



**universidad
de león**

Departamento de Ciencias Biomédicas

Área de Fisiología

**"Valor de la somnolencia sobre los marcadores
de función ventricular y en el beneficio del
tratamiento con presión positiva continua
en la vía aérea en el
Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño"**

Paola Gudiel Arriaza

León, 2013

A mi Abuelo, por ser un ejemplo y el principio de todo.

A mi Madre, por su fortaleza y confianza.

A Pedro, por su paciencia y apoyo en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

El origen de ésta tesis doctoral es una cadena de circunstancias y buenas personas:

A la Dra. Sonia Sánchez Campos, a quien conocí al iniciar los cursos de doctorado durante mis primeros años de residencia en Neumología en Oviedo. Gracias por tu accesibilidad y por tu ayuda.

A la Dra. Amparo Sánchez Serrano, a quien conocí pasados unos años y trabajando en otra ciudad, Salamanca, y que me abrió las puertas la de Unidad de Trastornos del Sueño para llevar a cabo este proyecto. Gracias por tu motivación, generosidad y apoyo constantes durante el tiempo de elaboración de ésta tesis, además de tu amistad sincera.

Al Dr. Rafael González Celador, (*In memoriam*), un gran profesor durante la carrera, y posteriormente amigo, que me dedicó su valioso tiempo durante largas tardes de estadística intensiva en la Facultad de Medicina y sin quien una vez recopilados todos los datos, nada hubiese sido posible. Gracias Rafa por tu alegría, optimismo y visión de la vida.

A la Unidad de Trastornos del Sueño del Hospital Clínico Universitario de Salamanca porque es fruto del trabajo de un excelente equipo a lo largo de muchos años.

Parte de los resultados expuestos en la presente Tesis Doctoral han sido propuestos como comunicaciones a congresos:

- “Predictor factors of cardiovascular morbidity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome” Gudiel Arriaza, P., Sánchez Serrano, A., González Celador, R., Sánchez Campos, S. Federation of European Physiological & Spanish Physiological Society Scientific Congress (FEPS). Santiago de Compostela, 2012.
- “Myocardial alterations in asymptomatic patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome” Gudiel Arriaza, P., Sánchez Serrano, A., Sánchez Campos, S., Cadenas, S. European Respiratory Society (ERS) Barcelona, 2013.

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 HISTORIA Y EVOLUCIÓN	3
1.2 SUEÑO	
1.2.1 DEFINICIÓN	7
1.2.2 FASES DEL SUEÑO	8
1.2.3 NEUROFISIOLOGÍA DEL SUEÑO	10
1.3 SINDROME DE APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO (SAHS)	
1.3.1 DEFINICIÓN	14
1.3.2 EPIDEMIOLOGÍA: PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO	18
1.3.3 FISIOPATOLOGÍA	26
1.3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	31
1.3.5 DIAGNÓSTICO MEDIANTE POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA	37
1.3.6 TRATAMIENTO CON CPAP	38
1.3.7 RIESGO CARDIOVASCULAR Y SAHS	41
1.3.8 SAHS Y SOMNOLENCIA	47
1.3.9 SOMNOLENCIA COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SAHS Y MECANISMOS IMPLICADOS.	50
2. HIPÓTESIS	54
2.1 JUSTIFICACIÓN Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS	55
2.2 OBJETIVOS	
2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	55
2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	55
3. MATERIAL Y MÉTODO	
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	56
3.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO	56
3.3 POBLACIÓN	57
3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	57
3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	57
3.4 MUESTRA	
3.4.1 CÁLCULO DEL TAMAÑO	58
3.4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	59
3.5 METODOLOGÍA	
3.5.1 OBTENCIÓN DE LOS INDIVIDUOS EN ESTUDIO	60
3.5.2 PROCEDIMIENTO GENERAL	61
3.5.3 PRUEBAS Y EQUIPOS EMPLEADOS	64
3.5.4 VARIABLES ANALIZADAS	82
3.5.5 MANEJO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	92
3.5.6 ERRORES Y SESGOS. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	95
4. RESULTADOS	98
5. DISCUSIÓN	149
6. CONCLUSIONES	160
7. BIBLIOGRAFÍA	161
8. ANEXOS	179
9. ÍNDICE DE FIGURAS	181
10. ÍNDICE DE TABLAS	182

1. INTRODUCCIÓN

El interés por los trastornos del sueño, y especialmente el Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS), ha aumentado desde su resurgimiento a finales de la década de los noventa por los estudios relativos a la neurobiología del sueño, que demuestran que se trata de una patología muy prevalente representando un importante problema de salud pública y que, sin tratamiento, puede asociarse a un deterioro de la calidad de vida, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, accidentes de tráfico, aumento del riesgo de complicaciones peroperatorias y asociación con un exceso de mortalidad.

Desde las primeras descripciones de la apnea del sueño hasta la actualidad, ha quedado claro el carácter multidisciplinar de su estudio y tratamiento, ya que es una entidad que ha sido abordada por la gran mayoría de especialidades médicas y quirúrgicas. Sin embargo, el estudio de esta entidad ha sido principalmente liderado por especialistas en el aparato respiratorio o neumólogos, y probablemente el Síndrome de Apnea del Sueño sea lo que ha supuesto, a su vez, un mayor impacto y ha generado más cambios en la práctica actual de esta especialidad.

El SAHS se define como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño.

La excesiva somnolencia diurna constituye uno de los síntomas de la triada clínica principal del SAHS, pero como hecho aislado o en combinación con otros, no ha demostrado suficiente valor en el diagnóstico de sospecha y como variable de indicación de tratamiento, ya que puede aparecer en individuos sanos con una elevada frecuencia o estar ausente en pacientes con SAHS.

Multitud de estudios apoyan el hecho de que un exceso de apneas o hipopneas obstructivas durante el sueño pueda constituir un factor de riesgo cardiovascular independientemente de la somnolencia o sin necesidad de que ésta se manifieste. No obstante, hay que tener en cuenta que muchos datos han nutrido la literatura

científica en este sentido con una política de publicación, en general, a favor de los resultados positivos, e incluso, en ocasiones, con metodologías cuestionables.

Respecto a esta argumentada relación SAHS-patología cardiovascular, incluso la corrección de los fenómenos moleculares básicos acontecidos (liberación de factores inflamatorios, procoagulantes y generación de estrés oxidativo) con la aplicación de presión positiva en la vía aérea (CPAP nasal), no se traduce necesariamente en una mejora contundente de la morbimortalidad en estudios aleatorizados cuando se aplica el tratamiento de elección y probadamente eficaz en el control de la somnolencia en los pacientes diagnosticados de SAHS.¹ Es posible que, tal vez, sea demasiado tarde para actuar con la CPAP nasal cuando ya se han establecido las lesiones vasculares que inducen a la morbimortalidad cardiovascular. Por otro lado, es obvio que, en todo caso, el SAHS sería un factor de riesgo más, asociado a los ya conocidos y consagrados (obesidad, dislipidemia, hiperglucemia, tabaquismo) que actúan como factores de confusión y que, a pesar del esfuerzo por controlarlos, resulta a menudo difícil establecer la ponderación correspondiente a cada factor.

Así, desde la pasada década, ha surgido un especial interés en el síndrome de apnea del sueño sin somnolencia² y, a su vez, en recientes publicaciones, ya existen controversias sobre la relación del SAHS con la hipertensión sistémica.³ Del mismo modo, desde hace más de diez años, circula la interrogante sobre la efectividad del tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS sin somnolencia y, en concreto, referida a la reducción de los valores de presión arterial.^{4,5}

La hipersomnia diurna es un síntoma poco específico y sensible y su medida objetiva resulta difícil, y es preceptivo descartar otras causas de la misma antes de atribuírsela al SAHS, pero parece claro que los somnolientos por el SAHS mejoran con CPAP nasal y que no deja de ser cuestionable éticamente dejar sin tratamiento a pacientes asintomáticos con un índice de apneas-hipopneas por hora de sueño (IAH) superior a 30.

El debate descansa sobre si, en el paciente asintomático, el SAHS constituye o no un factor de riesgo, o si cuando es asintomático debe tratarse, a pesar de que la somnolencia esté ligada a determinadas hormonas que pueden relacionarse con ella, y finalmente, con la patología cardiovascular. Esto es así porque, tras la

revisión de la literatura o los planteamientos por parte de los expertos de esta cuestión, no se acostumbra a concluir recomendaciones concretas a este respecto ni ofrecer una respuesta contundente.

En la presente Tesis Doctoral se pretende clarificar el significado y la trascendencia de la presencia o no de somnolencia en este proceso patológico y su relación con otro tipo de indicadores, en este caso bioquímicos, que se asocien con el riesgo cardiovascular, con el fin de facilitar el abordaje terapéutico, dándole el valor que le corresponde en el algoritmo decisional.

1.1. HISTORIA Y EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO.

El cuadro clínico del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) ha sido descrito y reconocido a lo largo de la historia por sus rasgos característicos sin que se comprendiese el proceso de la enfermedad, lo cual es un reflejo de que la Historia de la Medicina del Sueño y su investigación, se ha caracterizado tanto por un progreso extraordinario como por una ignorancia supina.

Pese a existir referencias de trastornos del sueño tan antiguas como las que pueden aparecer en la Biblia o en el Talmud, los orígenes griegos del estudio de la Apnea se reflejan en su etimología, *pnoia* (πνοια) o “respiración”, por lo tanto apnea se define como “cese de la respiración”. De la misma manera, desde los comienzos de la civilización, los misterios del sueño han intrigado a poetas, artistas, filósofos y mitólogos⁶ y se han descrito cuadros de somnolencia patológica en la epopeya hindú Ramayana, en las que se habla de un personaje, Kumbhakarna, que dormía durante meses seguidos, después se despertaba, y comía y bebía con voracidad antes de dormirse de nuevo.

Los vocablos sueño y somnolencia proceden del término latino *somnus*, del término griego *hypnos* y de los términos alemanes *sleps*, *slaf* y *schlaf*. Las ideas relativas al sueño no se fundamentaron en experimentos científicos sólidos hasta el siglo XX. Ishimori⁷ en 1909 y Legendre y Pieron⁸ en 1913, demostraron la

presencia de sustancias estimuladoras del sueño en el líquido cefalorraquídeo de animales de experimentación sometidos a períodos prolongados de vigilia.

En el siglo IV a.C., Hipócrates, padre de la medicina griega (460-377 a.C.), establece ya la relación entre la obesidad y la muerte súbita y hace referencia a la “respiración entrecortada” de ciertos tipos de sueño (Hippocrates, de morbis, liber II, sect V). Si bien, la noción de que corta es la vida de los “roncadores de boca abierta” era común en la antigüedad clásica, es en la *Varia Historia* de Claudius Aelianus (170-235 a.C.), en donde encontramos una de las primeras descripciones de un paciente con un cuadro sintomático de apnea y su tratamiento: “Dionisius de Heraclia, Rey de Pontus, glotón, obeso, con gran dificultad para respirar, era despertado con agujas para evitar que se ahogase”.⁹

En estas primeras fuentes greco-romanas, el trastorno se asocia principalmente a pacientes obesos con somnolencia y fatiga diurna. En estos primeros ejemplos, la obesidad del paciente es el denominador común, y los trastornos del sueño y de la respiración, se presentan como efectos secundarios del exceso de peso.

No va a ser hasta el siglo XX cuando se lleguen a desvelar finalmente los misterios de una enfermedad tan escurridiza. A principios del siglo XX la apnea seguía sin ser una entidad clínica reconocida como tal. Aunque ya existían informes sobre pacientes con obesidad e hipersomnolencia, fue el médico canadiense William Osler (1849-1919), que probablemente fuese lector de Charles Dickens, quién asoció inequívocamente el ronquido con la excesiva somnolencia y la obesidad, definiendo por primera vez a estos pacientes como “Síndrome de Pickwick”.¹⁰ Osler observó que existía una asociación entre obesidad e hipersomnolencia y describió el síndrome de hipoventilación-obesidad en 1918. Aunque este enfoque que relaciona las dolencias de apnea con personas obesas se haya mantenido hasta la fecha, pues es el perfil más repetido en los pacientes con obstrucción de las vías aéreas, la apnea puede estar provocada por otras causas y factores mucho más complejos, que pasaron desapercibidos en esta primera fase de la bibliografía clínica.

En 1956, Sidney Burnwell, cardiólogo, profesor y Decano de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, publica dos artículos en la revista *American Journal of Medicine*, y acuña oficialmente el término “síndrome de

Pickwick” basándose en la referencia literaria de Charles Dickens del personaje de “Joe”, el chico gordo en el Club de Pickwick. En el artículo, Burwell ofrece lo que para gran parte de la comunidad médica es la primera descripción de un paciente con SAHS ya que Joe era obeso, con facie abotargada, roncaba y presentaba somnolencia diurna. La realidad es que en 1955, Sieker describe el mismo grupo de síntomas en un paciente, y como Burwell, los atribuye a la obesidad, que condicionaba hipoventilación alveolar y por consiguiente una elevación de los niveles sanguíneos de dióxido de carbono y, como resultado final, somnolencia.¹¹ Sin embargo, años después Rodman y cols. y Lawrence, al estudiar individuos sin obesidad, atribuyen la hipoventilación alveolar a una hipoexitabilidad del centro respiratorio.^{12,13}

Más allá de la ficción literaria, la historia médica de la apnea está jalonada por una multitud de nombres propios. Con el avance en los estudios respiratorios en el siglo XVIII, empiezan a surgir las primeras referencias médicas a problemas de respiración en el sueño. Uno de los pioneros en el estudio de las vías respiratorias, el cirujano alemán Lorenz Heister (1683-1758) a quien se debe el uso moderno de la traqueotomía, publicó en 1753 el cuadro clínico y el protocolo de tratamiento para un paciente con síntomas de ahogo y cortes de la respiración al dormir.

No es hasta principios del siglo XIX, sin embargo, cuando médicos y psiquiatras investigan sistemáticamente la posible vinculación entre obesidad y excesiva somnolencia en la búsqueda de una causa que explicara el origen del síndrome. A pesar de que la actividad eléctrica del sistema nervioso fue demostrada por Luigi Galvani en el siglo XVIII y los potenciales de acción del cerebro fuesen descubiertos por el médico británico Richard Caton (Liverpool 1842-1926) en 1875, no fue hasta 1925 que Hans Berger midió la actividad eléctrica del cerebro humano.¹⁴ Es él, quien describe las ondas alfa y beta durante el sueño, y transcribe dichos impulsos eléctricos, en lo que llamó “Elektrenkephalogramm” en sus publicaciones de 1929¹⁵ y que se convertirá en lo que ahora conocemos como registros polisomnográficos.

A mediados de los años 50, los estudios agrupaban y relacionaban ya bajo un mismo paraguas los pilares sintomáticos básicos de la apnea: ronquidos, hipersomnia (exceso de sueño diurno y nocturno), obesidad, hipoxemia (descenso

de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial), hipercapnia (concentración excesiva de dióxido de carbono en sangre) y en casos más graves, fallo cardíaco. Es en estos años cuando las investigaciones despiertan el interés por el campo de la Medicina del Sueño, una disciplina por explorar y gracias a la que se abren innumerables posibilidades en la investigación neurológica.

A pesar de que en la década de 1960 hubo inicios de investigación en el área del trastornos del sueño en la Universidad de Stanford, la Medicina de los trastornos del sueño no comenzó a ser considerada con seriedad hasta 1970 en dicho centro, gracias a especialistas como Holland y colaboradores,¹⁶ que utilizaron el término de polisomnografía para denominar los registros que consistían en encefalografía, electrooculografía y electromiografía para la obtención de registros polisomnográficos que abarcaban toda la noche.

En 1972, ante el avance en el número de publicaciones, se organiza en Italia el primer simposio sobre patología respiratoria relacionada con el sueño, celebrado en la ciudad de Rimini. Éste es el primer foro científico en el que nacen los primeros estudios de la apnea-hipopnea del sueño y en él se presentan las nuevas modalidades de tratamiento. Hasta este momento la única alternativa de terapia que se ofrecía a pacientes con apnea del sueño era la solución quirúrgica en forma de traqueotomía. Si bien este tratamiento lograba reducir los síntomas en un gran número de pacientes, suponía una cirugía invasiva que los pacientes asumían con recelo. A pesar de ello, durante la siguiente década, a los sujetos diagnosticados no se les ofrecía más alternativa terapéutica que el paso por el quirófano.

En 1973, Guilleminault y colaboradores¹⁷ sugieren la existencia de una relación entre la apnea de sueño y la “muerte súbita del lactante”. En los años siguientes, Gulleminault estudia la apnea durante el sueño. Estos mismos autores en 1975, publicaron un artículo en el que se empleó el término de síndrome de apnea del sueño para definir sujetos con apneas obstructivas y excesiva somnolencia durante el día, ampliando las bases del conocimiento de la misma y completando el análisis de sus consecuencias vasculares.¹⁸

El hallazgo que revolucionó el tratamiento de la apnea del sueño fue la introducción de la presión positiva continua en la vía aérea o CPAP (por sus siglas en inglés: *continuous positive airway pressure*), descrita por primera vez en 1981

por Colin Sullivan en Sydney, Australia.¹⁹ Los modelos iniciales consistían en grandes y ruidosos aparatos que posteriormente fueron evolucionando hasta extenderse su uso a finales de los años ochenta. El hecho de disponer de un procedimiento efectivo para controlar la enfermedad supuso la sustitución de la traqueostomía como tratamiento de la apnea obstructiva del sueño, estimuló la investigación y búsqueda de individuos afectados por la misma y como consecuencia de ello, llevó a la aparición de centenares de clínicas especializadas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del sueño.

1.2. SUEÑO.

1.2.1. DEFINICIÓN

Desde el principio de los tiempos la definición y la descripción de las funciones del sueño han sido controvertidas, pero en la actualidad, el sueño se define en función del comportamiento de la persona que se queda dormida y de las modificaciones fisiológicas que suceden en el ritmo eléctrico cerebral en el momento del despertar.

Los criterios de comportamiento durante el sueño son: falta de movilidad o escasa movilidad, cierre de párpados, adopción de una postura característica para dormir, reducción de la respuesta a estímulos externos, inactividad, incremento del tiempo de reacción, elevación del umbral para el despertar, reducción de la actividad cognitiva y estado inconsciente reversible.

Los criterios fisiológicos, se basan en hallazgos observados mediante tres métodos: electroencefalografía (EEG), electrooculografía (EOG) y electromiografía (EMG), así como otras modificaciones fisiológicas observadas en la circulación y en la ventilación.

1.2.2. FASES

Según los criterios fisiológicos previos, el sueño se clasifica en dos fases: sueño NREM (del inglés non rapid eye movement o sueño sin movimientos oculares rápidos) y sueño REM (sueño con movimientos oculares rápidos). En una situación ideal, ambas fases se alternan de manera cíclica y cada ciclo tiene una duración de 90 a 110 min. Los dos primeros ciclos se caracterizan por un sueño con predominio de ondas lentas (SWS o *slow wave sleep*); los ciclos subsiguientes contienen menos SWS y, en ocasiones, éste no aparece en absoluto. Durante un período de sueño normal en el adulto aparecen de cuatro a seis de estos ciclos. La duración del sueño REM va aumentando desde el primero al último ciclo, y el episodio más prologado de sueño REM, que tiene lugar al final de la noche, puede tener una duración de 1 hora. Se puede decir entonces que, en el sueño del ser humano adulto, la tercera parte inicial está constituida por SWS, y el tercio final lo está por sueño REM; este hallazgo es de vital importancia debido a que algunas actividades motoras anómalas se asocian característicamente al SWS o al sueño REM. Según la versión actual del Manual de Valoración de Sueño de la AASM (2007):²⁰

- **Sueño NREM:** ocupa el 75-80% del tiempo de sueño en el adulto y se subdivide en tres fases, según criterios EEG:
 - N1: constituye el 3-8% del tiempo del sueño. El ritmo alfa (8-13 Hz), que es el ritmo dominante que aparece en vigilia, disminuye hasta el 50%, mezclado con ritmos teta más lentos (4-7 Hz) y con ondas beta. La actividad del EMG disminuye.
 - N2: constituye el 45-55% del tiempo de sueño. Se inicia a los 10-12 minutos de la fase 1 y viene anunciada por la aparición de husos del sueño (11-16 Hz) y de complejos K mezclados con ondas puntiagudas en el vértice. En el EEG muestra ondas teta y delta (<4Hz) que ocupan menos del 20% del trazado.
 - N3 o SWS: constituye hasta el 15-20% del tiempo total de sueño. Se inicia al cabo de aproximadamente 30-60 minutos de la fase N2. En ella, las ondas delta constituyen el 20-50% del trazado y posteriormente llegan a constituir más del 50% del trazado. Hacia el

final de esta fase, tiene lugar una disminución de la profundidad del sueño que se manifiesta en forma de movimientos corporales que aparecen en forma de artefactos en los registros de polisomnografía. Posteriormente, la fase N3 queda interrumpida brevemente por la fase N2, que se continúa con el primer ciclo de sueño REM aproximadamente a los 60-90 min del inicio del sueño.

- **Sueño REM:** Constituye el 20-25% del tiempo total de sueño. Pueden aparecer algunos períodos de apnea e hipopnea. Su trazado EEG consiste en un patrón rápido y de amplitud baja en el rango de la frecuencia beta, mezclado con una pequeña cantidad de ritmos teta, algunos de los cuales presentan morfología en dientes de sierra, que son series de ondas puntiagudas de 2,6 Hz, que parecen constituir el acceso al sueño REM. El primer sueño REM dura solamente unos pocos minutos, después el sueño evoluciona hacia la fase N2 del sueño NREM, seguida de fase N3, antes de que se inicie la segunda fase del sueño REM. En función de sus características en el EEG, EOG y EMG se puede clasificar en dos fases: tónica y fásica, aunque esta subdivisión no queda recogida en la versión actual del manual de la AASM.
 - Fase tónica: Persiste durante todo el sueño REM, sus elementos característicos son la desincronización del EEG, hipotonía y atonía de los grupos musculares principales y reducción de los reflejos monosinápticos y polisinápticos.
 - Fase fásica: Es discontinua y aparece superpuesta a la fase tónica, se observan oscilaciones fásicas en la presión arterial y frecuencia cardíaca, respiración irregular, actividad muscular espontánea en el oído medio, sacudidas mioclónicas en los músculos faciales y de los miembros y movimientos de la lengua.

La macroestructura del sueño se refiere a los estados y fases del sueño, ciclos de sueño descritos anteriormente, así como en la latencia del sueño (tiempo que se tarda en quedarse dormido), eficiencia del sueño (proporción entre el tiempo total de sueño y el tiempo total que se permanece en la cama, expresado en forma de porcentaje, y el despertar tras el inicio del sueño.

Dicha macroestructura puede verse modificada por diversos factores exógenos como el ruido, ejercicio físico, temperatura ambiente, drogas y alcohol; y también por factores endógenos, como la edad, características previas del ciclo sueño-vigilia, fase circadiana o trastornos del sueño.

1.2.3. NEUROFISIOLOGÍA DEL SUEÑO

Lydic y colegas²¹ en 1980 confirmaron la existencia en el ser humano del núcleo supraquiasmático, afirmando que en dicha zona se encontraba localizado el reloj biológico. Este núcleo, actúa como un marcapasos y sus neuronas son responsables de la generación de ritmos circadianos, contiene receptores para melatonina y, además, se ha demostrado la presencia de diversos neurotransmisores en las terminaciones aferentes y en las interneuronas del núcleo supraquiasmático, tales como la serotonina, neuropéptido Y, vasopresina, péptido intestinal vasoactivo y ácido gamma aminobutírico.²²

Durante el sueño nocturno aumentan las concentraciones plasmáticas de prolactina, hormona del crecimiento y testosterona. La melatonina es una hormona sintetizada por la hipófisis y su secreción máxima tiene lugar durante la noche; puede ser un modulador del ritmo circadiano en relación con el ciclo luz-oscuridad.

Los ritmos circadianos pueden ser manipulados para el tratamiento de ciertas enfermedades, mediante la cronoterapia. El ritmo circadiano de los mamíferos en general, y del hombre en particular, depende en buena medida de una base genética, como describe Bellivier,²³ aunque existen otros factores influyentes en dicho ritmo.²⁴

Se han propuesto varias teorías sobre la función del sueño, aunque ninguna explica completamente y al detalle las funciones biológicas del sueño. Se ha demostrado, sin embargo, que la privación del sueño en el ser humano causa somnolencia y alteraciones de la actividad, vigilancia, la atención, la concentración y la memoria. También puede dar lugar a efectos metabólicos, hormonales e inmunológicos.

