMAS DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA?

	No me ha molestado nada 0	Casi no me ha molestado 1	Me ha molestado poco 2	Me ha molestado moderadamente 3	Me ha molestado bastante 4	Me ha molestado mucho 5	Me ha molestado muchísimo 6
17. Nariz tapada o congestionada							
18. Mucosidad							
19. Estornudos							
20. Goteo desde la nariz a la garganta							

SÍNTOMAS DE LOS OJOS

¿CUÁNTO LE HAN MOLESTADO CADA UNO DE ESTOS SÍNTOMAS DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA?

	No me ha molestado nada 0	Casi no me ha molestado 1	Me ha molestado poco 2	Me ha molestado moderadamente 3	Me ha molestado bastante 4	Me ha molestado mucho 5	Me ha molestado muchísimo 6
21. Picor en los ojos							
22. Lagrimeo							
23. Ojos doloridos							
24. Ojos hinchados							

EMOCIONAL

¿CON QUE FRECUENCIA DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA SE HAN MOLESTADO LOS SIGUIENTES SENTIMIENTOS DEBIDO A SUS SÍNTOMAS DE NARIZ/OJOS?

	Nunca 0	Casi nunca 1	Poco tiempo 2	Parte del tiempo 3	Gran parte del tiempo 4	Casi siempre 5	Siempre 6
25. Frustrado/a							
26. Impaciente/inquieto/a							
27. Irritable							
28. Avergonzados por sus síntomas							

ANEXO 5

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO A LOS PACIENTES VOLUNTARIOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El síndrome de apneas durante el sueño se caracteriza por la presencia de ronquidos y pausas de respiración (apneas) mientras el paciente duerme. Este trastorno se genera por el colapso de las vías aéreas superiores. Esta enfermedad afecta a un 4 % de la población general.

Las consecuencias de esta enfermedad son potencialmente graves y se deben a la fragmentación del sueño, a la bajada de oxígeno en la sangre durante las apneas y a las repercusiones mecánicas de las fuerzas inspiratorias intensas contra el colapso de las vías aéreas superiores. Debido a las apneas se puede producir: **somnolencia diurna, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión arterial sistémica** con la consiguiente hipertrofia ventricular izquierda (con un **aumento de riesgo de cardiopatías coronarias, de infarto agudo de miocardio y de accidentes vasculares cerebrales**), **cefaleas matinales, disminución de la memoria, cambios de personalidad, enuresis, impotencia sexual**, etc.

En el Hospital Clínico de Barcelona existe un comité multidisciplinario para el estudio de la patología del sueño formado por neumólogos, neurólogos, otorrinolaringólogos, psiquiatras y psicólogos. Es en este comité donde se establece el tratamiento más adecuado a seguir en cada paciente.

La CPAP es el tratamiento de elección en muchos pacientes diagnosticados de apneas del sueño, pero se ha observado que algunos pacientes no la toleran bien, ya sea porque se les tapa la nariz, o porque les provoca un aumento de la mucosidad nasal, etc. Ello deriva, en ocasiones, a un incumplimiento del tratamiento por parte del paciente y a la progresión de su patología. No se conoce bien por qué motivo la CPAP produce en algunos pacientes estas molestias e inflamación nasal y en otros no.

El objetivo de este estudio es analizar cómo actúa la CPAP sobre las fosas nasales, analizando una serie de parámetros que pueden verse influidos por la aplicación de la misma, antes de instaurarla, y después de un periodo de su utilización. De esta manera, podremos averiguar si existen o no, causas concretas por las que se produce la intolerancia en algunos pacientes, para poder tratarlas juntamente con el tratamiento de las apneas.

En este estudio no se realizará ningún tratamiento experimental, simplemente consiste en realizar una exploración otorrinolaringológica completa y una batería de pruebas en dos ocasiones (antes del tratamiento con CPAP y a las 8 semanas de usarlo). Estas pruebas consisten en: un test de respiración nasal (rinomanometría anterior activa), una analítica sanguínea, una exploración de la parte interna de la nariz (nasofibrolaringoscopia), unas pruebas auditivas (audiometría e impedanciometría), una prueba de funcionalidad nasal (test de la sacarina) y una búsqueda de marcadores de inflamación nasal (frotis nasal). Además se realizaran unos cuestionarios de calidad de vida y molestias del tratamiento.