Diversos estudios²⁵ han demostrado la elevación de las concentraciones de cortisol, incluso tras la privación parcial de sueño, y también una alteración a la tolerancia de glucosa. La privación crónica provoca la disminución de tirotrópina, un incremento en la concentración nocturna de cortisol y una hiperactividad simpática, todos ellos factores de riesgo para la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus. No obstante, parece ser que en todos estos experimentos, el estrés ha sido un factor de confusión importante, y que dichas consecuencias negativas no estén relacionadas únicamente con la privación de sueño sino con una combinación de estrés y falta de sueño.

También se ha descrito la función del sueño sobre la termorregulación,²⁶ pues durante el sueño se mantiene la homeostasis correspondiente a la regulación de la temperatura, mientras que tras la privación total de sueño se producen alteraciones importantes en la termorregulación.

1.2.3.1. NEUROANATOMÍA Y NEUROQUÍMICA DEL SUEÑO

El sueño es un estado dinámico durante el cual hay activación de unas regiones neuronales e inhibición de otras, acciones que están neuroquímicamente mediadas.

La vigilia normal está asociada con la activación de varios sistemas activos de despertar. Se trata de neuronas aminérgicas (noradrenalina, dopamina, serotonina) situadas en el tronco del encéfalo e hipotálamo posterior, neuronas colinérgicas del tronco y de la región prefrontal, y neuronas con actividad hipocretina del hipotálamo lateral (fig.1). Colectivamente estos sistemas actúan sobre diencefalo y neocórtex, lo que determina la aparición de patrones electroencefalográficos propios de la vigilia.

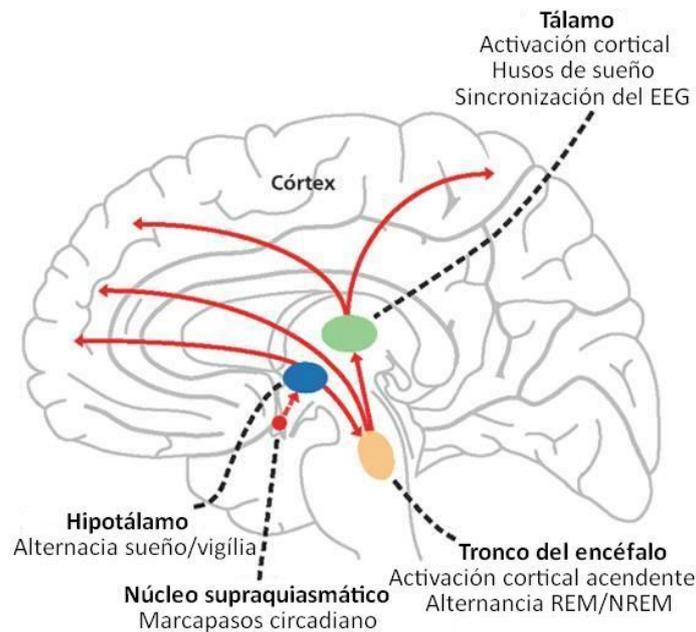


Figura 1. Neuroanatomía del sueño (Modificada de Magnot E. et al. *Nat. Neuroscience* 2002,5 1071-1075.)

La descarga de estos sistemas de despertar declina rápidamente al inicio del sueño, lo que significa que la transición de vigilia a sueño entraña una inhibición de los mismos. Una fuente neurológica importante de esta inhibición se localiza en la región preóptica del hipotálamo, presentando fuerte activación durante el sueño, y una actividad inversa durante los despertares. La mayoría de las neuronas de esa región preóptica sintetizan GABA.

Las evidencias anatómicas y funcionales soportan la hipótesis de que las neuronas gabaminérgicas de los núcleos preóptico medial y ventrolateral ejercen un control inhibitorio sobre los sistemas monoaminérgicos e hipocretínicos durante el sueño. Es más, los conocimientos actuales indican que los núcleos hipotálamicos preóptico medial y ventrolateral son objetivos de factores endógenos del sueño, como la adenosina y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento. Estudios recientes sugieren que las neuronas del área preóptica tienen un papel homeostático en la regulación del sueño REM y NREM.²⁷

Aunque no hay una interacción directa entre los dos sistemas parece ser que tanto el área preóptica ventrolateral (VLPO) y como las hipocretinas inervan los principales componentes del sistema del despertar ascendente, como el locus coeruleus adrenérgico (LC), el núcleo dorsal del rafe serotoninérgico (DR) y el

núcleo tuberomamilar histaminérgico (RGT). El sistema VLPO lo inhibe y el sistema hipocretina lo activa. Así, el hipotálamo puede servir como un centro “interruptor del sueño” bajo la influencia del reloj circadiano (fig.2). Además de estos sistemas de despertar ascendente, las pruebas farmacológicas sugieren la implicación de la dopamina, especialmente en el área tegmental ventral (A10), para el control de la vigilia. El sistema dopaminérgico, incluidas las proyecciones descendentes del área 11 (A11), también puede ser particularmente importante para control motor relacionado con el sueño en condiciones tales como la cataplejía y los movimientos periódicos de miembros inferiores. Reciente evidencia anatómica y farmacológica sugiere que la serotonina es importante para el control motor del núcleo del hipogloso, y la desregulación de este sistema puede implicar la resistencia de vía aérea superior en el SAHS.²⁸ La histamina es una amina promotora de la vigilia, aunque también tiene otras acciones periféricas.

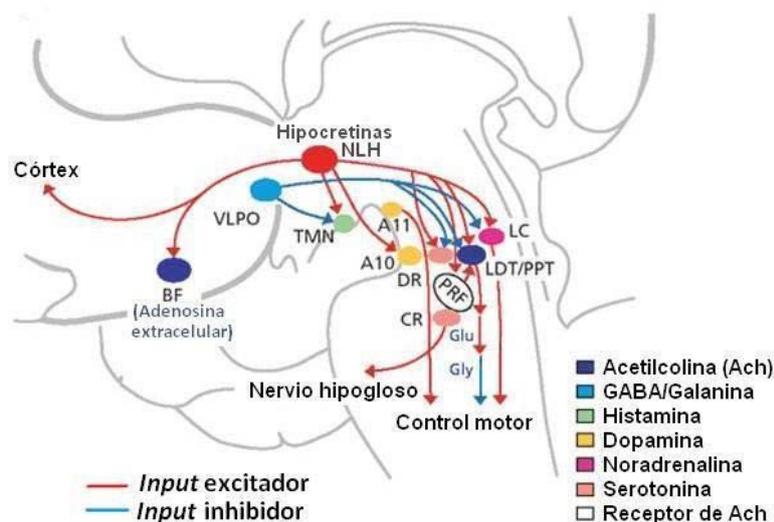


Figura 2. Neuroquímica del sueño. Núcleos involucrados en el sistema del despertar, sueño y ciclo vigilia-sueño NLH: núcleo hipotalámico lateral; TMN: núcleo tuberomamilar; A10: área 10 (área tegmental ventral); A11: área 11; BF: núcleos del cerebro anterior basal; CR: rafe caudal; DR: núcleo del rafe dorsal; LC: locus coeruleus; LDT/PPT: núcleos tegmentales dorsolaterales/ núcleos pedúnculospontinos; PRF: formación reticular pontina; VLPO: área preóptica ventrolateral; Glu: glutamato; Gly: glicina. (Modificada de Magnot E. y cols. *Nat. Neuroscience* 2002,5 1071-1075.)

Además de las citadas, hay otras estructuras cerebrales relacionadas con la función del sueño (fig.3).^{29,30} Podría decirse que existen unos relojes biológicos situados en el sistema nervioso central que controlan el ciclo sueño-vigilia, destacando el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y que las eferencias del

núcleo supraquiasmático son bilaterales y profusas.³¹ Otros factores reguladores son los impulsos retinianos, el pH de la sangre o la glucemia.

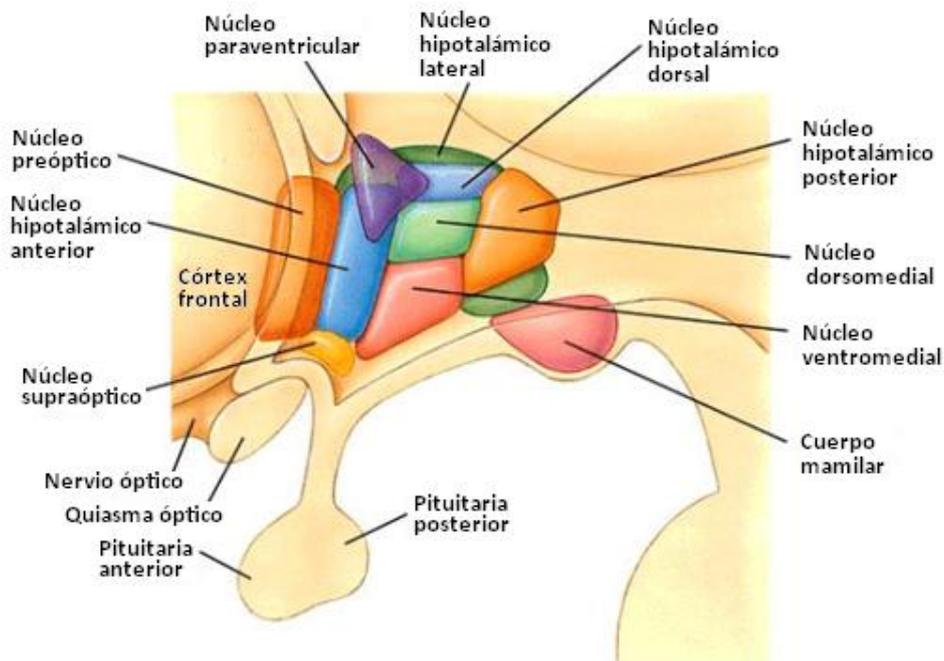


Figura 3. Núcleos del hipotálamo y otras regiones implicadas en el sueño (Modificado de Netter's Atlas of Human Neuroscience, 2003)

1.3. SINDROME DE APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO (SAHS)

1.3.1. DEFINICIÓN

El SAHS consiste en la aparición de episodios repetidos de pausas respiratorias anormales durante el sueño como consecuencia de una alteración anatomofuncional de la vía aérea superior que conduce a su colapso. En España, Montserrat y colaboradores,³² definieron el SAHS como un cuadro caracterizado por somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a una alteración anatomofuncional de la vía aérea superior que conduce a episodios repetidos de obstrucción de la misma durante el sueño, provocando descensos de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) y despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador. Esta definición es limitada ya que, aunque describe las manifestaciones clínicas, no especifica el número de eventos necesario por hora de sueño y la duración de los mismos.

Guilleminault³³ fue el que introdujo el término de síndrome de apnea del sueño y definió una apnea como el cese completo de la señal respiratoria de al menos 10 segundos de duración; éste es el tiempo necesario de parada del flujo aéreo para que existan consecuencias físicas apreciables, como por ejemplo la desaturación de oxígeno en sangre y desestructuración del sueño debido a despertares electroencefalográficos que se denominan microdespertares o por su término inglés "arousal". No obstante, no todas las apneas provocan un arousal.

Las paradas respiratorias de menos de 10 segundos de duración durante el sueño se denominan pausas, para distinguirlas de las apneas. Block³⁴ introdujo el concepto de hipopnea para referirse a la reducción parcial de la señal respiratoria que cursaba con desaturación, y comprobó que sus repercusiones clínicas eran similares a las apneas, acuñándose el término de síndrome de hipopneas durante el sueño.³⁵

Según los criterios de la American Academy of Sleep Medicine Task Force (AAMS),³⁶ una hipopnea es una reducción claramente discernible de la señal respiratoria que cursa con una disminución de la saturación de oxígeno de la hemoglobina de al menos un 3% y/o un despertar transitorio (arousal) en el electroencefalograma. Sin embargo no existe un criterio unánime en su definición y el descenso de la señal del flujo varía del 30 al 50% o cualquier reducción significativa. Por otra parte, los descensos de la SaO₂ oscilan entre el 2 y el 4% según distintos laboratorios. Incluso la definición de arousal no es homogénea en muchas unidades de sueño.

La hipopnea es un trastorno de la ventilación que consiste en una reducción importante del flujo aéreo respiratorio, por lo que no cumple los criterios definidos para la apnea, ya que se mantiene un cierto flujo ventilatorio, si bien tiene bases fisiopatológicas parecidas a las de la apnea, como la aparición de despertares transitorios del sueño y la desaturación de oxígeno en sangre. La definición de hipopnea, por tanto, es más discutible, existiendo distintas definiciones de la misma, lo que supone un problema a la hora de comparar estudios que han usado distintos aparatos para medir la ventilación (neumotacógrafo, pletismografía corporal, sonda de presión nasal, termistor o métodos combinados) y criterios distintos para describirla, que no facilitan la estandarización del diagnóstico en los

diversos laboratorios de sueño. La primera definición de hipopnea la realizó Gould en 1988, señalando que una hipopnea era una reducción del flujo ventilatorio asociada a una desaturación de oxígeno. En los años siguientes, en parte debido a la mejoría de los equipos polisomnográficos capaces de detectar las alteraciones respiratorias con más precisión, la definición de hipopnea ha variado.

El termistor es el método más utilizado, aunque se ha encontrado una sensibilidad preocupantemente baja entre los diferentes termistores probados.³⁷ Sin embargo, tanto el neumotacógrafo como la pletismografía corporal pueden considerarse también métodos de referencia. Estos mismos estudios afirman que usando la combinación de pletismografía inductiva y sonda de presión nasal, se ha obtenido una sensibilidad del 86% con una especificidad similar.

Por otro lado, se ha observado que la inclusión o no de otros parámetros (desaturación o arousal) modifica el número total de episodios respiratorios detectados, aunque las diferencias son menores si se usan sistemas fiables para medir la ventilación y los umbrales bajos de hipopnea (descensos del 30%) tal como publicaron Tsai y colaboradores,³⁸ que encontraron diferencias en el número de sujetos diagnosticados de SAHS entre el 15 y el 32%, dependiendo del punto de corte elegido.

En 1994, en España, Peces-Barba³⁹ publicó sus resultados comparando el termistor y un neumotacógrafo, usando diferentes grados de definición de hipopnea y desaturación, junto con la inclusión o no de arousal, y observó importantes diferencias en el número de sujetos diagnosticados y en la gravedad de los mismos. El neumotacógrafo clásico, las gafas nasales o la sonda nasal o el equipo sensible para detectar la limitación al flujo, pueden ser elementos útiles para detectar síndromes de hipopneas no diagnosticados.

Definiciones de SAHS y de los principales eventos respiratorios: según el Documento Nacional de Consenso sobre el SAHS de 2005⁴⁰

- *Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS):* cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos,

metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. Estos episodios se miden con el Índice de Apneas-Hipopneas (IAH).

- *Apnea obstructiva*: Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistor, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.
- *Apnea central*: Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistor, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.
- *Apnea mixta*: Evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.

Tanto las apneas como las hipopneas pueden ser obstructivas, cuando se acompañan de un aumento del esfuerzo toracoabdominal; centrales, si este esfuerzo está ausente, o mixtas, como combinación de ambas. Las últimas comienzan con un componente central y terminan con un componente obstructivo.

- *Hipopnea*: Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio toracoabdominal que se acompaña de una desaturación (> 3%) y/o un microdespertar en el EEG.
- *Esfuerzos Respiratorios Asociados a microdespertares (ERAM/RERA)*: Período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (idealmente detectado por un incremento progresivo de la presión esofágica) que acaba con un microdespertar (arousal). También puede detectarse por periodos cortos de limitación del flujo o aplanamiento de la señal de la sonda nasal o reducciones del sumatorio toracoabdominal acompañados de un microdespertar).
- *Índice de Apneas Hipopneas (IAH)*: Suma del número de apneas e hipopneas por hora de sueño (es el parámetro más frecuentemente utilizado

para valorar la gravedad de los trastornos respiratorios durante el sueño). Un IAH superior a 5-10 se considera anormal. Sin embargo, un IAH anormal no define un SAHS por sí mismo. Desde un punto de vista práctico, y en relación con la práctica clínica, no es imprescindible la caracterización diferenciada de las apneas e hipopneas, dado que ambas tienen consecuencias similares y pueden describirse como episodios respiratorios con un índice final (o total que suma ambos).³⁶

- *Índice de Alteración Respiratoria (IAR)*: Suma del número de apneas + hipopneas + ERAM por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria). El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la literatura.

Diagnóstico de SAHS: En nuestro trabajo, aceptamos el diagnóstico de SAHS, según la definición de la AASM, cuando se da:

1. Un IAR $\geq 5/h$ asociado a uno de los siguientes síntomas:
 - A. Excesiva somnolencia diurna (ESD) no explicada por otras causas.
 - B. Dos o más de los siguientes:
 - B1. Episodios asfícticos repetidos durante el sueño.
 - B2. Despertares recurrentes durante el sueño.
 - B3. Percepción del sueño como no reparador.
 - B4. Cansancio y/o fatiga durante el día.
 - B5. Dificultades de concentración.

Es decir, 1 + A ó B.

Algunos consideran que el punto de corte IAH ≥ 5 es excesivamente bajo, especialmente en los ancianos, y más si se incluyen los RERAs.

1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad muy prevalente en la población general que afecta al 4-6% de los varones y al 2-4% de las mujeres en las edades medias de la vida, llegando hasta el 25% a partir de los 65 años.

En un estudio de Duran⁴¹ sobre una población no seleccionada, comprendida entre los 30 y los 70 años, de 2148 individuos, encontraron que un 35% de la población estudiada era roncadora y un 6% presentaba pausas respiratorias, y ambos fenómenos eran más frecuentes en varones y tendían a aumentar con la edad, estando significativamente relacionados con el SAHS; el IAH de la población fue superior a 10 en un 3.4% de los varones y un 3% de las mujeres. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Young y colaboradores, que encuentran una prevalencia del síndrome en el 2% de las mujeres y 4% de los varones en una población de adultos jóvenes usando como criterio diagnóstico la asociación de un IAH igual o superior a 5 y síntomas de hipersomnolencia diurna.⁴² Los mismos autores, en 2002, encuentran en hombres y mujeres adultos con un índice de masa corporal de 25 a 28, que 1 de cada 5 sujetos presentan SAHS leve (IAH>5), y 1 de cada 15 tienen SAHS moderado (IAH>15).⁴³

En la tabla 1 se presentan los estudios epidemiológicos más relevantes llevados a cabo tanto en España como en países anglosajones.

Autor	Muestra (n)	Edad (años)	IAH o RDI	Diagnóstico de SAHS ^a
Estudios españoles				
Marín (1977)	1.360	> 18 años	RDI \geq 10: 11% V, 6% M	RDI > 10+ ESD + ronquido 2,2% V, 0,8% M
Zamarrón (1999)	693	70	RDI \geq 5: 28,9% RDI \geq 10: 15,8% RDI \geq 20: 13,2%	RDI > 5 + ESD + ronquido 6,8% (IC del 95%: 1-12,2)
Solans (2001)	1.156	30-70	IAH \geq 10: 32% V, 16% M IAH \geq 10 < 30: 19% V, 13% M IAH \geq 30: 13% V, 3% M	IAH > 10 + Epworth > 10: 10% V, 3,4% M IAH > 10 < 30 + Epworth > 10: 4,8% V, 1,9% M IAH > 30 + Epworth > 10: 2,6% V, 0,7% M
Durán (2001)	2.148	30-70	IAH > 5: 26% V, 28% M IAH > 10: 19% V, 15% M IAH > 15: 14% V, 7% M IAH > 20: 10% V, 6% M IAH > 30: 7% V, 3% M	IAH > 10 + ESD 3,4% V (IC del 95%: 1-7) 3% V (IC del 95%: 1-6)
Durán (2001)	428	71-100	IAH > 5: 81% V, 79% M IAH > 10: 67% V, 62% M IAH > 15: 57% V, 49% M IAH > 20: 44% V, 37% M IAH > 30: 26% V, 21% M	IAH > 10 + ESD 20% V (IC del 95%: 14-27) 15% V (IC del 95%: 8-22)
Estudios anglosajones				
Young [*] (1993)	1.255	30-60	IAH \geq 5: 24% V, 9% M IAH \geq 10: 15% V, 5% M IAH \geq 15: 9% V, 4% M	IAH > 5 + ESD: 4% V, 2% M
Bixler (1998)	741	20-100	IAH \geq 5: 17% IAH \geq 10: 11% IAH \geq 20: 6%	IAH \geq 10 + ESD y/o hipertensión, y/o enfermedad cardiovascular 3,9% (IC del 95%, 2,8-5,6)
Bixler (2001)	1.000	20-100	IAH \geq 15: Todas las mujeres: 2,2% Menopausia Pre: 0,6% Post: 3,9% Tratamiento hormonal Con: 1,1% Sin: 5,5%	IAH > 10 + ESD y/o hipertensión, y/o enfermedad cardiovascular 1,2% (IC del 95%, 0,7-2,5)
Ancoli-Israel (1991)	420 385	65-99	IA \geq 5: 28% V, 20% M IA \geq 10: 11% V, 10% M IA \geq 20: 6% V, 2% M RDI \geq 10: 70% V, 56% M RDI \geq 20: 51% V, 39% M RDI \geq 40: 28% V, 21% M	

^{*}Estudio realizado en trabajadores, el resto realizados en población general. RDI: Respiratory disturbance index (número de episodios respiratorios por hora de registro); IAH: índice de Apneas-hipopneas por hora de sueño; IA: índice de apnea (número de apneas por hora de sueño); SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; EDS: excesiva somnolencia diurna; V: varones; M: mujeres. Todos los estudios son transversales realizados en dos fases y los sujetos fueron evaluados por polisomnografía convencional (sólo los estudios de Ancoli-Israel fueron realizados mediante poligrafía cardiopulmonar).
^aDefinición de SAHS según los autores.

Tabla 1. Prevalencia del Síndrome Apnea-hipopnea del Sueño

Según la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica publicada en 2010, el padecer SAHS causa además un deterioro de la calidad de vida, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, accidentes de tráfico, aumento del riesgo de complicaciones preoperatorias y se relaciona con un incremento de la mortalidad. Se ha demostrado que los pacientes no diagnosticados duplican el consumo de recursos sanitarios con respecto a los diagnosticados y tratados.^{44,45}

Por todo ello, se considera el SAHS un problema de salud pública de primera magnitud pero, a pesar de disponer de tratamientos muy eficaces, tan sólo se ha diagnosticado y tratado al 5-9% de los 1.200.000 a 2.150.000 sujetos afectados de SAHS que se calcula que hay en España, cifras extrapolables a nuestra Comunidad Autónoma.

Factores de riesgo:

De los factores de riesgo relacionados con el incremento de prevalencia de SAHS destacan:

- *Obesidad:* Existen múltiples evidencias⁴⁶ que confirman que el SAHS es más prevalente en la población obesa ($IMC > 30 \text{Kg/m}^2$) y que un IAH > 15 genera un riesgo relativo para hipertensión arterial de 3,2, ajustado por edad y sexo.⁴¹ El 50-90% de los pacientes con SAHS evaluados en las unidades de sueño son obesos; se ha observado también un mayor riesgo en personas que presentan un aumento del diámetro abdominal y cervical.⁴⁷

Aunque el mecanismo por el cual la obesidad puede favorecer la aparición de un SAHS no es bien conocido, la obesidad central podría precipitar o exacerbar un SAHS debido a un depósito de grasa en la VAS que podría afectar a su luz y/o distensibilidad. Existen indicios de que no sólo la obesidad influye en la prevalencia del síndrome sino incluso que la distribución de la grasa corporal podría relacionarse con ella, y quizá esa influencia podría ser dependiente de género. Un perímetro de cuello por encima de 17 pulgadas (43 cm), puede ser predictivo de gravedad de SAHS según han evidenciado varios estudios.⁴⁸

Además, el aumento del volumen de grasa abdominal podría predisponer a la hipoventilación durante el sueño y/o reducir la reserva de oxígeno, favoreciendo la desaturación durante el sueño. Estos efectos pueden ser aditivos a través de un gen o grupo de genes que influyan tanto en la masa ponderal como en el control ventilatorio. Otros factores genéticos relacionados con el metabolismo, la termogénesis, el depósito de grasa y los hábitos alimentarios, que están asociados a anomalías en las funciones

autónomas, endocrinas e hipotalámicas, contribuyen al desarrollo de obesidad.

Aunque se desconoce la prevalencia exacta de apneas durante el sueño entre los obesos, la asociación que existe entre el incremento de peso y las apneas e hipopneas durante el sueño no admite dudas. Además, se ha observado que en muchos pacientes obesos con SAHS, éste se reduce en su gravedad al perder peso el paciente.