La mayor parte de estas pruebas ya se realizan de forma estandarizada en los pacientes con apneas, no son dolorosas y están exentas de riesgo (audiometría, impedanciometría, rinomanometría, cuestionarios...). La analítica comporta una pequeña extracción de sangre, y por lo tanto precisa de un pinchazo, y el frotis nasal comporta la obtención de células nasales mediante un pequeño raspado dentro de la nariz.

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo, _____,
con DNI _____, después de haber leído este documento y de haber hecho todas las preguntas que he considerado oportunas, considero que he recibido información suficiente sobre el estudio. Entiendo que mi participación en el mismo es voluntaria, pudiendo retirarme cuando quiera, sin que ello repercuta en mis cuidados médicos. Por todo ello, doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente

Firma del médico que informa

Barcelona, a _____ de _____ de 20_

ANEXO 6

ESTUDIO DE LA TOLERANCIA A LA CPAP A LOS DOS MESES DE TRATAMIENTO

VALORACIÓN SUBJETIVA

- Poner un círculo donde corresponda:

¿Cómo ha sido su tolerancia a la CPAP?

BUENA-----REGULAR-----MALA-----

- ESCALA VISUAL ANALÓGICA: Si **0** representa una tolerancia nula a la CPAP y **10** una tolerancia absoluta, marque con una línea donde estaría su nivel de tolerancia:

0-----**10**

Puntuación de EVA: _____

-¿Qué problemas ha tenido con la CPAP?

- ¿Cuántas horas ha llevado la CPAP por la noche?

- ¿Cuántas noches a la semana ha llevado la CPAP?

- ¿Cuál ha sido la Presión de prescripción de CPAP?

VALORACIÓN OBJETIVA

- DATOS DEL CONTADOR: _____

ARTÍCULO COMPLEMENTARIO



Original Article

Effects of heated humidification on nasal inflammation in a CPAP rat model

Brígida Martínez-Vidal ^a, Ramon Farré ^{b,e}, Josep M. Montserrat ^{c,e}, Marta Torres ^{c,e}, Isaac Almendros ^e, Francina Aguilar ^d, Cristina Embid ^c, Isabel Vilaseca ^{a,e,*}

^a Otorhinolaryngology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^b Biofísica i Bioenginyeria, Medicine Faculty, University of Barcelona – IDIBAPS, Barcelona, Spain

^c Pneumology Department, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^d Otorhinolaryngology Department, Hospital de Granollers, Barcelona, Spain

^e CIBER Enfermedades Respiratorias, Bunyola, Spain

article info

Article history:

Received 28 May 2009

Received in revised form 13 August 2009

Accepted 16 September 2009

Keywords:

Sleep apnea

CPAP

Rhinitis

Heated humidification

Oral leak

Rat model

abstract

Background: Rhinitis is a potential side effect of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP). Heated Humidification (HH) is applied to treat rhinitic symptoms, but its usefulness is controversial. Confounding factors such as previous rhinitis or nasal obstruction make it difficult to draw definitive conclusions. Animal models could therefore be useful.

Objectives: To study the effects of HH as a mechanism that may reduce nasal inflammation during nCPAP application in the presence or absence of an oral leak (OL).

Methods: Prospective controlled animal study.

Setting I: Sixty Sprague–Dawley rats were distributed into noCPAP (naïve), sham-CPAP with HH, 5 and 10 cm H₂O nCPAP, and 10 cm H₂O nCPAP with HH for 5 h.

Setting II: Thirty-three rats were exposed to nCPAP, nCPAP with a controlled OL, and nCPAP with controlled OL and HH ($n = 11$ each).

The degree of nasal inflammation was assessed by directly evaluating the percentage of neutrophils in the nasal mucosa.

Results: Percentage of neutrophils was higher after 5 h of 10 cm nCPAP compared to the control group ($0.96 \pm 0.26\%$ vs. $0.18 \pm 0.05\%$; $p = 0.001$). When HH was applied, the percentage of neutrophils did not differ from that observed in the nCPAP group. The addition of a controlled OL, did not show significant differences in the neutrophils count compared to nCPAP alone ($0.75 \pm 0.19\%$ vs. $0.83 \pm 0.29\%$; $p = 0.70$). Moreover, the application of HH to the rat with OL did not change the percentage of neutrophils.

Conclusions: HH applied to an acute rat model of nCPAP with and without a controlled OL does not seem to reduce nasal inflammation.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is a prevalent disorder characterized by recurrent partial or total upper airway closure caused by increased upper airway collapsibility. It affects 4% of men and 2% of women and is associated with significant mortality [1,2]. Nocturnal nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) is the most widely used treatment for OSA. It consists of the application of positive pressure through a nasal mask in order to open the upper airway and restore normal breathing during sleep. The use of nCPAP is extremely effective in the treatment of OSA, but in a large number of patients side effects such as nasal congestion

and rhinorrhea may cause serious discomfort and even treatment intolerance [3–7]. In fact, the reported percentage of patients with stuffy nose and dryness has been higher than 60% in a few series, with a high impact on nCPAP compliance [8].

In a previous experimental rat model, we reported that the compression exerted by nCPAP on nasal wall tissue was a mechanical stimulus that triggered per se an early inflammatory process [9]. Moreover, previous human studies have reported that the presence of an air leak in the CPAP system usually increases patient discomfort and may play an active role in worsening nasal congestion induced by nCPAP. Flow of dry air through the nose may cause upper airway dryness with nasal blood flow rebound and increased nasal resistance [10,11].

In clinical practice, heated humidification (HH) is frequently applied to OSA patients who develop rhinitis as a side effect of nCPAP. One may assume that air humidification decreases nasal side effects, especially in patients with oral leaks, where the presence of

* Corresponding author. Address: Otorhinolaryngology Department, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain. Tel.: +34 932275442; fax: +34 932275454.

E-mail address: ivila@clinic.ub.es (I. Vilaseca).

turbulence produces pharyngeal dryness causing reactive nasal congestion [10,11]. If so, benefits of humidification would differ between patients undergoing CPAP treatment according to the presence or not of an oral leak. But the benefits of this specific treatment are controversial [12,13]. The effects of HH on the inflammatory response of a sealed nCPAP circuit and a leaky one are yet to be established. Our hypothesis was that HH could be useful to reduce nasal congestion secondary to the application of nCPAP. But human confounding factors such as previous allergic conditions, vasomotor rhinitis or chronic sinusitis make it difficult to draw definitive conclusions. Under such circumstances, animal models may be useful to study isolated variables and avoid confounding factors.

The aim of our study was to evaluate the effect of heated humidification in the nasal mucosa of a rat model of nCPAP in two different scenarios: during the application of nCPAP in a sealed system and during the application of nCPAP in presence of a controlled oral air leak.

2. Methods

2.1. Animals

This study was approved by the Ethics Committee for Animal Experimentation of the University of Barcelona. We used 93 Sprague–Dawley male rats (300–380 g) intraperitoneally anaesthetized with urethane 10% (1 g/kg).

2.2. Experimental setting

The study was conducted in a previously described setting with noninvasive application of CPAP in rats [9]. This rodent CPAP model had different chambers with two short cylindrical tubes (1.5 cm length, 2 cm diameter). One tube was connected to the CPAP device and the other was used as a face mask for the rat. With the rat in place, we could pressurize the chamber or not when the air was renewed by a flow of 25 ml/s.

2.2.1. Setting I

Sixty animals were distributed into five groups of treatment: naïve (no nCPAP), sham-CPAP with HH (0 cm H₂O nCPAP), 5 cm H₂O nCPAP, 10 cm H₂O nCPAP, and 10 cm H₂O nCPAP with simultaneously HH. All groups were subjected to 5 h treatment administration. The ambient temperature and humidity levels for the naïve and unheated humidification CPAP groups were 22 ± 1 °C and 49 ± 5% of humidity. For the heated humidification groups the characteristics of the chamber were 100% humidification at 32 °C. Good sealing was insured to avoid oral leaks in all CPAP groups.

2.2.2. Setting II

To assess the effects of humidification in the presence of an oral leak, the animals were randomized into three groups ($n = 11$ each): 10 cm H₂O nCPAP, 10 cm H₂O nCPAP with a controlled oral leak corresponding to 30% of peak-inspiratory flow, and 10 cm H₂O nCPAP with a controlled oral leak of a 30% of the typical flow and 100% humidification at 32 °C.