La obesidad central o visceral, se asocia con un mayor riesgo de SAHS,⁴⁹ lo que sugiere que existen otros factores distintos de los puramente mecánicos que contribuyen al mismo.

Existe una nueva corriente de ideas que propone que los depósitos grasos, al ser una fuente de mediadores humorales y citocinas inflamatorias, pueden afectar a las vías neurales asociadas con el control de la respiración.⁵⁰ En este sentido, el factor más estudiado derivado de los adipocitos es la leptina, que inicialmente se creía que tenía la función fundamental de unirse a los receptores del hipotálamo para reducir la saciedad e incrementar el metabolismo,⁵¹ ligada a los cromosomas 2 y 8, que a su vez codifica la expresión de factores reguladores del apetito (proopiomelanocortina) y el consumo energético (receptor beta-3-adrenérgico). La leptina puede actuar también como estimulante respiratorio, y la interrupción de la vía de señalización de la leptina, como sucede en la resistencia a la leptina o en los estados deficientes de leptina de la obesidad, causa depresión respiratoria en experimentos animales con ratones⁵² y se asocia con el SAHS en el ser humano.⁵³ Además del papel de la leptina sobre el control de la respiración, estudios en animales sugieren que la leptina es también crítica para el desarrollo pulmonar y afecta a la distribución del tipo de fibra muscular que desarrolla el diafragma.⁵⁴ Sin embargo, no existe evidencia de que una disminución en la señal de la leptina afecte a la musculatura de la vía aérea superior, aunque sí puede tener un papel destacado en la hipoventilación nocturna, particularmente durante el sueño REM, como se ha demostrado en modelos animales.

También se han considerado otras mutaciones en el gen del receptor de la melanocortina 4 (que interviene en la obesidad moderada y grave).⁵⁵

El tejido adiposo visceral libera una gran variedad de factores humorales que incluyen las citocinas proinflamatorias clásicas, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), que se encuentran elevadas en el SAHS y cuyas concentraciones disminuyen tras el tratamiento con CPAP.^{56, 57}

Éstas y otras citocinas inflamatorias pueden tener repercusión sobre el sueño⁵⁸ o contribuir potencialmente a la respuesta inflamatoria local que se ha descrito en el tejido de la VAS de pacientes con SAHS,⁵⁹ pero aún existe poca evidencia sobre su efecto en el control de la respiración.

- *Sexo masculino:* En la población general, la relación de prevalencia del SAHS hombre/mujer es, en las edades medias de la vida, de 2-3/1, tendiendo a igualarse a partir de la menopausia. Según todos los estudios de prevalencia realizados, se ha evidenciado que el SAHS es más prevalente en el sexo masculino. En la práctica clínica la relación varón/mujer para la prevalencia del SAHS es de 7-10:1 lo que se podría explicar por sesgos de población, ya que existe la posibilidad de que las mujeres consulten por SAHS con menor frecuencia que los varones, su sintomatología de presentación sea diferente, siendo la fatiga el síntoma predominante y no la somnolencia, o bien que el nivel de sospecha clínica por sus médicos fuera menor por el hecho de ser mujeres. Por otra parte, la prevalencia en España tiende a ser similar para IAH bajos y edad superior a 50 años. Sin embargo, para IAH elevados la prevalencia entre las mujeres es mucho menor, sobre todo para menores de 60 años.

Aunque no se conocen con claridad todas las causas, se acepta que los factores hormonales y genéticos que condicionan la distribución de la grasa y la función de la vía aérea superior son los que condicionan estas diferencias. La menopausia se acepta como factor de riesgo para el SAHS, sin embargo, las evidencias al respecto han sido escasas. Bixler y colaboradores,⁶⁰ sugieren que la menopausia es un factor de riesgo

significativo en la prevalencia del SAHS y que el tratamiento hormonal sustitutivo podría reducir el riesgo asociado.

- *Edad avanzada:* Durán evaluó por polisomnografía convencional a sujetos de la población general con edades comprendidas entre los 71 y 100 años y observó que el 81% de los varones y el 79% de las mujeres tenían un IAH > 5. Estos datos evidencian que el SAHS es muy prevalente en la población anciana y que la relación varón/mujer se reduce con la edad y queda próxima a 1:1 en esta población.

Previamente, diversos estudios han evidenciado cómo la prevalencia del SAHS se incrementa con la edad. Ancoli-Israel⁶¹ encontró que el 62% de 385 sujetos mayores de 65 años tenía un IAH >10 con una relación varón/mujer de 5:4.

El significado clínico del aumento de la prevalencia del SAHS con la edad es incierto; además, se ha observado que el número de trastornos respiratorios durante el sueño aumenta con la edad de forma lineal ya sea por el propio envejecimiento (aumento de la colapsabilidad de la vía aérea) o por el SAHS. No es evidente que el SAHS en edades avanzadas represente, en sí mismo, el mismo tipo de enfermedad de las edades medias y se desconoce qué cifra de IAH es "patológica" y cuándo deberíamos indicar tratamiento y en qué casos éste es realmente efectivo. Bixler y colaboradores confirmaron un aumento de la prevalencia del SAHS con la edad. Sin embargo, la gravedad evaluada por la mínima saturación tendía a reducirse con la edad sin que pudiera explicarse por cambios del IMC. Estos resultados son consistentes con los descritos por Krieger y colaboradores,⁶² quienes encontraron que el esfuerzo ventilatorio en respuesta a una oclusión en la VAS se reducía con la edad. Los resultados de estudios como los de Bixler, que describieron que la fuerza de asociación entre el IAH y la hipertensión disminuía con la edad y otros similares,⁶³ donde la asociación entre IAH e hipertensión fue mayor en sujetos menores de 65 años que en aquellos mayores de esa edad, sugieren que el SAHS en edades avanzadas podría tener una menor

relevancia clínica que en edades medias. Con respecto a la información referente a las mujeres, los estudios son muy escasos.

Estos hallazgos han sugerido que quizá el SAHS observado en edades avanzadas sea diferente, en relación con sus características clínicas y morbimortalidad, del observado en edades medias. Ni siquiera se conoce si el tratamiento con CPAP en ancianos retrasa y previene la mortalidad y si, consecuentemente, deberíamos tratarlos ya que no existe ningún estudio con un nivel de evidencia suficiente que analice el tratamiento con CPAP u otros tratamientos en ancianos.⁶⁴ Por tanto, mientras no dispongamos de más estudios, los ancianos con SAHS clínicamente relevante deberían ser tratados de modo similar al SAHS diagnosticado en las edades medias.

- *Otros factores:* Existen otras variables que ejercen una influencia en su aparición, desarrollo o agravamiento como el alcohol, el tabaco y otros irritantes de la mucosa de la vía aérea superior. Se ha demostrado que los fármacos sedantes hipnóticos y barbitúricos pueden favorecer la aparición de apneas e hipopneas en sujetos sanos o agravar el cuadro de SAHS en aquellos pacientes que ya lo padecen.

Por otra parte, la posición en decúbito supino, podría reducir el tamaño de la vía aérea superior y aumentar su resistencia.

Alteraciones anatómicas craneofaciales como el estrechamiento de maxilar superior e inferior, paladar ojival, retrognatia con glosoptosis,^{65,66,67} macroglosia,⁶⁸ maloclusiones dentales, obstrucción nasal, úvula y paladar blando grueso y largo,^{68,69} hipertrofia amigdalal palatina,^{68,70} hipertrofia amigdalal lingual,⁷¹ relación bucofaringo lingual con Mallampati grados III y IV, están descritas como factores de riesgo de SAHS.⁷²

La obstrucción nasal ha sido más cuestionada como responsable del SAHS, ya que su curación aislada tras uvulopalatofaringoplastia no mejora el síndrome.⁷³

También existen otros factores importantes de carácter genético, tales como la agregación familiar⁷⁴ y la raza, como se refleja en varios estudios

epidemiológicos que han encontrado diferencias raciales en la prevalencia de las apneas-hipopneas durante el sueño, siendo más prevalentes y graves entre afroamericanos que entre caucásicos.⁷⁵

1.3.3. FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos del SAHS, aunque no son plenamente conocidos, se sugiere que tienen un origen multifactorial en el que intervienen factores anatómicos y funcionales, aunque probablemente no sean los únicos. El problema fundamental en el SAHS es la obstrucción cíclica total o parcial de la vía aérea superior durante el sueño, lo cual desencadena una serie de acontecimientos inmediatos y tardíos; algunos se han demostrado a través de la medicina basada en la evidencia, como la hipertensión sistémica, y sobre otros se especula, como la muerte súbita del lactante y, por último, existen otros en los que se sabe que las apneas no son causa suficiente, como la retención crónica de CO₂ y la hipertensión pulmonar.⁷⁶

Las teorías fisiopatológicas propuestas para explicar esta obstrucción han sido variadas, aunque relacionadas entre sí. La explicación clásica, la teoría del “desequilibrio de fuerzas”,⁷⁷ afirma que la causa de la obstrucción sería la presión negativa inspiratoria creada en la faringe, único lugar de la vía aérea no protegido del colapso por hueso o cartílago y debida a la contracción diafragmática durante el sueño, ya que los músculos dilatadores faríngeos (MDF) que evitan el cierre durante la vigilia disminuyen su actividad al dormir, mientras que el diafragma permanece activo. Sin embargo, ésta teoría no explica el hecho de que siendo el tono de la musculatura dilatadora de la VAS casi nulo durante el sueño REM, muchos sujetos no padecen apneas de sueño, mientras que otros, en los que incluso hay un cierto tono muscular faríngeo, hay colapso y apnea. De hecho, se ha observado que los individuos con SAHS sufren colapso faríngeo durante el sueño, cuando se establece una presión negativa intrafaríngea entre 0 y – 8 cm de agua, mientras que en un sujeto sano la presión necesaria para colapsar esa faringe durante el sueño debe descender hasta –30 cm de agua.⁷⁸ Esto significa que la

sola actividad muscular o su ausencia no explica por sí sola la aparición de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño.

Una teoría complementaria, es la conocida como del “desequilibrio de presiones”. En ella, se afirma que es necesario ejercer una depresión intratorácica, denominada presión de succión, para que el aire penetre en el árbol pulmonar y en los alvéolos. Esta presión es inferior a la presión atmosférica (cuyo valor de referencia puede cifrarse en 0 cm de agua) y depende de la acción de los músculos respiratorios, fundamentalmente del diafragma. La VAS debido a la laxitud y movilidad de sus paredes es colapsable, estando situada entre dos espacios rígidos no colapsables, que son las fosas nasales y la tráquea. En este sentido, se ha propuesto que la VAS funciona como un Resistor de Starling (tubo de paredes elásticas delgadas incluido en un compartimiento en el que la presión externa al tubo puede exceder a la interna y provocar su cierre) y se han desarrollado teorías explicativas "multifactoriales" que tratan de interrelacionar los mecanismos centrales y periféricos causantes de la obstrucción de la VAS y valorar todos los determinantes de la permeabilidad antes descritos.^{79,80}

Actualmente, se admite que en la fisiopatología del SAHS hay factores múltiples interrelacionados, y entre ellos destacan los factores anatómicos, los funcionales y los neurológicos,^{81,82} como se resume en el siguiente esquema (fig.4).

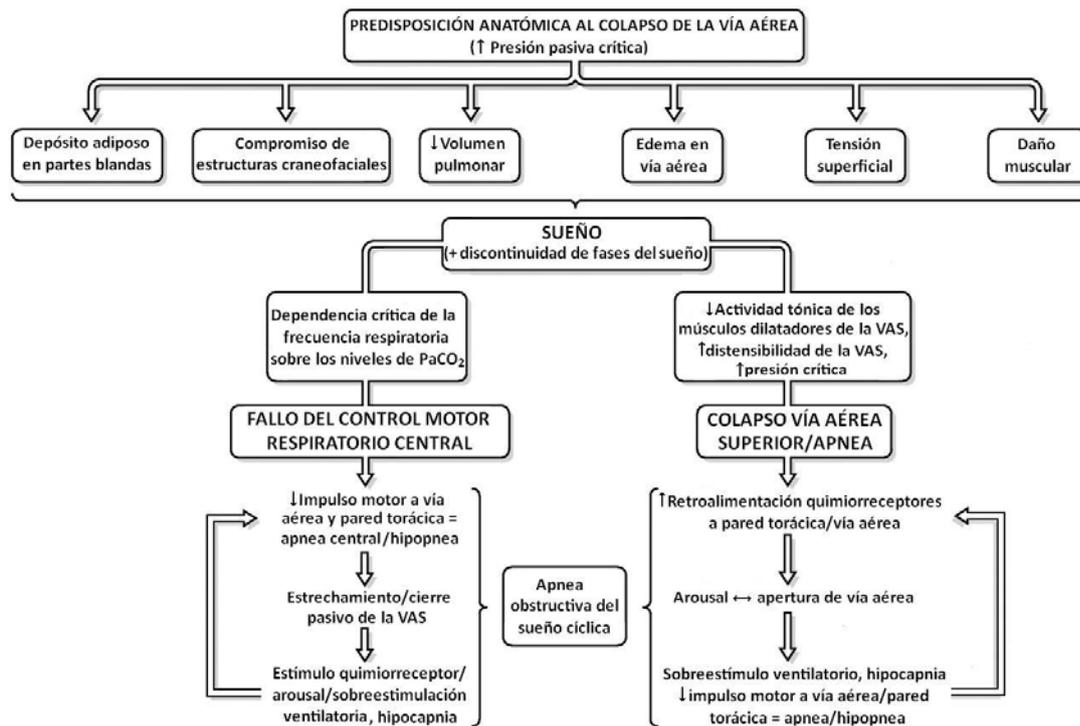


Figura 4. Fisiopatología del SAHS (Modificada de Demsey JA, *Physiol Rev* 2010;90:52)

Así, entre los factores anatómicos, es frecuente que se encuentren alteraciones como una lengua hipertrófica, aumento de volumen de las amígdalas, de las paredes faríngeas laterales y de los tejidos blandos regionales. En este sentido, también la micrognatia, la obesidad, el edema de la VAS,⁸³ especialmente en el paladar blando, la vasodilatación en el territorio faríngeo,⁸⁴ particularmente en el decúbito, disminuyen la luz de la VAS y pueden facilitar el colapso. Se ha descrito también que la longitud entre el borde posterior del paladar blando y la base de la epiglotis es mayor en los sujetos con SAHS que en los sujetos normales.⁸⁵ Por otro lado, se sugiere también que el papel de la tensión superficial del líquido que tapiza la mucosa VAS afecta a su colapsabilidad, del mismo modo que lo hace el surfactante pulmonar en los alveolos.⁸⁶

Desde el punto de vista funcional, el músculo dilatador más importante de la VAS es el geniogloso, y existen variaciones considerables en su eficacia refleja entre unos sujetos y otros, ya sea debidas a variaciones en los centros nerviosos o en los efectores musculares. El grado de eficacia en la contracción del geniogloso podría estar relacionado con la génesis del SAHS.⁸⁷ Se ha observado que la inflamación hace que la faringe sea más proclive al colapso, ya que afecta la pérdida de sensibilidad de los mecanorreceptores de la misma.⁸⁸ La hipercapnia,

por el contrario, parece facilitar la estimulación de los mecanorreceptores faríngeos, lo que desencadenaría la contracción muscular refleja de dilatadores de la VAS y detendría la hipopnea o la apnea.⁸⁹

Algunos autores han sugerido que el umbral de despertar frente a la hipoxemia y/o hipercapnia puede variar de unos sujetos a otros, lo que podría determinar la gravedad y duración de la apnea.⁸⁴ Sin embargo, algunos autores cuestionan el valor del arousal como único determinante de la reapertura faríngea y señalan que ésta podría estar causada también por los estímulos quimiorreceptores y mecanorreceptores anteriormente señalados, aunque la responsabilidad de uno u otro mecanismo para reabrir la vía aérea podría ser distinta en los sujetos normales y en los pacientes con SAHS.⁹⁰

Desde el punto de vista neuromuscular, podría existir una alteración de la coordinación neurológica central, que condiciona una falta de coordinación entre la contracción diafragmática y la musculatura dilatadora faríngea (MDF), ya que si la contracción del diafragma precede a la contracción de los MDF, el colapso es más probable.⁹¹ También se ha hecho hincapié en el papel de los MDF, que presentan un aumento de la actividad tónica y fásica en la vigilia de los pacientes apneicos respecto a los controles, denominada "hipercompensación neuromuscular" que hace a la faringe vulnerable a la fatiga, y por lo tanto, al colapso por sobreesfuerzo.⁹²

En una revisión reciente de los mecanismos fisiopatológicos neurales del SAHS, se sugiere la necesidad de realizar estudios en humanos para valorar la posible acción de la hipoxia intermitente sobre las neuronas catecolaminérgicas del hipocampo (despertadoras) y las motoneuronas de los núcleos del facial y del hipogloso.⁸³ Así, los neurotransmisores presinápticos y postsinápticos inhibidores y activadores repercuten sobre la actividad de las motoneuronas de la vía aérea superior.

Se han identificado numerosos subtipos de receptores excitadores (verde) e inhibidores (rojo) a través de estudios moleculares, proteicos y fisiológicos. Sin embargo, su papel específico en las funciones motoras (respiratoria, lenguaje, deglución, etc) no ha sido establecido con claridad. Mientras que la reducción del tono adrenérgico puede contribuir a disminuir la actividad del músculo dilatador

faríngeo durante el sueño NREM, la causa de la reducción del tono motor en el sueño REM no se ha determinado aún. Varios de los subtipos de receptores identificados pueden ser alcanzados por dianas farmacológicas, si bien ninguno de ellos es específico de los músculos dilatadores de la faringe y por lo que presentarían numerosos efectos secundarios si se activasen. En el siguiente esquema se resume el control neuroquímico de las motoneuronas de la VAS (fig.5).

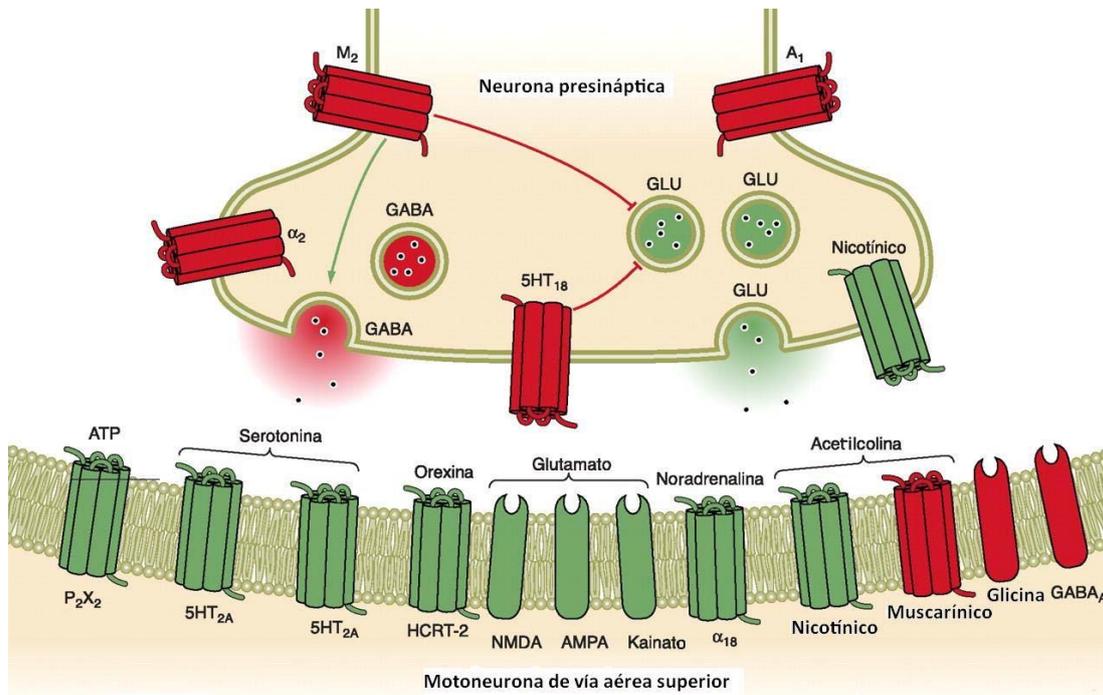


Figura 5. Control neuroquímico de motoneuronas de la vía aérea (Modificada de Dempsey JA, *Physiol Rev* 2010;90:67) **RECEPTORES:** M₂, muscarínico; α, adrenérgico; 5HT, serotonina; P₂X₂, purinas; GLY, glicina; HCRT, hipocretina/orexina; GLU, glutamato; A, adenosina; GABA, γ-ácido aminobutírico.

Otro factor a considerar en la fisiopatología del SAHS se refiere a las variaciones del volumen pulmonar, pues una reducción del volumen pulmonar al final de la espiración determinaría una posición elevada del diafragma y del tórax, lo cual supone una pérdida de la tracción caudal que ejerce sobre la vía aérea superior, facilitando el colapso de la misma.⁹³

Por otro lado, una de las consecuencias fundamentales es la hipoxia asociada al SAHS, que desencadena mecanismos de supervivencia en el sujeto, provocando una reacción simpática que determinará despertares electroencefalográficos (arousals) que condicionan una fragmentación del sueño y por consiguiente, una desestructuración del mismo.⁹⁴ Los ciclos de “hipoxia-hipercapnia-reoxigenación”

característicos del individuo con SAHS, determinan una activación del sistema nervioso simpático con un aumento de la actividad noradrenérgica, incrementando la epinefrina en sangre periférica y elevando su secreción urinaria.⁹⁵ Además, el incremento de la acción noradrenérgica provoca una elevación de la presión arterial, desensibilización de los receptores adrenérgicos β_2 y elevación de mediadores de la inflamación del grupo de las citocinas.^{96,97}

1.3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica relacionada con el SAHS aparece como consecuencia de dos hechos fisiopatológicos fundamentales: por una parte, las apneas, hipopneas e hipoxia intermitentes pueden ocasionar la aparición de problemas cardiovasculares y por otra, la desestructuración del sueño, que conduce a hipersomnolia diurna, deterioro cognitivo y alteraciones de la personalidad, como se muestra en la figura 6.

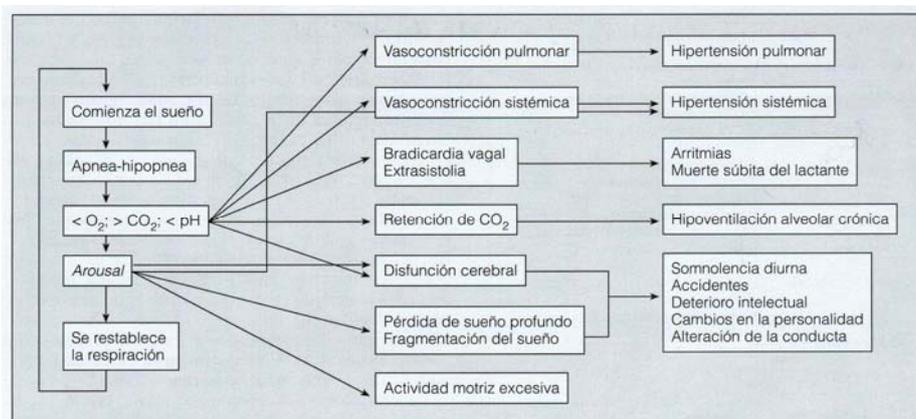


Figura 6. Fisiopatología del SAHS. (modificada de Phillipson EA, *Med Clin North Am* 1982;23:2314)

Es importante destacar que ningún parámetro clínico aislado o en combinación con otros ha demostrado suficiente valor en el diagnóstico del SAHS, ya que también pueden aparecer con una elevada frecuencia en individuos sanos o no estar presentes en pacientes con SAHS. Por ello, la valoración clínica y exploración física exhaustivas son fundamentales ya que nos permiten clasificar a los pacientes según su probabilidad clínica “pretest” (alta, media o baja), lo cual es imprescindible para valorar posteriormente el método diagnóstico a utilizar.⁹⁸

La triada clínica principal del SAHS la componen 3 síntomas.⁹⁹ el primero es la roncopatía crónica, que de no estar presente hace poco probable el diagnóstico de SAHS. Sin embargo, la mayoría de roncadores no tienen SAHS (roncan el 40% de los varones y el 20% de las mujeres de la población general); las apneas presenciadas, son el síntoma más específico sobre todo si son observadas de forma repetida durante la misma noche y si son prolongadas; por último, la hipersomnolencia diurna o la tendencia a dormirse en situaciones involuntarias o inapropiadas que, de estar presente, marca la intensidad clínica del SAHS, aunque es poco específica y sensible.

En la tabla 2 aparecen los síntomas y signos más frecuentes relacionados con el SAHS, así como la anamnesis y exploración básica necesarias para su diagnóstico. Otros síntomas y signos frecuentes que no aparecen en la tabla (en ocasiones relacionados con la edad y el sexo del paciente) son: insomnio, reflujo gastroesofágico, cambios de personalidad, disminución del rendimiento profesional y en los estudios, náuseas matutinas, síntomas depresivos, cansancio crónico, movimientos anormales, caídas frecuentes, eventos cardiovasculares, poliglobulia y crisis epilépticas.

Signos y Síntomas (por orden de frecuencia de presentación)	Anamnesis y exploración física básica
<p>NOCTURNOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ronquidos • Apneas • Episodios asfícticos • Movimientos musculares anormales • Diaforesis • Despertares frecuentes • Nicturia (adultos) y enuresis (niños) • Pesadillas • Sueño agitado <p>DIURNOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excesiva somnolencia diurna. Cansancio crónico • Cefalea matutina • Irritabilidad • Apatía • Depresión • Dificultad de concentración • Pérdida de memoria • Disminución de la libido 	<p>Antecedentes de interés (especialmente cardiopulmonares) Clínica relacionada con el SAHS (Escala de Epworth) Hábitos de sueño (horario, siestas, higiene del sueño) Variables antropométricas (IMC, perímetro del cuello y cintura)</p> <p>Distancia hioides-mandíbula (cuello corto)</p> <p>Exploración ORL básica: Obstrucción nasal Hipertrofia de amígdalas o úvula Paladar blando Grados de Mallampati Examen de maxilar y mandíbula (retromicrognatia) Calidad de la mordida</p> <p>Auscultación cardiopulmonar Toma de la tensión arterial</p>

Tabla 2. Los síntomas y signos más frecuentes del SAHS. Anamnesis dirigida.

Se recomienda la solicitud de un perfil analítico metabólico que incluya hemograma, bioquímica básica y perfil lipídico en todos los pacientes. La radiografía de tórax, electrocardiograma, concentración de hormonas tiroideas y

espirometría forzada tan sólo serán solicitadas en caso de sospecha de enfermedad concomitante.

Los síntomas nocturnos más importantes son; los ronquidos y las pausas respiratorias repetidas durante el sueño, observados por el compañero-a de dormitorio. El ronquido no es fácil de definir, aunque suele identificarse con facilidad. El ronquido más frecuentemente asociado al SAHS es el que se acompaña de ruidos asfícticos y sonidos entrecortados. Las pausas respiratorias se definen como las apneas o hipopneas observadas por el compañero-a que suelen terminar con sonidos asfícticos e incluso con movimientos de todo el cuerpo como una respuesta del organismo en su intento por salir de la apnea-hipopnea.

La excesiva somnolencia diurna y su medida:

El síntoma diurno más importante es la excesiva somnolencia diurna (ESD) y resulta difícil de medir, sin embargo, una buena caracterización de la misma es imprescindible, así como una evaluación de su gravedad. La ESD fisiológica del embarazo, tras ejercicio intenso o la post-prandial no se consideran verdadera ESD.

1) Mediciones subjetivas.

Se trata de cuestionarios que permiten evaluar el grado de somnolencia. Algunas son realizadas por el propio paciente y otras son llevadas a cabo por un técnico. Ninguna es totalmente satisfactoria, aunque son razonablemente útiles. Las tres más conocidas son:

- *Escala de Epworth:* se trata de una escala diseñada para ser realizada por el paciente. Consta de ocho preguntas donde se le exponen diferentes situaciones y el sujeto debe establecer qué posibilidad existiría para él de adormilarse. Se puntúa de 0 a 24 y se considera anormal cuando es igual o superior a 10 puntos (en nuestro contexto 12). Es una escala universalmente aceptada, traducida al castellano y razonablemente validada. Su reproductibilidad es variable y algunas de sus preguntas pueden sufrir

variaciones socio-culturales. Sin embargo, es de ayuda en la aproximación inicial al paciente y en su seguimiento y es la escala más popular.¹⁰⁰

- *Escala de somnolencia de Stanford (SSS)*: también es una escala para ser rellenada por el paciente. Se le dan a escoger siete situaciones clínicas y el paciente debe elegir una de ellas, la que mejor se adapta a su situación.¹⁰¹ Durante muchos años, fue la escala más utilizada y está traducida al castellano. Su ventaja es que es muy rápida, fácil de administrar y puede repetirse. Sin embargo, sus resultados no han sido estandarizados y desde hace varios años ha sido sustituida por la escala de Epworth.
- *Capacidad Funcional Relacionada con el SAHS (FOSQ)*: no mide exclusivamente la somnolencia, dado que se evalúa el impacto del trastorno sobre las actividades de la vida diaria. Se mide a través del Functional Outcomes Of Sleep Questionnaire realizado en Pensylvania¹⁰² y sobre el que también se ha realizado ya la doble traducción. No es una escala para uso rutinario dado que lleva unos quince o veinte minutos su realización. Se emplea en estudios de investigación.
- *Gradación de la gravedad de la ESD desde el punto de vista clínico*: se trata de una escala basada en la clínica.¹⁰³ Suele rellenarla el entrevistador basado en la historia que le cuenta el paciente. Se presta especial atención a la distinción entre la ESD que se produce en situaciones pasivas (mirando la TV, leyendo, descansando) de aquellas otras que se manifiestan en situaciones activas (trabajando, conduciendo, etc.). Es una escala fácil de realizar y muy rápida, por lo que permite un uso rutinario. Esta distinción de gravedad es muy importante, dado que la decisión de tratamiento dependerá de la gravedad de la somnolencia.

2) Mediciones objetivas.

- *Test de Latencia Múltiple de Sueño (TLMS)*: mide el tiempo que tarda el individuo en quedarse dormido (latencia de sueño) cuando se le somete a condiciones favorables y potencialmente inductoras de sueño. Se basa en la asunción de que un paciente con ESD se dormirá con mayor rapidez y que, por tanto, podemos cuantificar la ESD por cómo de rápido alguien se duerme cuando le proporcionamos esa oportunidad. El TLMS continúa

considerándose por muchos autores como el patrón de oro dentro de todos los métodos objetivos de medición de ESD.¹⁰⁴ La prueba tiene sus limitaciones y más que valorar la somnolencia evalúa la habilidad del sujeto para quedarse dormido en un entorno favorable. Esto implica que no nos informa sobre la capacidad del individuo para permanecer despierto.

- *Test de Mantenimiento de la vigilia (TMV)*: es una variante del TLMS que cuantifica la habilidad del sujeto para mantener la vigilia midiendo la capacidad de un sujeto para mantenerse despierto en unas condiciones de baja estimulación.¹⁰⁵ El TMV está menos estandarizado que el TLMS y a pesar de que sería la prueba ideal, no ha conseguido sustituir al TLMS.
- *Test de Osler (Oxford Sleep Resistance)*: es una variante del TMV que mide la habilidad para mantener la vigilia en condiciones de baja estimulación, pero es más simple ya que no monitoriza ninguna variable neurofisiológica y, por tanto, puede ser realizado por personal no experto. El test de Osler¹⁰⁶ ha sido capaz de diferenciar pacientes con apnea del sueño de sujetos normales. Tiene la ventaja de que la latencia de sueño está definida automáticamente y es más fácil de administrar y estandarizar. Algunos lo consideran una alternativa clara al TLMS.
- *Test de la Vigilancia Motora (PVT)*: mide el tiempo de reacción del sujeto en respuesta a un estímulo visual. Evalúa la capacidad para mantener la atención, la cual se ve influenciada por la ESD. Esta prueba, al contrario que el Osler, mide el tiempo de reacción. Aquí la velocidad de la respuesta es lo que cuenta. Los estudios realizados muestran que los sujetos a los que se les reduce el tiempo de sueño tienen un empeoramiento de todos estos parámetros y existen varios modelos en el mercado.¹⁰⁷
- *Test de vigilancia y atención (Steer Clear)*: es una prueba de simulación de conducción durante 30 minutos donde deben evitar una serie de obstáculos que aparecen de forma aleatoria. La velocidad se regulará a 50 km/hora (55 obstáculos por minuto). Se ha demostrado que los pacientes con SAHS tienen una peor habilidad en la realización de estas pruebas que los sujetos sin SAHS. Está influido por variables del sujeto como el entrenamiento previo y su habilidad.¹⁰⁸

Además de las pruebas objetivas citadas, se han llevado a cabo otras como la pupilometría, medición de la actividad delta en el electroencefalograma como un índice de somnolencia, el análisis de las ondas del sueño (la microestructura y la macroestructura del sueño), la valoración de la fragmentación del sueño mediante la estimación del número de arousal por hora de sueño y la actigrafía de muñeca.

Entre todas las pruebas disponibles para la evaluación de la ESD, se recomienda el empleo de dos pruebas rápidas subjetivas como el Epworth (realizado por el paciente) y la gradación de la gravedad (realizada por el médico). Ambas pruebas junto con una historia clínica detallada nos ayudarán a realizar un buen diagnóstico diferencial de la ESD. Posteriormente, si es necesario se realizará una prueba objetiva. El TLMS es la mejor estudiada. Sin embargo, parece sugerirse que el test de Osler puede ser una alternativa al TLMS.

Desgraciadamente, no existe ningún síntoma específico del SAHS y los tres síntomas guía son muy prevalentes en los pacientes remitidos a una unidad de sueño por sospecha de SAHS. Tanto los ronquidos, las pausas respiratorias y la ESD son frecuentes en los sujetos con y sin IAH alterado.

La prevalencia de la ESD es muy elevada en la comunidad, puede ser secundaria a múltiples causas tales como el síndrome de la insuficiencia de sueño, trabajo a turnos, consumo de alcohol, empleo de medicación sedante, enfermedades psiquiátricas, neurológicas, alteraciones del ritmo circadiano, o ser debida a enfermedades cuya sintomatología también se extiende al período nocturno causando un sueño de mala calidad. Por otra parte, la ESD puede estar ligada a patología primaria que, aunque no es muy frecuente, es necesario conocer para hacer el diagnóstico diferencial, como es el caso de la narcolepsia, la hipersomnia diurna idiopática, las hipersomnias recurrentes, el síndrome de piernas inquietas y el excesivo mioclono nocturno. Incluso, es frecuente la existencia de un solapamiento y que la ESD sea la manifestación final de más de un problema. Por ello, deberemos descartar cuidadosamente otras causas de excesiva somnolencia antes de atribuirle a la presencia de apneas e hipopneas y considerar que el sujeto padece un SAHS. Es importante insistir en que los síntomas relacionados con el SAHS deben ser interrogados al paciente y a las personas que conviven con él. No

es infrecuente que el paciente no sea consciente de la intensidad de la ESD y tienda a minimizarla. Por otra parte, y por razones no bien conocidas, algunos sujetos con IAH elevado presentan escasa ESD.

En algunos pacientes, fundamentalmente mujeres, puede ser más importante el "cansancio o la fatiga crónica" que la ESD, por lo que es necesario preguntar siempre por este síntoma. Además, los trastornos del sueño y la patología psiquiátrica se correlacionan con la fatiga, la mayoría de los pacientes psiquiátricos se quejan de sueño y muchos pacientes con trastornos del sueño tienen problemas psicológicos.

La somnolencia y el cansancio o fatiga son síntomas diurnos mayores del SAHS que tienen un carácter inespecífico e intercambiable. Hossain¹⁰⁹ intentó demostrar que estos 2 síntomas son manifestaciones independientes de las alteraciones del sueño y que requieren una valoración independiente, observando que en una muestra de 283 pacientes derivados al laboratorio de sueño, solamente un 4% de ellos fueron derivados refiriendo fatiga en comparación a la gran mayoría derivados por somnolencia. Sin embargo, el resultado de los 5 cuestionarios subjetivos aplicados, clasificó a la mayoría (181 pacientes) como predominantemente fatigados, sin somnolencia, y solo un pequeño porcentaje se definió como predominantemente somnoliento.

1.3.5. DIAGNÓSTICO MEDIANTE POLISOMNOGRAFÍA

El diagnóstico de SAHS, además de basarse en la historia clínica, requiere de la demostración objetiva de un trastorno respiratorio asociado al sueño. Para esto último, la polisomnografía convencional (PSG) vigilada por un técnico en el laboratorio de sueño es el método de referencia para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS y otros trastornos no respiratorios del sueño.^{110,111}

Consiste en un registro continuo y simultáneo de variables neurofisiológicas (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma mentoniano) así como otras variables para cuantificar los trastornos respiratorios y sus

repercusiones (pulsioximetría, flujo aéreo nasobucal mediante cánula nasal y termistor, ronquidos, movimientos toracoabdominales y electrocardiograma), que nos permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño para cuantificar las fases del sueño y microdespertares.

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 debe incluir por lo menos 3 horas de sueño. La PSG es una técnica con un coste elevado, además de ser laboriosa y técnicamente compleja, por lo que no está al alcance de todos los centros, y que debido a la gran demanda de exploraciones no se puede utilizar en todos los pacientes.

La American Academy of Sleep Medicine (AASM) ha clasificado los estudios del sueño en 4 tipos:

- Tipo 1 es la PSG convencional vigilada por un técnico en el laboratorio de sueño (con un mínimo de 7 canales);
- Tipo 2 es la PSG realizada con un equipo portátil y no vigilada por un técnico;
- Tipo 3 corresponde a lo que denominamos poligrafía respiratoria (PR), donde se registra la respiración, esfuerzo toracoabdominal y pulsioximetría (con un total de 4-7 canales);
- Tipo 4 corresponde a estudios supersimplificados con aparatos de 1 o 2 canales (oximetría y/o respiración), que no deben utilizarse para el diagnóstico sino que su papel fundamental se centra en la detección y priorización de los pacientes de riesgo.

En la práctica clínica, para el diagnóstico de SAHS se utilizan fundamentalmente los equipos de nivel 1 y los ya muy extendidos equipos de nivel 3, poligrafía respiratoria. Se dispone de escasa evidencia en la literatura sobre la utilización de equipos de PSG portátil (nivel 2).

1.3.6. TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTÍNUA (CPAP) POR VÍA NASAL Y EFECTOS FISIOLÓGICOS

En lo que respecta a la terapéutica, son dos sus objetivos: por un lado conseguir el control de los síntomas, fundamentalmente la somnolencia y por otro minimizar el riesgo de accidentabilidad y cardiovascular.

En cuanto al tratamiento recomendado, con una calidad de evidencia alta, la CPAP nasal es el de primera elección en la mayoría de casos, aunque deberá también tenerse en cuenta la presencia de factores etiológicos concomitantes modificables y ofrecer el tratamiento pertinente ya sea único o combinado con la CPAP nasal.

Las indicaciones, reflejadas en la última normativa sobre SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento del SAHS,⁹⁸ son las siguientes:

- Los pacientes con IAH ≥ 5 y síntomas (somnolencia excesiva) son susceptibles de tratamiento con CPAP nasal.
- Si no tienen síntomas, con o sin trastorno cardiovascular, se debe considerar el tratamiento si el IAH ≥ 30 , especialmente en pacientes con edad inferior a 70 años.

La CPAP consiste en un aparato que genera una presión positiva constante que, a través de una tubuladura, se transmite a una mascarilla, habitualmente nasal y, de ahí, a la vía aérea superior, provocando su estabilización y un incremento de su área. Siempre existe una fuga controlada que evita la reinflación. La CPAP actúa como una válvula neumática, de modo que eleva la presión intraluminal en la vía aérea superior hasta el punto de impedir su colapso estático y dinámico.

Los síntomas del paciente mejoran de forma notable a partir del primer día de tratamiento. Se acepta que el cumplimiento mínimo debe ser superior a 3,5 horas/noche, aunque no existen conocimientos sobre la relación dosis-respuesta en el tratamiento con CPAP.

La CPAP, es simplemente un fenómeno mecánico. La aplicación de presión positiva al final de la espiración mejora la oxigenación básicamente al incrementar la capacidad residual funcional (CRF) a partir de un reclutamiento alveolar de unidades colapsadas, incrementa la distensibilidad pulmonar, disminuye el retorno venoso y puede reducir el gasto cardíaco. Además, disminuye el shunt

intrapulmonar y mejora la relación ventilación perfusión al producir una redistribución de la perfusión pulmonar.¹¹²

Debido a las características de la anatomía pulmonar, los vasos extraalveolares se dilatan y los intraalveolares se colapsan al aumentar el volumen del pulmón. Si la CRF es normal y hay pocos cambios de volumen, casi no habrá variación en las resistencias vasculares pulmonares; por el contrario, si la CRF es baja o el aumento del volumen pulmonar es excesivo, las resistencias vasculares aumentarán. Puede aparecer un aumento de la poscarga del ventrículo derecho. Además, la hiperinsuflación desencadena una respuesta vagal mediada por los receptores de estiramiento pulmonar, produciendo una disminución de la presión arterial, de las resistencias periféricas y de la frecuencia cardíaca. Como resultado del aumento de la presión intratorácica y de la pleural, disminuye el retorno venoso y la presión transmural de las cavidades cardíacas, lo cual dificultaría el llenado de las cavidades derechas y facilitaría el vaciado de las izquierdas.¹¹³

Por otra parte, existe una activación del sistema simpático mediada por barorreceptores, observándose un descenso de la distensibilidad venosa y un aumento de las resistencias periféricas, de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca. Otras anomalías sistémicas son el descenso del filtrado glomerular y el aumento de secreción de hormona antidiurética, siendo ésta mediada por la estimulación de barorreceptores, el aumento de presión endocraneal y por las variaciones en la elongación de la aurícula izquierda.

Un aumento de la poscarga del ventrículo derecho puede dar lugar a un aumento de las presiones trasmurales de llenado del ventrículo izquierdo. Se ha demostrado que existen fenómenos de compresión directa del corazón debido a la insuflación pulmonar.¹¹⁴

Debido a la gran cantidad de efectos sobre el aparato cardiovascular, la utilización de la CPAP está contraindicada cuando existe inestabilidad electrocardiográfica, arritmias ventriculares, hipotensión o isquemia miocárdica.

Los efectos cardiacos de la CPAP se han estudiado en sujetos sanos corroborando estas afirmaciones. Sin embargo, el sistema de interacciones es muy complejo, dando lugar en ocasiones a mecanismos contradictorios; por ello es

preciso estudiar las repercusiones cardiovasculares de la CPAP a través de determinados biomarcadores en determinados grupos de pacientes, sobre todo en aquellos que, pese a tener un SAHS, presentan empeoramiento de los parámetros cardiovasculares a pesar de tratamiento con CPAP.

1.3.7. RIESGO CARDIOVASCULAR Y SAHS

La importancia del diagnóstico del SAHS es especialmente relevante por su relación con el desarrollo de hipertensión¹¹⁵ y de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.¹¹⁶ Esta relación ha cobrado especial relevancia en los últimos años, hasta el punto de condicionar las indicaciones de su tratamiento. La CPAP es la herramienta fundamental del tratamiento del SAHS con evidencias sobre su capacidad de reducir la presión arterial¹¹⁷ y, mediante mecanismos todavía en estudio, dicho tratamiento parece que disminuye el número de eventos cardiovasculares y puede mejorar el riesgo cardiovascular.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los episodios apneicos nocturnos originan fenómenos de hipoxemia, reoxigenación, hipercapnia, cambios en la presión intratorácica y fragmentación del sueño, que ocasionan una vasoconstricción sistémica y pulmonar con hipertensión arterial pulmonar y sistémica secundaria, así como aumento de la poscarga y reducción del gasto cardíaco. Como mecanismos mediadores se consideran un aumento de actividad del sistema nervioso simpático, una disfunción endotelial con desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, junto con fenómenos de estrés oxidativo (consecuencia de las repetidas desaturaciones y reoxigenaciones), agregación plaquetaria y trombosis.^{118,119}

El SAHS se ha asociado a alteraciones del metabolismo de proteínas, hormonas y citocinas que intervienen en el control del peso corporal, la regulación del sueño, la inflamación y el riesgo cardiovascular. Se ha observado en estos pacientes un aumento de las concentraciones plasmáticas de IL-6 y una alteración del ritmo circadiano de secreción de factor de necrosis tumoral, los cuales inducen la síntesis de proteína C reactiva, que constituye un marcador de inflamación y un factor de riesgo independiente de patología cardiovascular.⁷⁶

SAHS e hipertensión arterial:

Se ha estimado que entre un 40% y 60% de los pacientes con SAHS son hipertensos y, aproximadamente, un tercio de los pacientes con hipertensión arterial (HTA) padecen un SAHS. Sin embargo, esta relación se ha cuestionado porque los pacientes con estas enfermedades comparten ciertas características que pueden actuar como factores de confusión (sexo, edad, obesidad, consumo de alcohol y tabaco, entre otros). De hecho, en recientes publicaciones, ya existen controversias sobre la relación del SAHS con la hipertensión sistémica,^{120,121} pues esta asociación se ha sugerido a partir de los resultados obtenidos en estudios transversales, siendo contradictorias las conclusiones de los estudios longitudinales, donde algunos autores³ no encuentran una asociación entre SAHS y la incidencia de HTA sistémica en la población general de mediana edad.

En los pacientes con SAHS se producen aumentos cíclicos de la tensión arterial (TA) en relación con los episodios obstructivos que acontecen durante la noche. En dicho efecto se hallan implicados los quimiorreceptores centrales y periféricos, barorreceptores y aferencias pulmonares, la hipoxia y la hipercapnia, los aumentos en la presión negativa intratorácica y los despertares transitorios, dando lugar a una serie de cambios autónomos, hemodinámicos y humorales que ocasionan un efecto presor al finalizar las apneas.

El debate radica en si estas alteraciones durante la noche pueden provocar HTA sostenida durante el día.¹²²

Los resultados del Sleep Heart Health Study,¹²³ estudio trasversal multiétnico que incluye a 6.132 personas mayores de 40 años de ambos sexos, demuestran una asociación entre el SAHS y la HTA independientemente de los factores de confusión y proporcional a la gravedad del SAHS y, recientemente, se ha sugerido que la contribución de la apnea obstructiva del sueño al riesgo de hipertensión puede ser sexo-dependiente y mayor en varones que en mujeres.¹²⁴

Así, se podría asumir que el SAHS es un factor de riesgo independientemente de HTA. En 1997 el Sexto informe del Comité Nacional Americano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA)¹²⁵ reconoció por primera vez la importancia de descartar el SAHS como un factor

que contribuye a la HTA resistente. Más recientemente, en su Séptimo Informe de 2003, este Comité ha incluido el SAHS como la primera en la lista de causas identificables de HTA.¹²⁶

Por tanto, el SAHS siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la HTA refractaria y la HTA de reciente diagnóstico, especialmente en pacientes obesos hipertensos y en pacientes cuya presión arterial no se reduce en el período nocturno (*non dippers*).¹²⁷

Se ha estudiado también el papel del tratamiento con presión continua positiva por vía nasal (CPAP) en la disminución de la tensión arterial en pacientes con SAHS, existiendo varios trabajos aleatorizados y controlados que evalúan este efecto. Un grupo de investigación¹²⁸ observó el beneficio sobre la TA sistólica y diastólica, tanto por el día como por la noche, siendo mayor en los pacientes con SAHS más grave y en sujetos diagnosticados de HTA. Otros autores¹²⁹ también han demostrado que el descenso de la TA es mayor en aquellos pacientes que desaturaban más durante el sueño.

Por otra parte, se ha observado que el tratamiento con CPAP no parece producir beneficios en términos de TA, calidad de vida y pruebas cognitivas a corto plazo en pacientes paucisintomáticos (no somnolientos).^{4,130}

SAHS y cardiopatía isquémica:

El SAHS se ha relacionado con una mayor incidencia de enfermedad arteriosclerótica coronaria, pese a que los estudios presentan diversas limitaciones de método y de tratarse, en su mayoría, de series de pequeño tamaño. Además esta relación resulta especialmente importante en aquellos pacientes que sufren un infarto de miocardio iniciado durante la noche, debido a que el SAHS puede potenciar la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo e incrementar el riesgo de arritmia maligna.¹³¹

La hipoxia y su principal consecuencia cardiovascular, la hipertensión sistémica, a través de un incremento en la disfunción endotelial, aumentan el riesgo de enfermedad coronaria en los SAHS graves.