The oral leak was applied by designing a mask that only covered the rat's nose (Fig. 1). A plastic tube of 4 mm of diameter was inserted into the oropharynx, and the mouth was then sealed by applying Vaseline around the tube and by tying up the mouth around it with a 2-0 nonabsorbable suture. The oral tube was connected to a manometer (not shown in Fig. 1) to make sure nasal pressure was maintained at a constant level.

After 5 h of treatment the animals were sacrificed by exsanguination through the abdominal aorta. A nasal scraping sample was

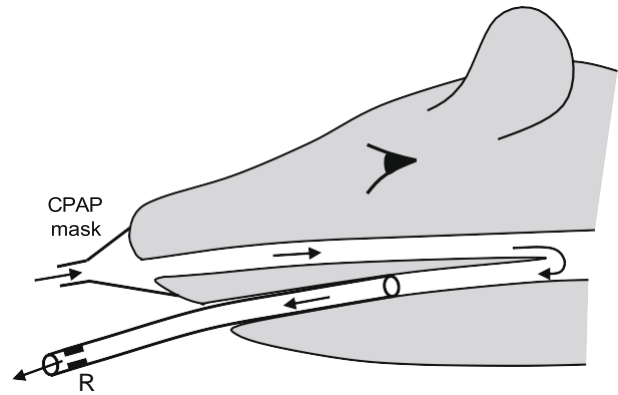


Fig. 1. Diagram of the controlled oral leak used in Setting II.

obtained from the left nostril, suspended in 0.9% NaCl solution and maintained in ice. Each sample was pooled on a glass slide (Cytospin IV, Shandon Scientific, UK) fixed and Wright-stained. A total of 1000 cells were counted in each sample in a random manner (bright-field 40 × Eclipse TE2000, Nikon, Japan). Two counts of each sample were performed in a blind manner by two different evaluators. Counted cells were classified to compute the percentage of neutrophils over 1000 epithelial cells.

2.3. Statistical analysis

Data are presented as mean ± standard error of the mean (SEM). Comparisons between different groups were carried out by the Mann-Whitney Rank Sum Test or by the Kruskal-Wallis test for comparisons of 3 or more groups. Statistical significance was assumed for $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Setting I

There were no significant differences in the percentage of neutrophils between naïve and sham-CPAP (0.18 ± 0.05 vs. 0.16 ± 0.05 ; $p = 0.83$), and therefore we decided to consider naïve as the control group for further comparisons. Compared to naïve, the application of 10 cm H₂O nCPAP for 5 h caused a significant in-

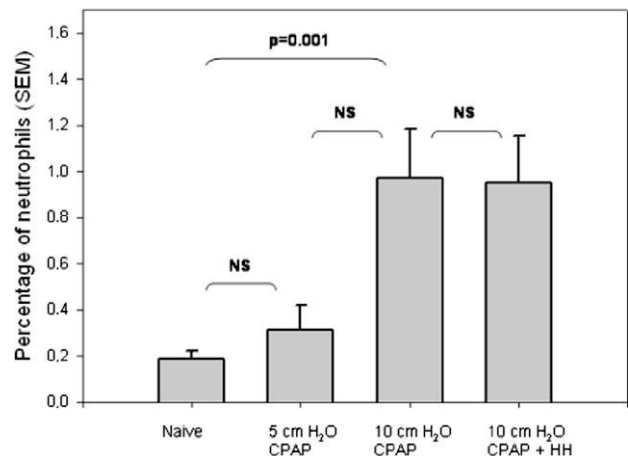


Fig. 2. Setting I: neutrophil percentage (%) in the nasal mucosa of a control group and after application of nasal CPAP in a sealed system (no oral leaks). Naïve: no CPAP, nCPAP: nasal CPAP (5 and 10 cm H₂O × 5 h), nCPAP + HH: nCPAP (10 cm H₂O × 5 h) + Heated humidification (100%, 32 °C).