Diversos estudios poblacionales y con base clínica han demostrado la asociación entre los trastornos respiratorios durante el sueño y la isquemia coronaria, y este exceso de riesgo respecto a la población sana se produce sobre todo en personas de menos de 50 años y es independiente del IMC.¹³² Así, el SAHS debe considerarse como un factor de riesgo más que debe ser tratado en pacientes con enfermedad coronaria y sospecha clínica. Igualmente se debe considerar la presencia clínica de enfermedad coronaria en pacientes con SAHS con mayor motivo que en la población general, al evaluar los factores de riesgo coronario.

Pero el efecto de la CPAP en estos enfermos se ha evaluado en muy pocos estudios, no controlados o no aleatorizados, por lo que proporcionan un grado de evidencia muy bajo.¹³³

SAHS y arritmias:

El SAHS se ha asociado con arritmias rápidas auriculares en relación con un incremento en la presión telediastólica ventricular. En el SAHS, dicho hallazgo se puede encontrar en pacientes con una presión auricular izquierda elevada por presentar, tanto como factor coadyuvante del SAHS o como efecto, un grado avanzado de miocardiopatía ventricular izquierda. La existencia de *cor pulmonale* subsiguiente a la hipertensión arterial pulmonar también se relacionará con la presencia de taquiarritmias auriculares. El tratamiento específico de esta enfermedad será fundamentalmente el control de la situación desencadenante.

En cuanto a la incidencia de bradiarritmias, sobre todo nocturnas, en el SAHS es muy alta. Son en su mayoría arritmias neuromediadas a través de un intenso reflejo vagal cardioinhibidor que se ha relacionado de forma directa con las desaturaciones nocturnas.

Independientemente de otros factores de confusión, las personas con SAHS tienen mayor riesgo de tener fibrilación auricular, taquicardia ventricular no sostenida y extrasístoles ventriculares.¹³⁴

El tratamiento con CPAP, en pacientes con SAHS y fibrilación auricular revertida por cardioversión, se sigue de una reducción en la probabilidad de recurrencia de fibrilación auricular.¹³⁵

SAHS e insuficiencia cardíaca:

La prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con SAHS es superior al 10%.

Se ha observado una relación entre el SAHS grave y la miocardiopatía dilatada idiopática, y que el tratamiento del SAHS puede hacer responder positivamente a la enfermedad cardíaca.¹³⁶

Las alteraciones de oxigenación y sus consecuencias vasculares y sobre la poscarga pueden constituir un factor de riesgo definitivo en la aparición de afección miocárdica y en la progresión de la insuficiencia cardíaca congestiva. Los estudios epidemiológicos demuestran una asociación entre el SAHS y la insuficiencia cardíaca, y que el SAHS es un factor de riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca independientemente de otros factores de riesgo.¹³²

Asimismo, se ha demostrado que el SAHS puede asociarse a una disfunción ventricular diastólica del ventrículo izquierdo independientemente de otros factores.¹³⁷ La aplicación de CPAP durante 3 meses puede evitar la progresión de estas alteraciones incluso revertirlas al menos en estadios iniciales antes del desarrollo de cambios estructurales.

El corazón de un paciente con SAHS está sometido a aumentos agudos de la presión tras mural del ventrículo izquierdo (VI) y a aumentos abruptos de la presión negativa intratorácica.¹³⁸ Esto es, durante la apnea, la presión negativa intratorácica generada contra la vía aérea ocluida incrementa la presión tras mural del ventrículo izquierdo y la poscarga del mismo. También aumenta el retorno venoso, incrementando la precarga del ventrículo derecho (VD), mientras que la hipoxia inducida por el SAHS provoca vasoconstricción de la arteria pulmonar e hipertensión pulmonar. Esto provoca distensión del VD y desplazamiento hacia la izquierda del tabique interventricular durante la diástole, lo cual dificulta el llenado

del VI, disminuyendo la precarga del VI y, por consiguiente, la fracción de eyección sistólica (fig.7).

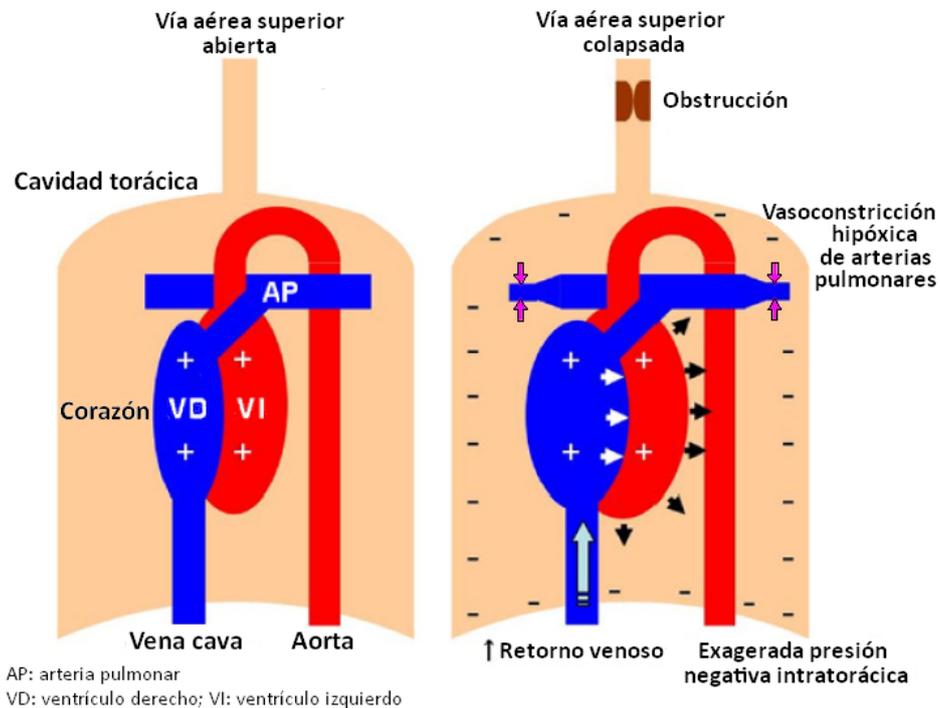


Figura 7. Efectos del SAHS sobre los ventrículos derecho e izquierdo (Modificada de Kasai T. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:121)

El conjunto de estudios disponibles indican una mejoría significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, una reducción en el número de hospitalizaciones y un aumento de la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y SAHS que toleran y usan la CPAP.¹³⁹

SAHS e ictus:

Referente a los daños que el SAHS puede inducir en la circulación cerebral, se ha documentado una mayor afeción de la pared vascular en pacientes con SAHS, en términos de alteración de los índices íntima-media carotídeos, independientemente del concurso de otros factores de confusión como la hipertensión.¹⁴⁰

También se ha evidenciado un mayor riesgo de ictus en los pacientes con SAHS,¹⁴¹ riesgo que es tanto mayor cuanto mayor es la gravedad del síndrome. La cohorte de Wisconsin indicó que tener un IAH > 20/h aumentaba 4 veces el riesgo

de padecer ictus en los 4 años siguientes.¹⁴² En un sentido inverso, los pacientes que han sufrido un ictus presentan, en fase aguda, mayor prevalencia de SAHS, hasta en un 44-72% de los casos.¹⁴³ Ello podría empeorar el pronóstico de recuperación del evento.

Parece ser que el tratamiento con CPAP en pacientes que han sufrido un ictus y tienen un IAH > 20/h mejora su pronóstico al prevenir de nuevos eventos y reduce la mortalidad.^{144,145}

SAHS y mortalidad cardiovascular:

No se ha demostrado una relación causal entre SAHS y mortalidad cardiovascular. Estudios transversales y prospectivos de base poblacional muestran una asociación entre el SAHS y un exceso de mortalidad cardiovascular.

Numerosos estudios de cohorte, tanto de base poblacional como clínica, y de 10 años de duración confirman esta asociación, especialmente para pacientes con SAHS grave (IAH>30/h) y en décadas centrales de la vida (30-60 años). Este exceso de mortalidad se ha relacionado especialmente con la muerte por ictus e infarto de miocardio.^{141,146}

En estudios de cohorte, el tratamiento con CPAP reduce este exceso de mortalidad cardiovascular en pacientes con SAHS grave y buena cumplimentación.¹⁴⁷

1.3.8. SAHS Y SOMNOLENCIA

Somnolencia es el deseo de dormir, sentido por el sujeto, que puede evaluarlo y expresarlo.

Contamos con cuestionarios de varios tipos para evaluar la somnolencia, a partir de la sensación subjetiva, con una sucesión de preguntas y respuestas estandarizadas que tienen como objeto agrupar respuestas de muchas personas respecto a un síntoma determinado, respuestas que provienen de una serie

idéntica de preguntas. La idea básica es saber si algunas personas presentan mayor intensidad del síntoma que otras.

En general, los cuestionarios dan como resultado un valor numérico, establecido de tal manera que a mayor cantidad de síntomas le corresponde un número mayor (o menor, según los cuestionarios).

No obstante, se trata de medir no sólo una sensación subjetiva, sino también las consecuencias objetivas de esa sensación. La dificultad estriba en el hecho de que la correlación entre la sensación subjetiva y las consecuencias objetivas no es en absoluto lineal, y depende de muchos factores personales e históricos del sujeto cuya somnolencia se pretende evaluar.

Por todo ello, pensamos que los cuestionarios, incluido el de Epworth, son populares y fáciles de aplicar, pero dicen poco y discriminan mal. Asimismo, las pruebas objetivas clásicas son más informativas, pero resultan impracticables de forma sistemática en la práctica.

Apenas hay estudios que evalúen la fiabilidad y reproductibilidad clínica de la escala de somnolencia Epworth. Algunos estudios demuestran una elevada variabilidad, de hasta 5 puntos o más, en el resultado de esta escala cuando se administra consecutivamente a pacientes valorados en dos consultas diferentes por sospecha de alteraciones respiratorias del sueño,¹⁴⁸ y es que la somnolencia es un complejo fenómeno que, en la práctica clínica, representa una amalgama de quejas subjetivas y una tendencia objetiva al sueño.

Bixler¹⁴⁹ evaluó en una gran muestra poblacional (n=16.583), la posible asociación entre la presencia de somnolencia y una amplia serie de posibles factores de riesgo de la misma. La depresión resultó ser el factor de riesgo más significativo para ESD seguido del IMC, la edad, el tiempo total de sueño nocturno, la diabetes, el consumo de tabaco y, finalmente, el SAHS.

La evaluación de la somnolencia ha adquirido cierta importancia para los médicos que tratan pacientes con SAHS, en primer lugar, porque es uno de los síntomas cardinales de esta enfermedad y, en segundo lugar, porque nos informa de las consecuencias de la misma. Pero el mecanismo subyacente de esta asociación todavía no está claro.

La mayoría de los pacientes con SAHS no presenta excesiva somnolencia diurna (ESD) y, además, la prevalencia de somnolencia no es muy superior en estos pacientes respecto a la población general. La ESD, establecida en una puntuación superior a 10 en la escala de somnolencia Epworth, se presenta hasta en un 21% de las personas sin apneas del sueño, mientras que sólo el 40% de los pacientes con un IAH > 30/h presenta somnolencia. Sin embargo, al investigar los factores asociados a la ESD en individuos con IAH>15/h se comprueba que la presencia de comorbilidad asociada como patología respiratoria, sueño insuficiente, insomnio y molestias nocturnas de las piernas eran importantes factores de riesgo de somnolencia en dichos pacientes.¹⁵⁰

Del mismo modo, en un estudio realizado en nuestro país¹⁵¹ sólo el 21% de los varones y el 26% de las mujeres con un IAH > 5/h referían ESD, frente al 12% de los varones y el 28% de las mujeres con un IAH < 5/h, no encontrándose una asociación significativa entre ESD y el IAH.

Hay diferentes teorías para explicar el hecho de que muchos de los pacientes con SAHS no presenten somnolencia diurna.

- **Mecanismo de adaptación temporal:** Parece ser que el ser humano dispone de mecanismos de adaptación tanto a los cambios de horario del sueño como a la necesidad de dormir pocas horas al día (trabajo, otras circunstancias), sin que se provoque una ESD, pero con efectos adversos sobre las funciones cognitivas a largo plazo.¹⁵²
- **Susceptibilidad individual:** Tiene que ver con la diferente vulnerabilidad entre las personas, y también en función del sexo, a la pérdida de sueño, con efectos muy diferentes, desconociéndose la correlación neurobiológica.¹⁵³ Hay personas vulnerables y otras resistentes a la restricción total de sueño.
- **Incremento de la actividad cerebral:** se ha observado una mayor actividad cerebral (según imágenes de la RMN con radionúclidos) en personas que presentan “resistencia” a la privación de sueño.¹⁵⁴
- **Aumento del tono simpático durante la noche:** El mayor grado de actividad simpática se correlaciona con menor somnolencia subjetiva.¹⁵⁵

Además, se ha demostrado que pacientes que presentan insomnio tienen un aumento de la actividad simpática (noradrenalina) circulante durante el sueño comparados con sujetos controles.¹⁵⁶ También parece ser que el incremento del tono simpático que presentan los pacientes con insuficiencia cardíaca sea la causa de presentar menos somnolencia subjetiva a pesar de dormir menos.¹⁵⁷

- **Hipoxemia y arousabilidad:** La hipoxemia nocturna puede ser el mayor determinante de la ESD en pacientes con SAHS, por lo que la ausencia de hipoxemia importante asociada a los eventos respiratorios (apneas de menor duración y presentar mayor saturación mínima y media de O₂ durante la noche) se relaciona con menos ESD, es decir, los pacientes con SAHS sin somnolencia pueden tener un umbral de microdespertar disminuido.¹⁵⁸

Por otra parte, es muy posible que mantener una pausa respiratoria de 10 segundos no sea lo mismo a los 30 años que a los 80, e incluso podría ser diferente en varones y mujeres. Además, si tenemos en cuenta la comorbilidad asociada, como las enfermedades cardíacas y/o respiratorias que reducen la reserva de oxígeno o aumentan su consumo, podría condicionar que pausas < 10 segundos pudieran tener significación patológica.

1.3.9. SOMNOLENCIA COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y MECANISMOS IMPLICADOS

Estudios epidemiológicos, donde los pacientes incluidos son mayoritariamente asintomáticos, han demostrado que el SAHS es un factor de riesgo para presentar hipertensión arterial y otros efectos cardiovasculares adversos.^{116,147} Sin embargo, se desconoce si este riesgo se limita a los pacientes con somnolencia.

Se ha publicado que la puntuación en la escala de Epworth se correlaciona negativamente con la función cardíaca.¹⁵⁹ De esta manera, la somnolencia podría ser un método para identificar, en pacientes con SAHS, los que presentan mayor riesgo de desarrollar alteraciones de la función cardíaca.

Dos estudios aleatorizados y controlados^{4,5} sobre el efecto del tratamiento con CPAP durante la noche en pacientes con SAHS, pero sin somnolencia, muestran que el tratamiento con CPAP no reduce la presión arterial en estos pacientes, por lo que concluyen que la somnolencia debe de desempeñar un papel importante en la génesis de la hipertensión arterial en estos casos.

Existen múltiples datos en la literatura médica que demuestran que tanto las citocinas¹⁶⁰ como la proteína C reactiva (PCR),¹⁶¹ por sí mismas, y la hipoxia, mediante el estrés oxidativo,¹⁶² están íntimamente relacionadas con la génesis de la placa de ateroma.

Evidencias que relacionan la somnolencia con la hipoxia y el aumento de citocinas proinflamatorias y PCR:

- *Relación entre hipoxia e hipersomnolencia:*

Zhan y colaboradores¹⁶³ demostraron que al aplicar hipoxia intermitente a un grupo de ratones disminuye el tiempo en que se mantienen despiertos y aumenta el sueño en fases REM y no REM, al tiempo que disminuye la latencia de sueño. Además, al anular genéticamente en otro grupo de ratones la nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido (NADPH), una enzima que interviene en la producción de radicales libres, observaron que en estos ratones la hipoxia intermitente no produce los mismos cambios en la estructura de sueño.¹⁶⁴ Los autores concluyen que la hipoxia intermitente produce somnolencia mediada por el estrés oxidativo.

Además de estos trabajos y otros estudios realizados en animales que demuestran lo mismo, no se ha podido confirmar la presencia de daño oxidativo en el cerebro de los pacientes con SAHS, aunque sí se ha demostrado un aumento del estrés oxidativo sistémico y su reducción con el tratamiento con CPAP.¹⁶⁵

- *Relación entre el aumento de citocinas proinflamatorias y la somnolencia:*

Ryan y colaboradores¹⁶⁶ midieron la concentración de citocinas proinflamatorias en pacientes con distintos grados de gravedad de SAHS y pacientes no apneicos

con y sin somnolencia. Se encontró que las citocinas (factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-8) están más elevadas en los pacientes con SAHS que en los controles y que su concentración se relaciona con la gravedad del SAHS. Además, entre las personas no apneicas las citocinas están más elevadas en aquellas que refieren somnolencia. Esto indica que la somnolencia, en sí misma, sin necesidad de que haya apneas, puede elevar dichas citocinas.

En un estudio posterior se analizó el efecto que la medicación neutralizante del factor TNF- α (etanercept) tiene sobre la somnolencia en pacientes con apneas del sueño.¹⁶⁷ Se encontró una disminución de la somnolencia 3 veces superior a la observada en pacientes con SAHS a los que se aplicaba tratamiento con CPAP, concluyendo que las citocinas proinflamatorias serían mediadores de la somnolencia.

- *Relación entre la proteína C reactiva y la somnolencia:*

Meier-Ewert y colaboradores¹⁶⁸ demostraron en un grupo de sujetos sanos un aumento de la PCR cuando los sometían a privación total o parcial de sueño, así como un incremento tanto de la presión arterial como de la frecuencia cardíaca. Estos autores proponen que la privación de sueño puede ser una de las vías para que se activen los procesos inflamatorios que participan en la génesis de la enfermedad cardiovascular.

Evidencias en contra de la relación entre la somnolencia y la enfermedad cardiovascular:

Como se ha mencionado anteriormente, la somnolencia diurna se relaciona con una disminución del tono simpático, pero es el aumento de éste lo que se asocia con la morbilidad cardiovascular.

Así, Alonso-Fernández y colaboradores¹⁶⁹ demuestran que el descenso del segmento ST durante la noche en pacientes con SAHS se relaciona con las concentraciones sanguíneas de adrenalina durante el día.

En otro estudio¹⁷⁰ sobre pacientes con SAHS e insuficiencia cardíaca sin somnolencia (Epworth <10), y a quienes se administró de forma aleatorizada un tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca o un tratamiento convencional además de CPAP, se observó que en los que recibieron CPAP la fracción de eyección aumentó y la presión arterial sistólica disminuyó. Por tanto, estos datos indican que la somnolencia no desempeña un papel patogénico en la morbilidad cardiovascular de los pacientes con SAHS.

Parra y colaboradores¹⁷¹ siguieron durante 2 años pacientes sin somnolencia con un primer episodio de ictus, encontrando un aumento de la mortalidad global en los sujetos con un IAH > 30/h. Esto indica que los pacientes con SAHS que no presentan somnolencia pueden tener un aumento de la mortalidad.

Finalmente, hay varios trabajos en los que no se ha podido demostrar relación alguna entre la somnolencia y el aumento del riesgo cardiovascular. Uno de ellos es el estudio de Saletu,¹⁷² en el que no se encontró correlación entre la somnolencia y las concentraciones de PCR y el grosor íntima-media de la arteria carótida en un grupo de pacientes SAHS. En la misma línea, De la Peña y colaboradores¹⁷³ analizaron las concentraciones de citocinas inflamatorias en afectados de SAHS con y sin somnolencia, sin encontrar diferencias entre ellos.

Actualmente no hay evidencias suficientes para recomendar el tratamiento en pacientes sin somnolencia, y en la mayoría de los casos éste se limita a los que refieren ESD. A pesar de lo anterior, en una revisión reciente sobre el tratamiento de pacientes con SAHS sin somnolencia se aconseja considerar el tratamiento con CPAP en aquellos casos en los que existan importantes repercusiones cardiovasculares, como la hipertensión arterial refractaria.¹⁷⁴

2. HIPÓTESIS

La mayoría de estudios epidemiológicos parecen concluir que el SAHS es un factor de riesgo para presentar hipertensión arterial y otros efectos cardiovasculares adversos, asociándose también con disfunción ventricular izquierda, independientemente de otros factores. Sin embargo, dichas muestras están compuestas por pacientes fundamentalmente asintomáticos y, por tanto, se desconoce si este riesgo se limita a los pacientes con somnolencia.

Además, parece ser que la puntuación en la escala de Epworth se correlaciona negativamente con la función cardíaca.

La causa de que algunos pacientes con SAHS de similar gravedad experimenten somnolencia y otros no, probablemente sea más complejo que los simples datos polisomnográficos. Es posible que la somnolencia sea el resultado final de una balanza en la que se van añadiendo, en un lado, los mecanismos productores del sueño y, en el otro, los inhibidores.

Actualmente no hay evidencias suficientes para indicar el tratamiento en pacientes sin somnolencia y, en la mayoría de los casos, éste se limita a los que refieren excesiva somnolencia diurna, recomendándose el tratamiento con CPAP en los no somnolientos a aquellos casos con importantes repercusiones cardiovasculares objetivadas.

Las consecuencias de que un paciente presente o no somnolencia en el contexto de un SAHS son aún inciertas.

El presente trabajo pretende demostrar que en los pacientes con SAHS, la presencia o no de somnolencia se asocia a determinadas alteraciones cardíacas que se correlacionan con las concentraciones plasmáticas de un marcador de disfunción ventricular, pudiendo establecerse una relación causal con la somnolencia subjetiva.

2.1. JUSTIFICACIÓN Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

De confirmarse nuestra hipótesis, podrían derivarse cambios en la actitud diagnóstica y terapéutica, sobre todo de cara al abordaje de los pacientes asintomáticos.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar que la somnolencia en pacientes obesos o con sobrepeso, con Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño, que cumplan los criterios de inclusión, se relaciona con el grado de disfunción ventricular medido a través de los niveles séricos de NT-proBNP.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Demostrar que la somnolencia se relaciona con determinadas alteraciones ecocardiográficas en pacientes con sobrepeso y obesidad asociada o no al SAHS, que se traducen en diferencias de las concentraciones séricas de NT-proBNP.
- Analizar los factores que condicionan las variaciones de las concentraciones séricas de NT-proBNP al aplicar el tratamiento del SAHS grave con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).
- Determinar qué perfil de pacientes con SAHS grave se beneficia del tratamiento con CPAP y la trascendencia de la determinación de los niveles de NT-proBNP en el seguimiento terapéutico, junto con la normalización del índice de apnea-hipopnea (IAH) y la mejoría de los síntomas relacionados con el SAHS.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se planteó un estudio epidemiológico analítico, prospectivo, anterógrado (de la causa al efecto), de cohorte doble con casos incidentes y con una fuente de datos primaria.

En la cohorte de pacientes se realizó una intervención (tratamiento) haciendo un estudio antes-después, comparando a los pacientes objeto de estudio “consigo mismo”.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité ético de investigación clínica del hospital donde se desarrolló el estudio y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado aceptando formar parte del mismo.

3.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

En el estudio se incluyeron pacientes referidos a la Unidad de Trastornos del Sueño del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca por sospecha clínica de SAHS y personas voluntarias, trabajadoras del mismo hospital.

El Hospital Universitario de Salamanca fue inaugurado en 1976 y es un centro asistencial con un nivel de complejidad III/IV del conjunto de hospitales de la Comunidad de Castilla y León. Integrada en el Servicio de Neumología, se creó en abril de 2001 la Unidad de Trastornos del Sueño, único laboratorio de sueño acreditado como multidisciplinar junto con el del Hospital de Burgos, donde se practican polisomnografías convencionales nocturnas, estudios poligráficos supervisados y otros estudios diagnósticos diurnos.

3.3. POBLACIÓN

Se consideró como *población de referencia o población diana* a la población con Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Como *población accesible*, a las personas a las que se le practicó polisomnografía convencional en la Unidad de Trastornos del Sueño perteneciente al Servicio de Neumología y como *población en estudio* a todos los diagnosticados de SAHS (cohorte expuesta), de la que se obtuvo la *muestra* y, como cohorte control, se tomó una muestra aleatoria de voluntarios trabajadores del hospital sin datos clínicos de sospecha de SAHS, que cumplieran los criterios de inclusión.

3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes varones con hábitos de sueño normales (sin trabajo por turnos u horarios nocturnos) entre 30 y 65 años, para controlar el efecto de los cambios hormonales femeninos sobre el sueño, la necesidad de la población más joven de dormir un número mayor de horas, así como el efecto que sobre el sueño tienen determinados fármacos de prescripción habitual en personas de mayor edad.

Se considera SAHS, según la definición de la AASM, a todo paciente que presente un índice de apnea-hipopnea por hora de sueño, obtenido mediante polisomnografía convencional (PSG), ≥ 5 más síntomas relacionados, y se aplicará tratamiento cuando IAH $\geq 30/h$, dado que un IAR > 30 , aun en ausencia de síntomas y/o complicaciones, representa un elevado riesgo de salud.

Debe haber concordancia entre la puntuación de la escala Epworth y la clínica referida por el paciente respecto a la somnolencia diurna, recogida en anamnesis realizada en consulta de Neumología y en la Unidad de Trastornos del Sueño.

3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

- Obesidad tipo II, III ó IV.
- Alteraciones patológicas en radiografía simple de tórax y en electrocardiograma.
- Alteraciones ventilatorias detectadas mediante pruebas de función pulmonar o insuficiencia respiratoria.
- Cardiopatía o enfermedad vascular diagnosticada.
- HTA grave diagnosticada.
- Diabetes.
- Patología tiroidea.
- Patología psiquiátrica.
- Otra enfermedad local o sistémica grave.
- Anormalidades craneofaciales o torácicas evidentes.
- Rechazo terapéutico

3.4. MUESTRA

3.4.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado según la fórmula Schlesselman¹⁷⁵ para estudios prospectivos.

$$n = \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2pq} + Z_{\beta} \sqrt{p_1 [1 + RR - p_1 (1 + RR^2)]}}{p_1^2 (1 - RR)^2}$$

Donde:

n= personas de la muestra

p₁= probabilidad de que teniendo SAHS, se eleve NT-proBNP

p= probabilidad de que no teniendo SAHS se eleve el NT-proBNP

q= probabilidad de que no teniendo SAHS no se eleve el NT-proBNP

Z_α= valor normalizado del error α. Para α= 0,05 → Z_α= 1,96

Z_β= valor normalizado del error β. Para β=0,20 → Z_β= 1,96

RR: Riesgo relativo que se pretende obtener para tener clara la relación causal

VALORES ASIGNADOS:

$p = 0.5$, $q = 0.5$ (cuando no se conocen los valores, se da a cada uno la probabilidad del 50%)

$p_1 = 0,11$ (11%)

$Z_\alpha = 1,96$

$Z_\beta = 1,96$

RR: 2,6

$$n = \frac{1,96 \sqrt{(0,5)(0,5)} + 1,96 \sqrt{0,11 [1 + 2,9 - 0,11 (1 + 2,9^2)]}}{0,11^2 (1 - 2,9)^2}$$

Así, $n = 26$, que es el tamaño necesario para cada grupo.

En los cálculos hemos planteado un efecto mínimo (RR) aceptable, igual a 2,9, un error $\alpha = 0,05$, un error $\beta = 0,20$ y una potencia estadística $(1 - \beta)$ del 80%.

No hubo pérdidas en la cohorte expuesta ni en la cohorte control.

3.4.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

El total de pacientes estudiados fue 78, todos varones.

Las medias de los datos antropométricos como edad, IMC, perímetro de cuello (PC), tensión arterial (TA), hábitos tóxicos y cifras de NT-proBNP de los pacientes con SAHS así como las del grupo de individuos sin SAHS, se recogen en Tabla 3, pudiéndose apreciar la existencia o no de diferencias significativas entre ambos grupos al aplicar la prueba de Levene para igualdad de varianzas y la prueba T para igualdad de medias.

	COHORTE EXPUESTA (SAHS)	COHORTE CONTROL (NO SAHS)	SIGNIFICACIÓN
Número	48	30	
Fumador	17 (35,4%)	7 (23,3%)	N.S. ($p=0,319$)
Bebedor	28 (58,3%)	16 (53,3%)	N.S. ($p=0,815$)
TA sistólica	133 (± 14)	138 (± 10)	N.S. ($p=0,088$)
TA diastólica	84 (± 6)	89 (± 5)	S. ($p=0,002$)
Edad	47(± 11)	46 (± 10)	N.S. ($p=0,720$)
IMC	30.66 ($\pm 4,39$)	28.64 ($\pm 2,17$)	S. ($p=0,022$)
PC	41.98 ($\pm 3,58$)	40.43 ($\pm 1,63$)	S. ($p=0,029$)
Somnolientos	27 (56,3%)	13 (43,3%)	N.S. ($p=0,267$)
NT-proBNP	40,96 ($\pm 46,4$)	31,07 ($\pm 24,8$)	N.S. ($p=0,286$)
TA: tensión arterial mmHg; Edad: años; IMC: Kg/m ² ; Perímetro cuello (PC): cm			
Valores expresados como media \pm desviación estándar y frecuencias.			
N.S.: no significativo. S.: significativo			

Tabla 3. Características de la muestra

Por tanto, en el análisis inicial apreciamos diferencias significativas en los parámetros relacionados con el peso (grado de obesidad) entre los dos grupos de individuos y en las cifras de TA diastólica, lo que indicó la conveniencia de ajustar por estos factores. Destacar que las 2 cohortes eran homogéneas respecto a la presencia de somnolencia y en los niveles séricos de NT-proBNP.

Los pacientes de la cohorte expuesta, es decir, con diagnóstico de SAHS, tenían SAHS grave 34, moderado 11 y leve 3.

3.5. METODOLOGÍA

3.5.1. OBTENCIÓN DE INDIVIDUOS EN ESTUDIO

Para la obtención de la cohorte expuesta se tomaron a todos los individuos con SAHS reclutados durante un período de 2 años (2009-2011) en la Unidad de

Trastornos del Sueño del Hospital Universitario de Salamanca, que cumplían los criterios de inclusión y aceptaron formar parte del estudio.

La cohorte control se obtuvo por muestreo aleatorio entre los 50 individuos voluntarios sin síntomas de SAHS a los que se ofreció participar en este mismo período, intentando seleccionar de inicio un individuo sin sospecha de SAHS por cada SAHS.

Los individuos de la cohorte expuesta fueron 50 pacientes que presentaron la PSG positiva con $IAH \geq 5/h$ + síntomas, de los cuales se perdieron 2 que abandonaron el estudio. La cohorte control la formaron 30 individuos de los 50 voluntarios con resultado negativo en la polisomnografía o con $IAH < 5/h$, ya que 20 fueron rechazados por presentar $IAH > 5/h$ (SAHS no conocido).

3.5.2. PROCEDIMIENTO GENERAL

Todos los pacientes derivados a la Unidad para realización de PSG diagnóstica han sido previamente valorados por un neumólogo en consulta externa, al que acudieron por sospecha de SAHS y que aplica un protocolo recomendado por la propia Unidad.

3.5.2.1. Fase de consulta de Neumología general:

- *Historia clínica detallada:* donde se especifica motivo de consulta, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, respiratoria u ORL, así como antecedentes familiares de trastornos respiratorios durante el sueño. Profesión y hábitos de sueño. Consumo de alcohol, tabaco, fármacos y sustancias estimulantes. Edad, tipo y circunstancias de aparición de la somnolencia. Trastornos asociados: ronquidos, pausas respiratorias, nicturia, somniloquia, sonambulismo, movimientos periódicos de las piernas, pesadillas, etc. Evolución en el tiempo.
- *Examen clínico y neuropsicológico:*
 - Datos antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal).
 - Tensión arterial.

- Inspección y exploración nasal (desviación septal) y de la orofaringe (hipertrofia amigdalara, malformaciones o dismorfias, paladar estrecho, retrognatia, micrognatia, etc.) y derivación a especialista ORL si se precisa según hallazgos.
 - Despistaje de patología psiquiátrica (fundamentalmente depresión).
 - Auscultación cardio-respiratoria. Si se identifica o sospecha comorbilidad por la presencia de una patología asociada al SAHS (cardiopatía, vasculopatía, hipotiroidismo, EPOC, insuficiencia respiratoria, cor pulmonale, etc.) se pedirán las pruebas complementarias pertinentes para su mejor caracterización.
- *Valoración del estado actual del trastorno:* tipo de trastorno, intensidad, repercusión socio-laboral (profesiones de riesgo, hipersomnolencia incapacitante), asociación a complicaciones importantes (poliglobulia, HTAP) o enfermedades de riesgo (HTA no controlada, ACV repetidos, cardiopatía isquémica), para así determinar el carácter ordinario, preferente o urgente de la solicitud de la PSG.
 - *Pruebas complementarias:* Electrocardiograma (ECG), Radiografía simple de tórax en proyección postero-anterior y lateral, hemograma y bioquímica general de sangre, espirometría con test broncodilatador y gasometría arterial basal.
 - *Cumplimentación del cuestionario específico:* por el propio paciente donde marca con una cruz la casilla correspondiente a la opción que considera ajustada a su situación. Se pretende completar datos referentes a filiación, antecedentes personales, laborales, hábitos de sueño y tóxicos, caracterizar la ESD y su gravedad, mediante mediciones subjetivas (escalas de Epworth y Stanford), y otros síntomas neurológicos relacionados con otras patologías y situaciones que cursan con hipersomnolia (Anexo 1).

3.5.2.2. Fase de diagnóstico en la Unidad de Trastornos del Sueño (UTS):

Tras la valoración del resultado de las pruebas complementarias solicitadas en la consulta de neumología general, aquellos pacientes con sospecha de SAHS u otra

patología relacionada, son remitidos a esta unidad donde se les practica la PSG nocturna convencional.

Son citados a las 10 horas p.m. y les recibe una técnico que, previamente a la colocación de electrodos, bandas y sensores, les pesa, talla (mediante tallímetro, con el paciente descalzo, cuerpo estirado y cabeza erguida) y mide el perímetro de cuello (erguido a nivel del borde superior del cartílago cricotiroideo), para cumplimentar la base de datos propia de enfermería.

Una vez practicada la PSG, el neumólogo responsable corrige y emite el informe del estudio; después se cita a los pacientes en consulta externa de neumología para informarles del resultado y prescribirle tratamiento si procede, junto con una serie de normas de “higiene” del sueño.

Los pacientes diagnosticados de SAHS, y que cumplieron los criterios de inclusión para este estudio, tras revisar su historia clínica, eran citados en la propia UTS para proponerles formar parte del mismo. Si aceptaban y firmaban el consentimiento informado, se les citaba para nueva PSG de titulación para adecuar presión óptima de tratamiento con CPAP.

Además, se les realizaba una mañana, tras ayuno nocturno, entre las 8 y las 10 horas a.m., una nueva analítica de sangre donde se solicitaba determinación del precursor del péptido natriurético (NT-proBNP).

3.5.2.3 Fase de valoración por Cardiología:

Todos los pacientes reclutados inicialmente son valorados clínicamente por un cardiólogo, que posteriormente les realiza un ecocardiograma y doppler cardíaco y un estudio de perfusión miocárdica de esfuerzo (SPECT-esfuerzo), para determinar la presencia o no de alteraciones cardiológicas.

3.5.2.4. Fase de tratamiento:

Tras la prescripción acuden a la UTS, donde el equipo de técnicos les instruyen en el uso de la CPAP y la mascarilla, para su mejor adaptación, y también

advierten de posibles problemas así como de su solución, lo que permitirá una buena adherencia.

Para evaluar la respuesta terapéutica y el cumplimiento, el paciente es controlado en consulta de enfermería de esta unidad a los 15-30 días, donde se recogen en la base de datos las variaciones de peso, hábitos tóxicos, medicaciones, síntomas, incidencias y horas de cumplimiento, y se intentan solucionar los inconvenientes, siempre con la supervisión del médico que evalúa el proceso. Posteriormente el control se establece a los 3 meses y después, cada 6-12 meses, dependiendo de los casos.

Será en la revisión de los seis meses, cuando a los pacientes de este estudio se les realice la segunda extracción de sangre, en ayunas, solicitando el mismo marcador serológico que en la previa.

3.5.3 PRUEBAS Y EQUIPOS EMPLEADOS PARA OBTENCIÓN DE LAS VARIABLES CLAVE EN EL ESTUDIO

3.5.3.1. Pruebas de evaluación subjetiva de la somnolencia:

- *Test de Epworth*: esta escala de 8 ítems, pide al individuo que puntúe de 0 a 3 el grado de somnolencia en diferentes situaciones cotidianas, diferenciando somnolencia de fatiga. Para considerar que el paciente presenta ESD debe haber puntuado ≥ 10 en las 2 ocasiones que cumplimentó el cuestionario (consulta externa de neumología y en la UTS previo al estudio PSG).
- *Escala de somnolencia de Stanford*: evalúa la percepción subjetiva de ESD oscilando entre 1, que describe el estado del individuo como, “sintiéndose activo y vital, alerta y muy despierto” y 7 “a punto de conciliar el sueño, pérdida de fuerzas para permanecer despierto”. Las puntuaciones > 3 indican ESD.

3.5.3.2. Polisomnografía convencional nocturna (PSG):

Para la realización de la polisomnografía nocturna se utilizó el equipo de PSG MEDICID 4. Es un sistema de procesamiento de señales biológicas con ayuda de técnicas digitales. Captura, almacena y analiza información eléctrica obtenida de un sujeto para la realización de estudios neurofisiológicos. Está orientado especialmente para la realización de electroencefalogramas (EEG) y registros poligráficos.

Posee un total de 32 amplificadores, 24 de ellos monopares (con entrada “-“ en común) y 8 con entradas bipolares. Las entradas “+” de todos los amplificadores monopares están dispuestas en el panel frontal según la distribución estándar 10/20.

Todas sus entradas “-“ están unidas entre sí, formando una entrada de referencia común. Los amplificadores monopares se destinan al registro del EEG, aunque la versatilidad de sus parámetros técnicos permite utilizarlos para la recogida de otras señales.

Los amplificadores bipolares aparecen en el panel frontal identificados como X1 a X8. Tienen sus dos entradas marcadas con los símbolos “+” y “-“. Son concebidos para la conexión de sensores o transductores para la medición de señales biofísicas (esfuerzo respiratorio abdominal y torácico, flujo aéreo nasal/bucal, etc...) cuando se efectúan registros poligráficos. La entrada “-“ de cada uno de los 8 amplificadores bipolares puede conectarse a las entradas homólogas de los amplificadores monopares, por lo que pueden llegar a configurarse hasta 32 amplificadores con referencia común.

MEDICID 4 funciona acoplado a un ordenador personal compatible mediante una interfaz serie de alta velocidad. Sobre el ordenador se ejecuta el software de aplicación médica Dream Hunter, versión 3.1, a través del cual el operador controla el desarrollo del experimento en curso y realiza el posterior análisis de los datos obtenidos.

- *Descripción:* la PSG es la prueba más completa para el estudio de los trastornos respiratorios durante el sueño. Consiste en el registro simultáneo y continuo de las diferentes variables fisiológicas durante el sueño. Consta de los siguientes parámetros:

- Neurofisiológicos: fundamental para estadificar el sueño.
 - a) Electroencefalograma (EEG): registro de la actividad eléctrica cerebral. Colocación de electrodos según el Sistema Internacional 10-20 que hace referencia a la distancia interelectrodos tomando la medida de cuatro puntos fundamentales: Nasion, Inion y conductos auditivos externos izquierdo y derecho (preauriculares). Para la PSG marcamos los puntos Cz, C3, C4, A1 y A2. El punto Cz se obtiene de la intersección del 50% de la distancia Nasion-Inion y del 50% de la distancia preauricular. El C3 se obtiene calculando el 20% de la distancia preauricular del Cz hacia la izquierda. El C4 se calcula igual pero a la derecha del Cz. El punto A1 se sitúa en la apófisis mastoides izquierda (detrás del lóbulo de la oreja izquierda). El A2 se localiza igual pero a la derecha (fig 8).

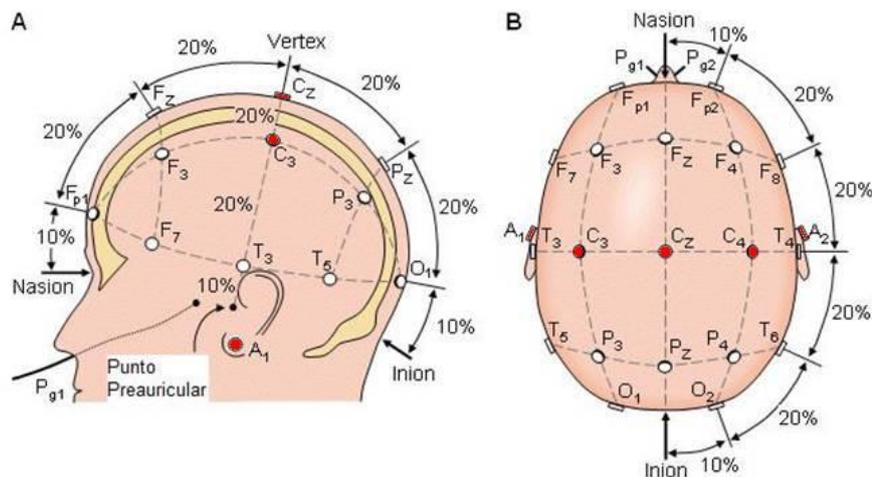


Figura 8. Colocación de electrodos según Sistema Internacional 10-20 (Modificado de Sharbroughy cols. *American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. J. Clin. Neurophysiol* 8:200-2)

- b) Electromiograma (EMG): registro de la actividad muscular mentoniana, colocando dos electrodos submentonianos, uno hacia la derecha y el otro hacia la izquierda.
 - c) Electrooculograma (EOG): registro de los movimientos oculares que se registrarán situando dos electrodos, uno en cada ojo, 1 cm externo al canto de cada ojo: uno de ellos colocado 1 cm por encima y el otro 1 cm por debajo.
- Cardiorrespiratorios:

- a) Flujo oronasal: permite identificar la presencia de apneas e hipopneas. Se realizó mediante un termistor y una sonda de presión nasal. El termistor se coloca en fosas nasales y boca, capta la diferencia de temperatura entre el aire inspirado (frío) y el aire espirado (caliente) y se traduce en una curva ondulada y oscilante. El termistor ofrece una estimación únicamente cualitativa del flujo. La sonda nasal conectada a un transductor de presión proporciona una información más exacta y precisa (medición cuantitativa), especialmente si se realiza la raíz cuadrada de la señal, aunque nos informa únicamente del flujo nasal.
 - b) Movimientos respiratorios torácicos y abdominales. Medidos mediante cinturones o bandas, colocadas al nivel de las axilas las torácicas y al nivel del ombligo las abdominales, captan los cambios en el área transversal del tórax y/o abdomen que se producen con los movimientos respiratorios; por tanto, detectan el esfuerzo a través de los movimientos. Aparece un registro de curvas oscilantes, que permitirá clasificar en centrales, mixtos u obstructivos los eventos respiratorios.
 - c) Oximetría: nos informa del grado de oxigenación. Mediante pulsioximetría con sensor ubicado en un lecho pulsátil, normalmente en un dedo de la mano, formado por un emisor y un receptor de luz. Mide la saturación arterial de oxígeno (SpO_2) basándose en principios espectrofotométricos (la absorción de la luz por parte de la hemoglobina cambia con su grado de saturación). También mide la frecuencia cardíaca.
 - d) Micrófono para el ronquido, que nos informa sobre la intensidad y frecuencia de ronquidos. Se coloca en el cuello o en la horquilla del esternón.
 - e) Electrocardiograma (ECG): ritmo cardíaco. Se realiza con dos electrodos externos sobre la piel en dos puntos del tórax. Permite relacionar el ritmo y la frecuencia cardíaca con los eventos respiratorios durante todo el registro.
- Otros:
- a) Posición corporal: informa sobre la posición del sujeto durante el sueño con un sensor sujeto habitualmente a un cinturón que rodea al tórax. Es importante tenerlo en cuenta.

- b) EMG tibiales: registro de los movimientos de las piernas. Pueden ser electrodos o un sensor piezoeléctrico.

Luego, para evaluar suficientemente los trastornos cardiorrespiratorios se han precisado, en total, 12 canales.

El PSG incorpora un sistema de análisis automático basado en algoritmos matemáticos que analizan las señales procesadas y decide el estadio del sueño. Es muy impreciso, por lo que siempre debe hacerse una lectura y análisis visual. Si bien, la lectura asistida por ordenador se considera útil dado que facilita una corrección manual mucho más rápida. El sistema de estadiaje usado es el de Rechtschaffen y Kales,¹⁷⁶ por tanto, se hará por épocas (periodo de tiempo) de 30 segundos, realizando además el recuento con “marcado” de los arousals. Se comprime el registro y utilizando épocas de 3 minutos se procede al recuento, clasificación y “marcaje” de eventos respiratorios. Utilizando también épocas de 3 minutos, se hace después recuento de movimientos periódicos de piernas, para terminar con una revisión final en una gráfica resumen que incluya: estadios de sueño, postura, eventos, mioclonías y saturación de O₂.

Para dar validez a una PSG diagnóstica de trastornos respiratorios durante el sueño se precisa un mínimo de 180 minutos de sueño efectivo nocturno y que el paciente haya dormido en decúbito supino al menos una parte de la noche.

- *Valores de normalidad:*

- a) Se considera anormal un número de apneas-hipopneas por hora superior o igual a 5. Cuando es superior a 30 se considera grave, entre 15 y 30 moderado y entre 5 y 15 leve.⁹⁸

Para valorar el número de apneas-hipopneas por hora es importante tener en cuenta el grado de desaturaciones de la oxihemoglobina y si existen trastornos importantes de la frecuencia cardiaca.

Se considera que el paciente tiene un SAHS obstructivo cuando el 50% o más de los eventos respiratorios son de carácter obstructivo o mixto. En caso de que más del 50% de los eventos sean centrales se considera un SAHS central. Es siempre muy importante valorar si los eventos centrales tienen una morfología de respiración de Cheyne-Stokes, que acontece sobre todo en cardiopatías y enfermedades neurológicas.

- b) Los valores oximétricos normales corresponden a cifras superiores al 95%. Se considera una desaturación valorable cuando la SpO₂ cae un 3% respecto a la SpO₂ previa. El índice de desaturaciones/hora es un elemento más específico para SAHS pero menos sensible. Valores superiores a 5-10 por hora son sugestivos de SAHS. Cuando se valora el índice de desaturaciones/hora es muy importante tener en cuenta si el oxímetro lo calcula respecto al basal o al inmediatamente anterior. Únicamente cuando lo calcula respecto al inmediatamente anterior es valorable.
- c) El CT90 es un elemento más sensible pero menos específico dado que los enfermos con EPOC o los hipoventiladores presentan valores de CT90 muy elevados. Un CT90 superior al 1% se considera anormal, estimándose como leve si es superior al 5% y como grave si es superior al 25%. Según las diferentes referencias bibliográficas, su sensibilidad y especificidad se sitúan entre 36-100% y 23-99% respectivamente.

Además, para valorar una oximetría es muy importante tener en cuenta la forma de la caída de la SpO₂. Si tiene forma en dientes de sierra, es sugestivo de SAHS o Cheyne-Stokes. Las caídas prolongadas sugieren hipoventilación o neumopatía crónica, tal como acontece en los enfermos de EPOC, cifoescolióticos o grandes obesos.

Es siempre imprescindible realizar una revisión y contaje visual del registro, el cual se complementará con una serie de datos que automáticamente serán analizados, entre otros:

- Tiempo total de registro (TTR): duración total del registro expresado en minutos.
- Índice de eficiencia de sueño: relación entre el tiempo total de sueño y tiempo en cama. Debe estar por encima del 90%.

Es importante tener en cuenta que la proporción de las diferentes fases sufre ligeras modificaciones por el “efecto laboratorio”: la fase1 se alarga un poco, las fases 2 y 3 se acortan y los periodos REM no se alteran.

- Número de cada tipo de apneas.
- El índice de apneas e hipopneas (IAH) por hora, que se obtendrá de dividir el número de apneas + hipopneas por el tiempo total en horas de sueño. Índice

de apnea, dividiendo el número de apneas obstructivas por el tiempo total de horas de sueño.

- Saturación de O₂ basal, saturación de O₂ media y tiempo en que la saturación de O₂ está por debajo del 90% (CT90%). Índice de desaturaciones/hora (disminución de al menos el 3% o más, en el valor numérico de la SpO₂ con respecto a la SpO₂ en los minutos previos respecto del tiempo total de sueño).
- Índice de arousal relativo al tiempo total en horas de sueño (número de despertares de más de 3 segundos y menos de 15 segundos), normal hasta 21.¹⁷⁷
- Índice de arousal/despertares (arousals + despertares de más de 15 segundos) relativo al periodo total de sueño.

3.5.3.3. Titulación y tratamiento con presión positiva constante en la vía aérea superior (CPAP):

Cada paciente precisa una presión determinada de CPAP, por lo cual ésta se determinó individualmente mediante un estudio de titulación nocturno, es decir, medición del nivel de CPAP con polisomnografía convencional.