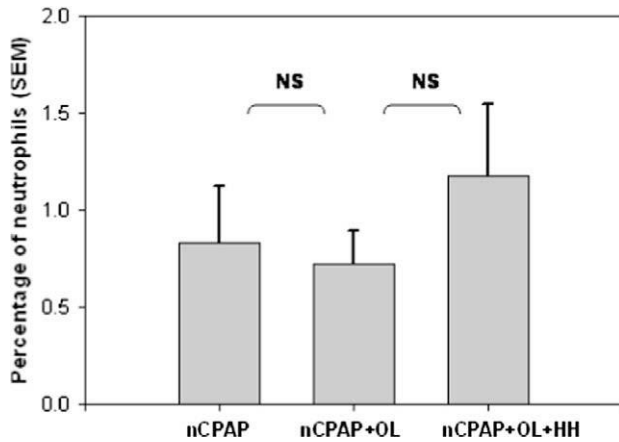


Fig. 3. Setting II: neutrophil percentage (%) in the nasal mucosa after application of nasal CPAP in the presence of a controlled oral leak. nCPAP: nasal CPAP (10 cm H₂O × 5 h), nCPAP+OL: nasal CPAP (10 cm H₂O × 5 h) + oral leak (31/s), nCPAP+OL+HH: nasal CPAP (10 cm H₂O × 5 h) + controlled oral leak (31/s) + heated humidification (100%, 32 °C).

crease in the number of neutrophils found in the nasal mucosa ($0.96 \pm 0.26\%$, $p = 0.001$). The percentage of neutrophils for each group of treatment is expressed in Fig. 2. When heated humidification was applied the percentage of neutrophils was also increased and similar to the nonhumidified paired nCPAP group ($0.95 \pm 0.27\%$ vs. $0.96 \pm 0.26\%$; $p = 0.97$) (Fig. 2).

3.2. Setting II

The presence of a controlled oral leak during the administration of CPAP at 10cm H₂O for 5 h did not generate significant differences in the percentage of neutrophils between the leak nCPAP group and the nCPAP group alone ($0.75 \pm 0.19\%$ vs. $0.83 \pm 0.29\%$; $p = 0.70$). Moreover, the application of humidification to the oral leak system did not result in significant changes in nasal inflammation ($1.17 \pm 0.37\%$ vs. $0.75 \pm 0.19\%$; $p = 0.60$) (Fig. 3).

4. Discussion

The results obtained in the present study are consistent with previously published data and show that 5 h of nasal tissue compression caused by a mechanical stimulus such as conventional nCPAP is enough to trigger an early local inflammation in the nasal mucosa [9]. The presence of local inflammation seems to be dose-sensitive in our study. This setting mimics the application of CPAP through a mask in OSA patients during one-night treatment. To our knowledge this is the first animal model that addresses the effects of air humidification during nCPAP treatment with and without an oral leak. One of the advantages of this rat model is that it avoids preexisting nasal disorders such as nasal obstruction or upper airway inflammation. Such conditions have been reported to favour the occurrence of OSA and to be responsible for methodological factors that can interfere with nasal inflammation in clinical settings [12].

On a daily practice, rhinitic symptoms are common in patients diagnosed with OSA, and nasal obstruction has been considered a risk factor for sleep apnea. Furthermore, 46–73% of patients receiving nasal CPAP report significant local side effects such as nasal congestion, dry nose or throat [7,12]. The flow of dry air through the nose has been considered to dry the mucosa and increase nasal airway resistance. This also stimulates local nerves and leads to the release of inflammatory mediator cells [14,15]. Heated humidified air has been used to treat these symptoms with variable results. In

a short-term, crossover study patients with CPAP therapy received HH, cold humidification or no humidification in a randomized fashion [4]. Compliance with heated CPAP was found to be significantly higher when compared to no humidification, but objective measures to assess the presence of local inflammation were not taken. In another study, Neil et al. found only mild improvement in CPAP compliance with the addition of air humidification [16]. Other authors have shown opposite results [6,7,12]. Mador et al. analyzed whether the addition of HH at treatment initiation would provide superior outcomes compared to providing HH only when patients complained of relevant upper airway symptoms. They found improvement of dry nose and mouth sensations, but no improvement in compliance or quality of life [7]. Moreover, Wiest et al. could not demonstrate the usefulness of HH during the initiation phase of CPAP in order to improve comfort and patient acceptance [6].