El aparato de CPAP utilizado tiene un mando a distancia para poder variar la presión de CPAP sin entrar en la habitación del enfermo. Para ello, una vez que el paciente está dormido y presenta eventos tales como apneas, hipopneas, claros ronquidos o periodos de limitación al flujo aéreo, se incrementa el nivel de CPAP.

Habitualmente se aconseja subir 1 cm cada 5 minutos hasta que se normaliza la respiración. Una vez hallada la presión adecuada para el paciente, se observa su evolución hasta la finalización del estudio.

Es importante valorar el nivel de CPAP en supino y en fase REM.

Cuando la respiración se ha estabilizado debe intentarse reducir el nivel de CPAP para comprobar si una menor presión es también útil.

Se aplicó este tratamiento a los pacientes con un IAH ≥ 30 , además de medidas higiénico-dietéticas, ya que la indicación de este tratamiento no es cuestionable con este índice en ausencia de somnolencia.

Para proporcionar un adecuado soporte al paciente, especialmente durante las primeras semanas, que permitiera la futura adherencia al tratamiento, se hizo un seguimiento por enfermería en colaboración con el estamento médico. A la segunda semana de CPAP, el paciente acude a un dispensario monográfico de enfermería para aclarar dudas o para resolver los primeros problemas. Posteriormente, al cabo de uno, tres y seis meses son precisos nuevos controles. En este último se realizó nueva analítica, control de peso y se determinaron horas totales de tratamiento y media de uso.

- *Dispositivo empleado:* Solo™ CPAP System
 - Características eléctricas: 115-120 V AC/ 230-240 V AC, 50 Hz / 60 Hz, 0,5 A máx., 12 V DC, 2 A DC máx., Clase II, tipo BF.
 - Modo de funcionamiento: continuo.
- Circuito:
 - Mascarilla nasal de Respironics® (reutilizable o tipo GEL™).
 - Whisper Swivel® de Respironics (conector espiratorio).
 - Tubo flexible de 1,83 metros de Respironics®.
 - Accesorio para la cabeza (arneses) o gorro de Respironics®

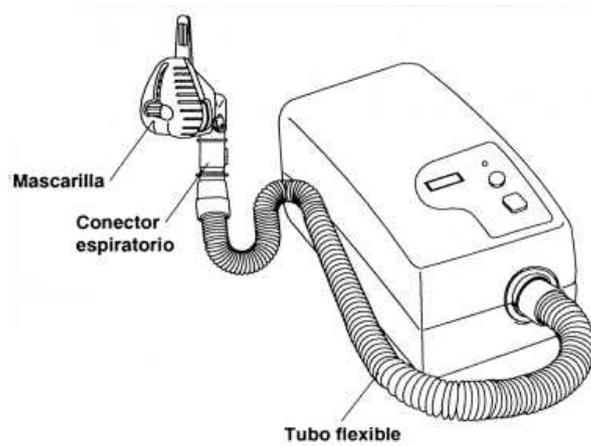


Figura 9. Dispositivo de CPAP

3.5.3.4. Ecocardiografía y doppler cardiaco:

Los estudios se realizaron con un aparato de HP Sonos 5500 equipado con sondas de 3 MHz para Eco-Doppler color y sonda lápiz ciego de 2 MHz, para Doppler continuo.

Las exploraciones se practicaron con el paciente en decúbito lateral izquierdo desde las áreas parasternal izquierda y apical y, opcionalmente, subcostal, y suprasternal.

Los criterios seguidos por el laboratorio de ecocardiografía-Doppler en el período del estudio para la evaluación de los pacientes fueron los siguientes:

- *Cálculo de volúmenes y masa ventricular izquierda y función ventricular izquierda:*
 - Ecocardiografía en Modo M: excelente método de análisis de la función ventricular cuando la contracción del ventrículo izquierdo (VI) es uniforme, es decir, no existen alteraciones en la contracción segmentaria. Las dimensiones internas del VI se realizaron con el haz de ultrasonidos a nivel de las cuerdas tendinosas de la válvula mitral, perpendicular al eje largo del VI y centradas mediante la visualización en el eje corto paraesternal. El grosor de las paredes y dimensiones ventriculares se hicieron según los criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE) en telediástole y en telesístole.
 - La fracción de acortamiento (FA) fue calculada utilizando la fórmula $FA (\%) = (Dd - Ds / Dd) \times 100$.
La FA nos da un índice fiable de función ventricular cuando no existen alteraciones en la contracción segmentaria.
 - Los volúmenes ventriculares (V) se calcularon aplicando la fórmula de Teicholz $V = [7 / (2,4 + D)] \times D^3$.
 - La fracción de eyección (FE) se calculó según la fórmula $FE = (Vd - Vs / Vd) \times 100$
 - La masa ventricular izquierda se calculó utilizando las medidas consensuadas en la convención de PENN utilizando la fórmula de Reichek y Devereux.

- Masa VI= 1,04 (GSIV+DD+PP)³-13,6 gramos.
 - Índice de masa del VI= Masa del VI / superficie corporal.
- Ecocardiografía bidimensional: la evaluación cuantitativa de la función sistólica ventricular se basa en trazar el borde endocárdico en telesístole y telediástole respectivamente en uno o más planos tomográficos y calcular los volúmenes. Utilizamos el método del área-longitud en la visión del plano apical 4 cámaras para el cálculo de los volúmenes ventriculares asumiendo la fórmula del volumen del elipsoide.
- *Evaluación de la función ventricular mediante la técnica Doppler:*
 - Evaluación de la función valvular aórtica:
 - El cálculo del gradiente transvalvular máximo se realizó mediante la medida de la velocidad máxima del flujo a través de la válvula utilizando la *ecuación modificada de Bernuilli*. $\text{Gradiente} = 4 \times V_{\text{max}}^2$. Siendo V_{max} el pico de máxima velocidad a través de la válvula.
 - El cálculo del gradiente medio se hizo digitalizando la curva del flujo a través de la válvula y promediando los gradientes instantáneos durante el tiempo de eyección.
 - El cálculo del área de apertura de la válvula se hizo utilizando la *ecuación de continuidad*. El área crossecional del tracto de salida del VI se calculó midiendo el tracto de salida del VI en una imagen bidimensional en el eje largo paraesternal. La velocidad del flujo en el tracto de salida del VI se midió con el doppler pulsado desde el plano apical y la velocidad del flujo a través de la válvula utilizando el doppler continuo.
 - Se calcularon los índices de velocidad de doppler, que representan la relación entre las velocidades en el tracto de salida del VI y la velocidad a través de la válvula.
 - Evaluación de la función valvular mitral:
 - El área de apertura de la válvula mitral se calculó utilizando *la fórmula de HATLE mediante el tiempo de hemipresión*, por el análisis del flujo transvalvular mitral en el doppler pulsado en el tracto de entrada del VI desde el plano apical.

- Los gradientes transvalvulares mitrales se calcularon mediante el análisis de la velocidad del flujo transmitral usando la ecuación simplificada de Bernouille.
- Cálculo de la presión pulmonar:
 - La estimación de la presión pulmonar se hizo calculando la velocidad y el gradiente máximo del flujo regurgitante tricuspídeo, cuando se detectaba insuficiencia tricuspídea, y añadiendo al mismo la presión venosa central.
- Cálculo del gasto sistémico (cardíaco):
 - El volumen minuto se calcula en base a la fórmula de la hidrodinámica que dice: $\text{flujo} = \text{velocidad} \times \text{área}$, donde área es el área de sección al nivel en el que se mide la velocidad. La fórmula se aplica para un sistema de flujo laminar, sin diferencia significativa de velocidades y sobre la base de un área de sección rígida no variable en el tiempo. Se comprende que esta situación dista mucho de la que encontramos en un corazón en que la velocidad es significativamente superior en el centro que en la periferia y existen distintos grados de turbulencia. Por otro lado el área de sección varía significativamente en el tiempo, variación condicionada por la actividad del músculo cardíaco y por la propia acción del flujo sobre las estructuras cardíacas.
 - El gasto cardíaco se puede evaluar a distintos niveles: anillo aórtico, mitral, pulmonar y tricúspide. De ellos los valores más fiables se obtienen a nivel del anillo aórtico y esto en base a su forma circular (no así a nivel de válvulas aurículo-ventriculares) y su menor variación a lo largo de la sístole (área de sección con importantes variaciones a nivel auriculoventricular y pulmonar). La mayor dificultad del procedimiento radica en la determinación del diámetro del anillo aórtico, que ha de ser sumamente exacto dado que de él se obtiene el cálculo del área de sección.
 - Por tanto, el gasto cardíaco sistémico se calculó en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.
 - El diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) se determinó en el plano paraesternal longitudinal. Se utilizó, cuando fue

posible, el zoom para precisar esta medida. En la sístole se dibujó una línea paralela al anillo aórtico desde el septo interventricular hasta el velo mitral en sus puntos de unión con los velos aórticos.

- Para obtener la integral de velocidad en el TSVI se obtuvo un registro Doppler pulsado del flujo a este nivel desde la proyección apical, procurando una óptima alineación del haz con el flujo. Realizando la envolvente de dicho registro se obtuvo la integral de la velocidad (IVT).

$$\text{Área}_{\text{TSVI}} \times \text{IVT}_{\text{TSVI}} = \text{volumen latido}$$

$$\text{Volumen latido} \times \text{Frecuencia cardíaca} = \text{gasto cardíaco sistémico}$$

$$\text{Gasto cardíaco sistémico} / \text{superficie corporal} = \text{índice cardíaco sistémico}$$

▪ Cálculo del gasto pulmonar:

- El gasto pulmonar se calculó en la arteria pulmonar (AP). Se determinó el diámetro de la misma en el eje corto, utilizando el zoom para mayor precisión. En la sístole se dibujó una línea paralela a la válvula pulmonar, a una distancia de 1-2 cm de la misma.
- Para obtener la integral de la velocidad en la arteria pulmonar se obtuvo un registro Doppler pulsado del flujo a este nivel en la proyección paraesternal o subxifoidea en el eje corto, procurando una buena alineación del haz con el flujo. Realizando la envolvente de dicho registro se obtuvo la integral de la velocidad (IVT).

$$\text{Área}_{\text{AP}} \times \text{IVT}_{\text{AP}} = \text{volumen latido}$$

$$\text{Volumen latido} \times \text{Frecuencia cardíaca} = \text{gasto pulmonar cardíaco}$$

$$\text{Gasto pulmonar cardíaco} / \text{Superficie corporal} = \text{índice cardíaco pulmonar}$$

▪ Cálculo del índice TEI: → Índice Tei = a – b / b

- El intervalo a (TEI A) representa el periodo de tiempo entre el cese y el comienzo del flujo mitral, y es igual a la suma del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), del periodo de contracción isovolumétrica (PCI) y del periodo de eyección (PE).
- El intervalo b (TEI B) representa el periodo de eyección (PE) obtenido en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI).

$$\text{Índice Tei} = \text{ICT} + \text{IRT} / \text{PE} = a - b / b$$

Típicamente, la curva de flujo de llenado mitral normal en un sujeto de mediana edad presenta una onda E ligeramente mayor que la onda A, relación $E/A > 1$, tiempo de desaceleración de la onda E (TdecelE) en torno a 180 ms y TRIV de unos 90 ms.

Un patrón de relajación inadecuado se caracteriza por una disminución de la velocidad de la onda E, un incremento de la velocidad de la onda A, relación $E/A < 1$, y una prolongación del tiempo de desaceleración de la onda E y del TRIV.¹⁷⁸

De esta forma obtendremos una serie de parámetros que analizaremos en el estudio.

3.5.3.5. Estudio de perfusión miocárdica de esfuerzo / spect (single-photon emission computed tomography) – esfuerzo:

- *Preparación de la prueba:* los pacientes acudieron en ayunas de al menos 4 horas. Se les canaliza una vena antecubital con un catéter abocath® del nº14 y se prepara al paciente como para una prueba de esfuerzo convencional, colocando 10 electrodos (6 precordiales monopolares y 4 bipolares en tórax junto a la raíz de los miembros) y retirando del tórax los objetos metálicos (medallas y adornos) que pudieran provocar atenuación de la imagen.

Una vez descartadas las contraindicaciones para la prueba y tras explicar el procedimiento al paciente, se procedió a obtener el consentimiento informado.

- *Realización de la prueba:* a todos los pacientes se les realizó prueba de esfuerzo (ergometría) con protocolo de Bruce¹⁷⁹ durante 12 minutos monitorizándose la frecuencia cardiaca, la presión arterial (equipo Tango) y registro electrocardiográfico continuo, utilizándose cinta rodante con equipo para test de esfuerzo CASE 8000 General-Electric, software versión 4.0. Se interrogó frecuentemente a los pacientes durante la prueba sobre la presencia de síntomas evaluándose la aparición de signos de isquemia.

El radiofármaco se inyectó en el máximo esfuerzo, después de alcanzar al menos el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica calculada para la

edad de cada paciente, manteniendo un minuto más de ejercicio antes de detenerlo.

Para estos estudios se utilizó como radiofármaco el Tetrafosmin marcado con 99-Tecnecio metastable (Myoview, GE Healthcare), administrado por vía intravenosa con el fin de evaluar el flujo sanguíneo regional del miocardio. La adquisición de las imágenes sincronizadas con el ciclo cardíaco (Gated-SPECT) permite, además, la valoración del engrosamiento y el desplazamiento del miocardio, el cálculo de volúmenes y la fracción de eyección ventricular (valora el engrosamiento sistólico, motilidad regional, función ventricular izquierda).

- *Adquisición de las imágenes:* se adquirieron imágenes de perfusión en condiciones de máximo esfuerzo, gated a los 20 minutos y posteriormente perfusión y gated en reposo.¹⁸⁰ Se utilizó un protocolo corto registrando las primeras imágenes de perfusión, postesfuerzo, al menos 15 minutos después de haber inyectado una 1ª dosis baja de Tetrafosmin (8-10 mCi. 296-370 MBq). Una hora después se obtuvieron las de reposo a los 30 minutos de una nueva dosis alta de Tetrafosmin (24-30 mCi. 888-1110 MBq).

Se obtuvieron las imágenes con una Gammacámara de doble cabezal Picker axis prism II. Colimador: LEHR (low energy high resolution). Disposición de los cabezales a 102°. Con el paciente en decúbito supino con los brazos extendidos por encima de la cabeza.

Adquisición imágenes: a los 20-30 minutos de la inyección del radiotrazador, en 3 fases:

- 1) Fase de emisión: matriz 128 x 128, zoom =1, órbita no circular, modo step and shoot, 34 pasos (cada 3°), 20 segundos/imagen,
- 2) Fase de Transmisión con fuentes de 133 Bario (356keV): matriz 128 x 128, zoom=1, órbita no circular, modo step and shoot, 36 pasos, 10 segundos por imagen.
- 3) Fase de calibración: 1 minuto.

Estudio gated: las imágenes de emisión se adquieren con registro electrocardiográfico (8 intervalos/imagen).

- *Evaluación del estudio:* se valoró el resultado clínico, eléctrico (positivo/negativo) y gammagráfico. Los grados de captación miocárdica

comparando las imágenes en condiciones basales y de estrés permiten evaluar el miocardio normal, isquémico, fibrótico, necrótico, así como el miocardio viable.

Presentación de las imágenes de esfuerzo y reposo en los tres ejes (eje corto transversal, eje largo vertical y eje largo horizontal) con y sin corrección de atenuación.

- Valoración de la perfusión miocárdica: puntuación de los 17 segmentos miocárdicos, 0 = normal, 1 = defecto leve, 2 = defecto moderado, 3 = defecto grave, 4 = ausencia de captación.
 - Valoración del engrosamiento sistólico: 0 = normal, 1 = disminución leve, 2 = disminución moderada, 3 = disminución grave, 4 = ausencia de engrosamiento.
 - Valoración de la contractilidad: 0 = normal, 1 = hipocinesia leve, 2 = hipocinesia moderada, 3 = hipocinesia grave, 4 = discinesia, acinesia.
- *Valores de fracción de eyección y volúmenes ventriculares:* FE_{Esf} = % fracción de eyección potesfuerzo, FE_{Rep} = % fracción de eyección en reposo, VED = volumen fin diástole en ml, VES = volumen fin sístole en ml, VL = volumen latido en ml.
 - *Criterio del estudio:*
 - Normalidad: ausencia de alteraciones de perfusión en el estudio de esfuerzo y en el de reposo, tanto en las imágenes no corregidas como en las corregidas por atenuación; y/o todo defecto de perfusión en esfuerzo o en reposo que se corrige con la corrección de atenuación (defecto fijo o reversible corregido).
 - Criterio de defecto reversible sugerente de isquemia: presencia de defectos de perfusión de al menos grado moderado (grado 2 o superior) en el esfuerzo que muestra reversibilidad en el estudio de reposo, evidenciándose tanto en las imágenes no corregidas como en las corregidas por atenuación.
 - Criterio de defecto fijo sugerente de necrosis: presencia de defectos de perfusión de al menos grado moderado (grado 2 o superior) en el esfuerzo que no muestra reversibilidad en el estudio de reposo,

evidenciándose tanto en las imágenes no corregidas como en las corregidas por atenuación.

3.5.3.6. Prueba para determinación del Precursor del Péptido Natriurético Cerebral (proBNP) en suero:

- *Procedimiento:* Las muestras de sangre fueron extraídas por venopunción con el paciente en posición supina antes de levantarse tras el estudio PSG nocturno. Todas las muestras se centrifugaron inmediatamente a 1.300 rpm a 4 °C durante 10 min, se fraccionaron y se almacenaron a -80 °C hasta su posterior análisis.
- *Función:* prueba inmunológica *in vitro* para la determinación cuantitativa del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) en suero y plasma humanos. El test Elecsys proBNP es un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia “ECLIA” (electrochemiluminescence immunoassay) que está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Roche Elecsys 1010/2010 y en el módulo Elecsys Modular Analytics E170 (Documentación de Roche Diagnostics).
- *Características:* Se ha demostrado la importancia de los péptidos natriuréticos en el funcionamiento del sistema cardiocirculatorio, pues se caracterizan por poseer propiedades natriuréticas, vasodilatadoras (disminuyen tono arterial y venoso), antimitogénicas (antiproliferativas y antifibróticas) y lusitrópicas (mejoran la relajación de las fibras musculares cardíacas) en respuesta al estrés de pared y a la presión del ventrículo. Además actúan sobre el sistema nervioso simpático aumentando el tono vagal y disminuyendo la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hasta la actualidad se conocen los siguientes péptidos natriuréticos: el péptido natriurético atrial (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético de tipo C. Estas hormonas se encuentran en varios tejidos, pero principalmente se sintetizan y almacenan en los cardiomiocitos. En 1988 se aisló en el cerebro porcino el BNP, que constituye el de mayor relevancia clínica, hallándose después en el cerebro humano y en mayor cantidad en los ventrículos cardíacos. Aunque se

sabe que los miocitos cardiacos son la principal fuente de BNP, se ha observado que las células del túbulo renal también producen este péptido, así que las concentraciones urinarias podrían reflejar, además del filtrado del BNP producido en el miocardio, su síntesis renal.

Los ANP y BNP influyen en el metabolismo hidroelectrolítico del organismo debido a sus cualidades natriuréticas (disminuyen reabsorción de Na) y diuréticas (aumentan filtrado glomerular) y en su carácter de antagonistas del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona.

El BNP, compuesto por 108 aminoácidos, es sintetizado como una pro-hormona denominada proBNP.

El proBNP se produce tanto en las aurículas como en los ventrículos, y el lugar de síntesis principal podría ser distinto según la gravedad y la causa de la cardiopatía. Se segrega tras estimulación de los cardiomiocitos, en respuesta al aumento de la presión y/o el volumen ventricular y, en este proceso, se desdobra por una proteasa en BNP [77-108] fisiológicamente activo y en el fragmento N-terminal o NT-proBNP [1-76] y, aunque deriven de un precursor común, son considerablemente diferentes en muchos aspectos. El NT-proBNP no es biológicamente activo y como tal, no activa los mecanismos de aclaramiento, por lo que su vida media es aproximadamente de 60–120 minutos, siendo mucho más estable que el BNP, lo que viene a implicar una menor variación intrapaciente (apenas muestra variaciones diurnas). Además, el NT-proBNP puede ser recogido en tubos de muestra sin ningún requerimiento, se puede cuantificar tanto en suero como en plasma, proporciona una información fiable y reproducible en condiciones de rutina y su análisis tiene más sensibilidad que el BNP en determinados procesos.¹⁸¹

Estudios clínicos han observado que el péptido natriurético tipo B (BNP) y su precursor, proBNP, son biomarcadores de hipertrofia y/o disfunción ventricular izquierda¹⁸² y de su pronóstico,¹⁸³ facilita el diagnóstico de insuficiencia cardiaca¹⁸⁴ y puede ser usado para sospechar isquemia miocárdica silente¹⁸⁵ y otros eventos isquémicos agudos.¹⁸⁶

Su concentración aumenta después de un infarto agudo de miocardio, y su pico a las 21 horas correlaciona bien con el pico de creatina quinasa (CK) y con el tamaño del infarto. Es un predictor independiente de la mortalidad y marcador de la evolución de las patologías cardíacas, disminuyendo su concentración si el tratamiento es satisfactorio y además sirve para evaluar la reestructuración cardiovascular.¹⁸⁷

Mientras que el potencial diagnóstico de los péptidos natriuréticos está menos claro cuando la función sistólica es normal, existe cada vez más evidencia de que su elevación puede indicar la presencia de disfunción diastólica.¹⁸⁸ Otras anomalías cardíacas comunes que pueden causar la elevación de los valores de los péptidos natriuréticos son la hipertrofia ventricular izquierda, la valvulopatía, la isquemia aguda/crónica o la hipertensión y la embolia pulmonar.

- *Medición y valores:* Los niveles diagnósticos y pronósticos del BNP y del NT-proBNP están bajo discusión, ya que los fabricantes de los métodos emplean anticuerpos contra diversos epítopes, y las concentraciones de tanto el BNP como el NT-proBNP pueden ser método-dependientes hasta que se establezca cierta estandarización. Aparentemente las concentraciones aumentan con la edad, pero es posible que esto no sea significativo.

Los niveles de BNP son más altos en personas mayores que en personas jóvenes, y unos 5 a 10 pg/ml más altos en mujeres que en hombres. Estudios clínicos realizados indican que a una concentración sanguínea mayor de 100 pg/ml, el BNP predice con exactitud la presencia de fallo cardíaco congestivo con una sensibilidad de un 94%. Sobre la base de la información existente, en la mayoría de las circunstancias un valor de BNP menor de 100 pg/ml, permite a los médicos excluir un fallo cardíaco como la causa de los síntomas o signos clínicos de los pacientes.

El test Elecsys proBNP contiene anticuerpos policlonales que reconocen los epítopes situados en el tramo N-terminal (1-76) del proBNP (1-108).

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

- Sensibilidad analítica (límite inferior de detección): 0,6 pmol/l (5 pg/ml). El límite de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero.
- Especificidad analítica: la prueba Elecsys proBNP no presenta reacciones cruzadas significativas con las siguientes sustancias (analizadas con concentraciones de NT-proBNP de aprox. 300 pg/ml y 3000 pg/ml): Adrenomedulina, Aldosterona, Angiotensina I, Angiotensina II, Angiotensina III, ANP28, Arginina vasopresina, BNP32, CNP22, Endotelina, NT-proANP1-30 (preproANP26-55), NT-proANP31-67 (preproANP56-92), NT-proANP79-98 (preproANP104-123), Renina y Urodilatina.
- Sensibilidad funcional: < 5,9 pmol/l (< 50 pg/ml). Es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación interensayo del 20%.

3.5.4. VARIABLES ANALIZADAS

Según la metodología de este estudio se describen los siguientes tipos de variables.

3.5.4.1. Variables dependientes:

3.5.4.1.1. Variables cualitativas:

- *SAHS (síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño)*, resultado de la PSG, variable nominal con dos categorías, positivo y negativo. Para resultado positivo, es decir, cuando coexisten hipersomnolencia u otros síntomas y un índice de eventos respiratorios (apneas, hipopneas y RERA) mayor de 5-10/h, la AASM (1999) aconseja establecer la gravedad del SAHS según el nivel de IAH y clasificarla

en tres grados: leve (IAH de 5 a 15), moderado (IAH de 15 a 30) y grave (IAH mayor de 30).