Some clinicians believe that nCPAP therapy with HH could prevent or improve mucosal dehydration, although scientific results are not conclusive [7,13]. As a matter of fact, the American Academy of Sleep Medicine has recommended the use of HH as standard of practice [17], adding systematic HH to the nCPAP. But since this intervention is still controversial according to evidence based medicine, in many European centers HH is only recommended in patients with nasal or pharyngeal complaints. A number of disadvantages, such as the need for more space, more servicing, cleaning issues and transport effort have been mentioned for humidifier systems. Potential problems include an increased likelihood of operating errors by the patients and colonization of the humidifier for pathogens [6]. HH also adds significant cost and complexity to nCPAP treatment [4,16]. In fact, the prescription of HH represents 40% of the cost of a CPAP machine [13] and represents an increased maintenance effort for the patient. From this point of view, more research to clarify this topic seems definitively necessary.

4.1. First setting

From an objective point of view, the results obtained in the first setting of our study seem to support the idea that in a sealed system (with no oral leaks) heated humidity does not reduce the inflammatory response triggered by mechanical compression of the nasal mucosa. Moreover, the presence of nasal inflammation seems to be dose-dependant. Unfortunately, other important aspects as subjective local symptoms cannot be addressed in this animal model. In humans, the possibility exists that HH may improve nasopharyngeal dehydration, improving comfort with nasal CPAP even in the presence of nasal inflammation. This could be a determinant in long-term compliance.

4.2. Second setting

It is believed that the presence of a mouth leak increases nasal symptoms. An oral leak causes a high unidirectional inspiratory nasal flow of relatively cold and dry air, promoting drying of the nasal mucosa, as it cannot recover water delivered to inspired gases during expiration [18]. Excessive drying of the nasal mucosa has also been shown to release vasoactive amines and leukotrienes which increase superficial mucosal blood flow leading to increased nasal resistance [10,11].

The results obtained in the second setting of our study addressed the potential impact of an oral leak as a mechanism of nasal inflammation when CPAP is administered. To evaluate the effects of a mouth leak on nasal inflammation, we developed a controlled oral leak model that accounts for the leak created by an open mouth. Inversely to the expected, we found that the presence of the leak did not enhance the local inflammatory response in an

acute rat model treated with nCPAP and that the addition of heated humidification to the nCPAP with a controlled oral leak did not reduce nasal inflammation in our animals.

In a previous study in healthy humans Hayes et al. reported that a brief period of nasal CPAP with an open mouth led to an increase in nasal mucosa vascular congestion measured by laser doppler blood flowmeter [10]. This effect was not seen when nasal CPAP was applied with a closed mouth. Moreover, even with a mouth leak, the change in the nasal blood flow could be prevented by warming and humidifying the inspired air. Richards et al., using nasal CPAP with an open mouth, were also able to show an increase in nasal airway resistance measured by posterior rhinomanometry [11]. In our experimental setting, we were unable to detect changes in neutrophil extravasation in the nasal mucosa with the introduction of an oral leak, strongly suggesting that nasal neutrophilic response was not prevented by the addition of HH.

The results obtained in our acute animal model differ from those previously conducted in healthy humans, concluding that under CPAP treatment opening the mouth is responsible for nasal congestion. The discrepancies may be explained by methodological aspects. We analyzed the percentage of neutrophils in the nasal mucosa of the rats instead of analyzing nasal blood flow [10] or nasal resistance [11], and we do not know the degree of correlation between neutrophils extravasation and doppler or rhinomanometry measurements. In contrast, our results agree with a recent study in humans where total inflammatory cell counts were obtained from the nasal lavage of patients treated with CPAP for 3 days [19]. The authors found a significant rise of inflammatory cells when compared to initial values, suggesting that the compression exerted by the CPAP evoked nasal inflammation.

It could be postulated that different stimuli (mechanical compression, temperature changes, dryness) concur on the nasal mucosa when CPAP is administered, triggering in each of them different mechanisms that finally lead to nasal congestion.

Despite the advantages of an experimental rat model in isolating the inflammatory effects of nCPAP, it is debatable whether the results obtained in our study can be translated to humans. This should not be a problem given that our objective was to determine whether nasal tissue inflammation induced by mucosal compression was modified by the addition of heated air humidification in a sealed system and in the presence of controlled oral leaks. Also, we used a simultaneous control group to ensure that the only factor causing the results was the application of nCPAP with or without humidification. As assumed in many studies [9,20–22], similar basic response mechanisms are observed at cell and tissue levels in mammals.

One of the limitations of our study is that it only evaluated the acute effect of nCPAP and HH. In many OSA patients treated with long term nCPAP, rhinitic symptoms are not documented or are small, allowing treatment tolerance. Under normal physiological conditions, early inflammation triggered by nCPAP could be compensated by adaptive anti-inflammatory mechanisms. Nevertheless, preconditioning could also be present causing the mechanical stimulus to act as a second-hit source of injury. For example, patients with previous rhinitis could suffer an enhanced upper airway inflammation resulting in therapy intolerance. Chronic animal models are therefore needed to study the long term nasal effects of nCPAP with and without humidification.

In conclusion, our study confirms that 5 h of CPAP in an acute rat model induces a dose-dependant early local inflammation with

neutrophil extravasation and shows that the addition of humidification does not improve neutrophil extravasation in a sealed system or in the presence of mouth leaks. Air humidification applied to an acute animal model of nCPAP with and without an oral air leak does not seem to reduce nasal inflammation.

Acknowledgement

Supported in part by Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF 2008-02991), FIS-PI050194, FIS-PI080277 and SEPAR-2007-760.

References

- [1] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–5.
- [2] Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988;94:1200–4.
- [3] Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ, et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1994;105:429–33.
- [4] Massie CA, Hart RW, Peralez K, Richards GN. Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. *Chest* 1999;116:403–8.
- [5] Wiest GH, Fuchs FS, Brueckl WM, Nusko G, Harsch IA, Hahn EG, et al. In vivo efficacy of heated and non-heated humidifiers during nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)-therapy for obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2000;94:364–8.
- [6] Wiest GH, Harsch IA, Fuchs FS, Kitzbichler, et al. Initiation of CPAP therapy for OSA: does prophylactic humidification during CPAP pressure titration improve initial patient acceptance and comfort? *Respiration* 2002;69:406–12.
- [7] Mador MJ, Krauzza M, Pervez A, Pierce D, Braun M. Effect of heated humidification on compliance and quality of life in patients with sleep apnea using nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2005;128:2151–8.
- [8] Engleman HM, Wildt MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2003;7:81–99.
- [9] Almendros I, Acerbi I, Vilaseca I, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Continuous positive airway pressure (CPAP) induces early nasal inflammation. *Sleep* 2008;31:127–31.
- [10] Hayes MJ, McGregor FB, Roberts DN, Schroter RC, Pride NB. Continuous nasal positive airway pressure with a mouth leak: effect on nasal mucosal blood flux and nasal geometry. *Thorax* 1995;50:1179–82.
- [11] Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:182–6.
- [12] Pepin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Levy P. Side-effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome – study of 193 patients in 2 French sleep centers. *Chest* 1995;107:375–81.
- [13] Martins de Araújo MT, Barros Vieira S, Corral Vasquez E, Fleury B. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;117:142–7.
- [14] Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol* 2006;68:563–83.
- [15] Toghias AG, Naclerio RM, Proud D, et al. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast-cell involvement. *J Clin Invest* 1985;76:1375–81.
- [16] Neil AM, Wai HS, Bannan SPT, et al. Humidified nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2003;22:258–62.
- [17] Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006;29:375–80.
- [18] Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2004;126:1248–54.
- [19] Skoczinski S, Ograbek-Król M, Tazbirek M, Semik-Orzech A, Pierzchala W. Short-term CPAP treatment induces a mild increase in inflammatory cells in patients with sleep apnea syndrome. *Rhinology* 2008;46:144–50.
- [20] Nacher M, Serrano-Mollar A, Farré R, Panes J, Seguí J, Montserrat JM. Recurrent obstructive apnoea trigger early systemic inflammation in a rat model of sleep apnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;155:93–6.
- [21] Almendros I, Carreras A, Ramírez J, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur Respir J* 2008;32:399–404.
- [22] Farré R, Nacher M, Serrano-Mollar A, Gáldiz JB, Alvarez FJ, Navajas D, et al. Rat model of chronic recurrent airway obstructions to study the sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007;30:930–3.