- *Hipersomnolencia diurna*, variable nominal dicotómica que admite las opciones: si / no. Resultado de la concordancia entre la percepción de excesiva somnolencia diurna referida por el paciente en la anamnesis dirigida en la consulta externa y el resultado ≥ 10 de la escala Epworth cumplimentada por el paciente en dicha consulta y en la Unidad de Trastornos del Sueño (UTS), previo a la realización de la PSG.
- *Tratamiento*, indicación de CPAP, variable nominal dicotómica que admite las opciones: si / no
- *Descenso NT-pro-BNP o no variación de los niveles tras 6 meses de tratamiento*, variable nominal dicotómica que admite las opciones: si / no.

3.5.4.2. Variables independientes.

3.5.4.2.1. Variables cualitativas:

- *Fumador*, nominal dicotómica obtenida por interrogatorio directo, referido al consumo habitual de tabaco, con dos categorías: si / no. La opción “no” incluye también exfumador, que se define este último como aquel paciente que abandonó el tabaco al menos un año antes de su inclusión en este estudio.
- *Bebedor de alcohol habitual*, variable obtenida por interrogatorio directo, revisión de historias clínicas y del cuestionario de la UTS. Se considera nominal dicotómica con las opciones: si / no.
- *Roncopatía, apneas presenciadas, hipersomnolencia diurna, obstrucción nasal, sueño no reparador, cambios de carácter, trastornos mnésicos y de cálculo, sueño agitado, cefalea matutina, nicturia, diaforesis nocturna e impotencia (o disminución del deseo sexual)*: estas variables se obtuvieron del cuestionario del protocolo

de estudio del SAHS de la UTS cumplimentado por el propio paciente. Se consideran nominales dicotómicas y admiten las opciones: si / no.

- Parámetros de función valvular de la ecocardiografía Doppler: cinco variables nominales dicotómicas, referidas a la presencia de insuficiencia y estenosis. Admite: si / no. Son: *insuficiencia tricuspídea* (IT), *insuficiencia pulmonar* (IP), *insuficiencia mitral* (IM), *insuficiencia aórtica* (IAo) y *estenosis aórtica* (Eao).
- *Perfusión miocárdica*, variable nominal dicotómica, se refiere a cualquier grado de alteración de la misma en la valoración gammagráfica en esfuerzo o en reposo, tanto en las imágenes no corregidas como en las corregidas por atenuación. Admite: normal / alterada.
- *Engrosamiento sistólico*, nominal dicotómica, se refiere a cualquier grado de disminución del mismo en la valoración gammagráfica, tanto en esfuerzo como en reposo. Admite: normal / alterado.
- *Contractilidad*, nominal dicotómica, se refiere a cualquier grado de disminución de la misma en la valoración gammagráfica, tanto en esfuerzo como en reposo. Admite: normal / alterada.
- *Conclusión*, nominal policotómica, se refiere al resultado final de la prueba diagnóstica SPECT-esfuerzo, con tres categorías: normal / isquemia / dudoso.

3.5.4.2.2. Variables cuantitativas

- *Edad*, variable continua, referida como años cumplidos en la fecha de la PSG.
- *Perímetro de cuello*, continua, en centímetros, medido a nivel del borde superior del cartílago cricotiroideo. Un perímetro de cuello por encima de 17 pulgadas (43 cm), puede ser predictivo de gravedad de SAHS.

- *IMC*, índice de masa corporal, continua, calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros, así el resultado en Kg/m^2 . Se definió (según la OMS) sobrepeso a un $25 \leq \text{IMC} \leq 29,99 \text{ Kg/m}^2$, obesidad grado I como un $\text{IMC } 30 \leq \text{IMC} \leq 34,99 \text{ Kg/m}^2$, obesidad grado II $35 \leq \text{IMC} \leq 39,99 \text{ Kg/m}^2$ y obesidad mórbida o grave a un $\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$. La misma variable postratamiento con CPAP se identifica como *IMCp*.
- *Paquetes/año*, continua, calculado como número de cigarrillos consumidos al día dividido por 20 cigarrillos que contiene un paquete, multiplicado por el número de años de consumo. Se hizo el cálculo tanto a los fumadores como a los exfumadores. Es la forma más adecuada de establecer el grado de exposición al factor de riesgo y así se establecen tres grados: leve ($< 5 \text{ paq/año}$), moderado ($6-15 \text{ paq/año}$) y grave ($> 15 \text{ paq/año}$).
- *Consumo gramos de etanol/día*, variable discreta, para simplificar los procesos de conversión de las diferentes bebidas alcohólicas en la unidad de equivalencia elegida y con el objetivo de posibilitar las comparaciones entre diferentes poblaciones, organizaciones internacionales (OMS) y nacionales (Ministerio de Sanidad y Consumo) han propuesto medir el consumo de alcohol en unidades de bebida estándar (UBE). El cómputo del consumo de alcohol en UBE, que equivale a 10 gramos de alcohol en sangre, se realiza de una forma sencilla: una cerveza, vino o aperitivo equivale a 1 UBE, mientras que una consumición con bebidas destiladas equivale a 2 UBE. El consumo de alcohol con riesgo bajo de sufrir problemas relacionados se considera en hombres entre 25-40 gr/día y riesgo alto entre 41-57 gr/día.
- Parámetros neurofisiológicos de la PSG, cinco variables continuas:
 - *TTS*, tiempo total de sueño, en minutos, se precisa $>180 \text{ min}$ para establecer diagnóstico.

- *Latencia de sueño*, en minutos, normal hasta 20 min., por encima de 30 min. puede indicar dificultades en el inicio del sueño.
 - *Porcentaje de las fases de sueño N1, N2, N3 y REM*, respecto al tiempo total de sueño. Se considera normal: Fase N1 (5-10%), fase N2 (40-50%), fases N3 (20-30%) y REM (20-25%).
 - *Índice de arousal*, relativo al tiempo total de sueño, índice de fragmentación de sueño, normal hasta 21/h.
 - *Índice de arousal/despertares*, relativo al periodo total de sueño (que incluye vigilia intrasueño), índice de fragmentación de sueño.
- Parámetros polisomnográficos de oximetría, cuatro variables:
 - *Saturación de O₂ basal* (SpO₂ basal), continua, valor de referencia $\geq 95\%$.
 - *Saturación de O₂ media* (SpO₂ media), continua, media aritmética del total de saturaciones de O₂ a lo largo de todo el registro. Con valores $\leq 85\%$ se precisa aporte de O₂.
 - *CT90*, continua, porcentaje de tiempo de sueño en que la SpO₂ es inferior al 90%, valora la intensidad global de la caída de la SpO₂. Un CT90 superior al 1% se considera anormal, leve si es superior al 5% y grave si es superior al 25%.
 - *DI/hora*, índice de desaturaciones por hora respecto al tiempo total de sueño, variable continua. Valor de referencia $< 3\%$, valores superiores a 5-10/hora son sugerentes de SAHS.
 - Parámetros polisomnográficos respiratorios:
 - *Índice de apnea*, continua, referido solamente a las apneas obstructivas por hora.
 - *Índice de apnea/hipopnea*, continua, se considera anormal un número de apneas-hipopneas por hora superior a 5. Cuando es superior a 30 se considera grave, entre 15 y 30 moderado y entre 5 y 15 leve.
 - *Porcentaje de apneas asociadas a desaturaciones*, continua, índice de gravedad de las apneas.

- *Obstructivas, hipopneas, centrales y mixtas*, variable discreta, se refiere al número total de cada uno de estos tipos de apneas.
- Parámetros de tratamiento con CPAP, tres variables continuas:
 - *Cm de CPAP*, presión de aplicación de CPAP en centímetros de H₂O tras titulación.
 - *Total horas CPAP*, tiempo en horas de utilización de CPAP durante 6 meses.
 - *Media horas/día CPAP*, media de uso diario, calculada de las horas totales de utilización, dividido entre 180 días del periodo de estudio. Necesario > 3,5 horas/noche.
- *NT-proBNP*, precursor del péptido natriurético cerebral, secretado en el ventrículo cardiaco. Variable continua, obtenida del análisis de sangre de la primera fase del estudio en pg/mL, valor de referencia entre 0–84pg/mL. La misma variable obtenida postratamiento con CPAP, se identifica como NT-proBNPp.
- Parámetros de función ventricular sistólica de la ecocardiografía en modo M, variables continuas:
 - *Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA)*, relación porcentual entre el diámetro diastólico (Dd) y el sistólico (Ds) normalizado para el diámetro diastólico. Expresa el porcentaje de la reducción del diámetro del VI con la sístole. Valor de referencia entre 28-41%.
 - *Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (Dd)*, en milímetros (mm.), valor de referencia entre 50,8 ± 3 mm en varones (>56 mm).
 - *Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (Ds)*, en mm, valor de referencia 32,9 ± 3,4 mm en varones.
 - Grosor TIV (tabique interventricular), en mm. Valor de referencia entre 9,5 ± 3,5 mm en varones (> 12 mm).
 - *Fracción de eyección según fórmula de Teicholz (FE VI Teich.)*, es la relación porcentual del cambio de volumen ventricular

izquierdo, normalizado para el volumen diastólico. Valor de referencia 50-70%.

- Parámetros de función ventricular sistólica de la ecocardiografía en modo bidimensional, variables continuas:
 - *Diámetro diastólico del ventrículo derecho (DdVD)*, eje largo paraesternal, en mm, valor de referencia 19-39 mm (media 28mm).
 - *Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTD)*, en mililitros por metro cuadrado (mL/m²), valor de referencia entre 112 ± 27 mL/m² en varones.
 - *Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTS)*, en mL/m², valor de referencia entre 35 ± 16 mL/m² en varones.
 - *Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en modo 2D (FE2D%)*, valor de referencia 50-70%.

- Parámetros de función ventricular diastólica de la ecocardiografía Doppler (flujo mitral), variables continuas:
 - *Velocidad de la onda E (E)*, de llenado precoz, velocidad máxima protodiastólica, en mm/seg, valor de referencia entre 0,44-1,10 (media 0,86) mm/seg.
 - *Velocidad de la onda A (A)*, de llenado tardío, velocidad máxima telediastólica, en mm/seg, valor de referencia entre 0,28-0,65 (media 0,56) mm/seg. Debe ser siempre inferior a la velocidad de la onda E.
 - *Relación E/A*, es la relación de velocidades entre las dos ondas de llenado ventricular izquierdo detectadas mediante el Doppler a nivel de la válvula mitral durante la diástole, valor de referencia entre 1,31-1,93 (media 1,62). Normalmente la relación E/A es mayor de 1, pero va disminuyendo cuando empeora la función diastólica. Sin embargo, cuando la afectación es muy grave, que es cuando tiene relevancia clínica, la relación E/A es mayor de 2, situación denominada "patrón restrictivo" por ser típico de las miocardiopatías restrictivas (Fig.10).

- *Tiempo de desaceleración de la onda E mitral (TdecelE)*, tiempo que tarda la onda en caer su velocidad a cero, en milisegundos (mseg), valor de referencia 160-240 (media 170) mseg.
- *Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV)*, en milisegundos (mseg), tiempo que transcurre desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la mitral; valor de referencia entre 70-110 (media 76) mseg. Alteraciones que cursen con elevación de la presión auricular izquierda disminuyen este parámetro.
- *TEI A*, tiempo desde que se cierra la válvula mitral hasta que se abre nuevamente, en mseg, valor de referencia 356-534 (media 445) mseg.
- *TEI B*, tiempo de eyección aórtico en el tracto de salida del VI, en mseg, valor de referencia 216-310 (media 263) mseg.
- *Índice Tei*, índice de performance ventricular (rendimiento), valor de referencia $0,39 \pm 0,05$ ($< 0,50$), se define como la suma del tiempo de contracción y relajación isovolumétrica medido a nivel mitral y/o tricuspídeo dividido por el tiempo de eyección aórtico o pulmonar respectivamente, según sea, izquierdo o derecho. Si los valores van en aumento progresivamente indica empeoramiento de la función ventricular global (disfunción ventricular sistólica o diastólica), correlacionándose con patología isquémica.

El índice de Tei es una medida de rendimiento miocárdico que está relacionada con la fracción de eyección, la relación E/A, el volumen sistólico, las resistencias periféricas y la masa ventricular, y es independiente de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.¹⁸⁹

Patrones de flujo mitral:

- Alteración relajación: reducción onda E, aumento onda A, aumento TRIV (> 110 ms), aumento TdecelE (≥ 240 ms), E/A < 1 .
- Pseudonormal: aumento onda E, normalización TRIV (≤ 110 ms), disminución TdecelE (160-240 ms), E/A > 1 (1-1,5).

- Restrictivo o alteración de la distensibilidad: aumento onda E, disminución TRIV (< 70 ms), disminución TdecelE (< 160 ms), E/A >2.

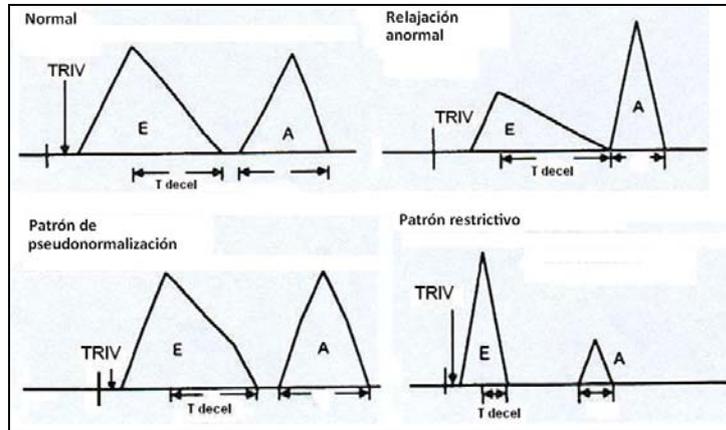


Figura 10. Esquema de los patrones de flujo mitral en la disfunción ventricular diastólica (Modificado de Jeffrey y cols. CHEST. Febrero 2002; 121(2); 422-29)

- Parámetros de presiones pulmonares de la ecocardiografía Doppler:
 - *Tiempo de aceleración en arteria pulmonar* (T acel Pulm), en mseg, valor de referencia 63-181 (media 122) mseg.
 - *Gradiente VD-AD*, en mmHg, diferencia de presión entre cavidades en la fase del ciclo cardíaco en que la válvula está abierta que, en condiciones normales, debe aproximarse a cero. La presencia y la gravedad de las estenosis valvulares suelen calcularse a través de dos medidas principales, el gradiente de presión transvalvular y el área valvular. El gradiente es inversamente proporcional al área y directamente proporcional al flujo.

La existencia de regurgitación tricúspide, habitual en los casos de hipertensión pulmonar, también es muy frecuente en individuos normales, si se busca cuidadosamente.
 - *Presión media en la arteria pulmonar* (PmedAP), en mmHg, valor de referencia 12-25 mmHg en reposo, o < 30 mmHg en ejercicio.
 - *Presión estimada en la arteria pulmonar* (PAPEstim), en mmHg, valor de referencia < 25 mmHg.

- Parámetros de gasto cardiaco sistémico (GS) de la ecocardiografía Doppler:
 - *IVT GS*, integral de la velocidad en el tracto de salida del VI, en cm, valor de referencia 20-25 cm.
 - *Diámetro GS*, del anillo aórtico en mm, valor de referencia 15-26 mm.
 - *Gasto cardiaco GS*, en litros por minuto, valor de referencia 4-8 L/min.
 - *Índice Vol/lat GS*, en centímetros cúbicos por latido, valor de referencia 40-120 cm³/lat.
 - *Frecuencia cardiaca GS*, en latidos por minuto, valor de referencia 60-100 mm.
 - *Índice cardiaco GS*, en litros por minuto por metro cuadrado, valor de referencia 2,6-4,2 L/min/m².
 - *Relación Q_P/Q_S*, relación entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico, valor de referencia entre 1-1,5 y sirve para cuantificar shunts. Grados: > 2 = defecto grande, 1,5-2 = defecto pequeño-moderado y < 1-1,5 defecto derecha-izquierda.

- Parámetros de gasto cardiaco pulmonar (GP) de la ecocardiografía Doppler:
 - *IVT GP*, integral de la velocidad en la arteria pulmonar, en cm, valor de referencia 18-22 cm.
 - *Diámetro GP*, del anillo pulmonar en el eje corto, en mm, valor de referencia 9-29 mm.
 - *Gasto cardiaco GP*, en litros por minuto, valor de referencia 4-8 L/min.
 - *Índice Vol/lat GP*, en centímetros cúbicos por latido, valor de referencia 40-120 cm³/lat.
 - *Frecuencia cardiaca GP*, en latidos por minuto, valor de referencia 60-100 mm.
 - *Índice cardiaco GP*, en litros por minuto, valor de referencia 2,6-4,2 L/min/m².

3.5.5. MANEJO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

3.5.5.1. Manejo de la información: bases de datos creadas

La recogida de la información se hizo en una ficha preparada al efecto en la base de datos File Marker Pro 4.1. La información se trasladó posteriormente al programa de hoja de cálculo Excel para su manejo y corrección. El tratamiento estadístico fue realizado con el programa SPSS 20 (de IBM).

3.5.5.2. El análisis estadístico se realizó en cuatro fases:

3.5.5.2.1. Estudio descriptivo: frecuencias absolutas y relativas de cada variable cualitativa. Así como medidas de centralización y dispersión para las variables cuantitativas (media, mediana, moda, desviación típica, máximo y mínimo). El estudio descriptivo se realizó para los 78 individuos iniciales y después para la cohorte de expuestos (SAHS) con y sin somnolencia y para la cohorte control (no SAHS) con y sin somnolencia.

3.5.5.2.2. Cruce de variables: se realizó el cruce de todas las variables independientes, primero con la dependiente SAHS y en segundo lugar con excesiva somnolencia diurna (ESD) obteniendo dos series de tablas de contingencia. Esta fase ya nos ofreció una idea inicial de las relaciones existentes y que posteriormente tendrán que ser comprobadas estadísticamente.

3.5.5.2.3. Análisis estadístico univariante: tiene como finalidad comprobar la significación estadística de la relación entre cada una de las variables independientes y las variables dependientes. Se plantearon dos fases de análisis univariante:

A) Estudio de los factores asociados a ESD controlando la intervención del SAHS mediante estratificación. Así se realizó el estudio de los factores asociados a la ESD en dos grupos separados: pacientes con SAHS y pacientes sin SAHS. En esta

fase para las variables cuantitativas se utilizó el test T de Student y para las variables cualitativas se utilizaron la prueba de χ^2 y el test exacto de Fisher (frecuencias esperadas menores de 5).

B) Estudio de los factores asociados a las variaciones de NT-proBNP: para variables independientes cualitativas se utilizó el test T de Student (para muestras independientes) y para variables independientes cuantitativas se realizó una matriz de correlaciones. La relación entre variables cuantitativas se determinó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, lo que nos permite observar cómo se correlacionan éstas, pero no implica causalidad entre ellas puesto que no podemos establecer cuál fue la secuencia temporal. Consideramos que un coeficiente entre 0,5-0,7 indica una correlación moderada y $> 0,7$ importante.

La normalidad se comprobó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la igualdad de varianzas con el test de Levene.

El test estadístico nos permite determinar si la asociación entre dos variables es mayor a lo que cabría esperar si únicamente estuviera interviniendo el azar, esto sólo permite saber si dos variables se asocian y la seguridad con la que podemos afirmar esa asociación (p).

3.5.5.2.4. Análisis estadístico multivariante. Se utilizó la regresión logística binaria. El análisis multivariante permite determinar la relación de muchas variables independientes (cualitativas y cuantitativas) con una variable dependiente categórica dicotómica, cuando actúan en conjunto; así mismo, permite a partir de los coeficientes de regresión (β), determinar la odds ratio (OR) de cada variable dentro del modelo, que corresponde al riesgo de tener el resultado o efecto evaluado para un determinado valor (x) respecto al valor disminuido en una unidad ($x-1$).

Así una OR=1 de una variable se interpreta como que no hay tal factor de riesgo ya que la oportunidad de los expuestos a esa condición es la misma que para los no expuestos.

Desde la perspectiva de la Epidemiología es necesario conocer no sólo la asociación entre variables, sino también la fuerza con la que se asocian, que se mide mediante la oportunidad relativa (odds ratio) y su intervalo de confianza al 95%.

Así, el modelo de regresión logística puede usarse para determinar intervalos de confianza para la OR:

- Si dichos intervalos contienen al valor OR=1, no puede rechazarse que el factor de riesgo (o el tratamiento) no sea tal.
- En otro caso decimos que aumenta o disminuye la oportunidad del evento en función de que el intervalo de confianza sea de valores mayores o menores de 1, respectivamente.

El análisis multivariante también sirve para establecer la interacción y valorar la posible confusión entre las variables estudiadas.

En un estudio como el nuestro, se persigue encontrar las variables que asociadas al tratamiento estándar del SAHS reduzcan la ocurrencia de eventos fatales en los pacientes.

El análisis multivariante se realizó en dos líneas:

- A) Determinar el modelo que mejor explica la presencia de somnolencia en toda la muestra (78 individuos) y en los individuos con SAHS grave.
- B) Determinar el modelo que mejor explica, en el grupo de pacientes con SAHS grave, la disminución o no modificación de las cifras de NT-proBNP, como indicador de mejoría tras el tratamiento con CPAP. Previamente se comprobó que no existía cambio significativo en la variable IMC antes y después del tratamiento, que pudiera interferir en la variable NT-proBNP.

3.5.6. ERRORES Y SESGOS. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Todo estudio epidemiológico se basa fundamentalmente en medir una o más variables en una muestra de población, con el fin de estimar la frecuencia y características de esas variables en la población de referencia o las relaciones que existen entre ellas. El investigador pretende así aproximarse lo más posible a una “realidad” que está oculta o desconocida, con la certeza de que nunca llegará a conocerla a la perfección, sino que se aproximará a ella en mayor o menor medida.

Dos son las dudas que asaltan siempre al investigador: ¿Se pueden generalizar los resultados a la población de la cual se obtuvo la muestra, o más aún, se pueden generalizar los resultados a toda la población del planeta? y ¿Se ha medido o determinado en un grupo de individuos aquello que se quería medir o por el contrario he medido algo distinto? Estas dos dudas ponen de manifiesto dos consecuencias de las limitaciones de los estudios observacionales muestrales, la variabilidad y la estimación a partir de muestras, cuyo tributo es una amplia serie de errores sobre los que se conoce cada vez más debido al gran interés que despiertan.

Los errores han sido clasificados por autores como Rothman o Kleimbaum, Kupper y Morgenstern en dos grandes apartados o grupos: Error Aleatorio, que da respuesta a la primera pregunta, y Error Sistemático, que se refiere a la segunda.

El *ERROR ALEATORIO* es aquel que se produce como consecuencia del trabajo con muestras poblacionales, se puede medir y reducir, pero nunca eliminar completamente. Depende básicamente del tamaño de muestra utilizado y del diseño de estudio elegido. La característica epidemiológica que se afecta por el error aleatorio es la **precisión**.

Los diferentes componentes del error aleatorio intervienen en las fórmulas para el cálculo del tamaño muestral y, por lo tanto, han de ser establecidos libremente por el investigador antes de su cálculo. Sin embargo, es muy frecuente en Epidemiología que el tamaño de la muestra no pueda ser prefijado antes del inicio y que venga dado por las posibilidades y limitaciones del estudio.

El ERROR SISTEMÁTICO es aquel que se produce como consecuencia del trabajo con recursos limitados, herramientas imperfectas o ignorancia epidemiológica, se puede detectar revisando la metodología del estudio e influye decisivamente en la calidad de la muestra y de la información obtenida. Los errores sistemáticos se pueden generar en el diseño, la obtención de la población en estudio, la obtención de la información y el análisis de los resultados. El parámetro epidemiológico que mide su efecto es la **validez**, que se clasifica en dos tipos:

- Validez interna: valora el grado en el que los datos obtenidos de cada individuo son ciertos y por tanto implica una correcta medición de lo que se quiere medir. Su origen puede estar en los instrumentos de medida, en la interpretación del investigador o en la variabilidad de los individuos.
- Validez externa: valora el grado en el que los resultados de la muestra pueden generalizarse a la población de referencia o a la población externa.

El grupo más importante de los errores sistemáticos son los SESGOS. Los sesgos se pueden eliminar completamente cuando son conocidos. No existen unidades de medida para su cuantificación, aunque sí pueden medirse sus consecuencias y se producen por defectos metodológicos. Se clasifican en sesgo de información, sesgo de selección y sesgo de confusión; pero, a pesar de esta clasificación tradicional, hoy día se acepta que los límites no son tan claros entre los sesgos y que una actuación errónea puede producir más de un tipo de sesgo.

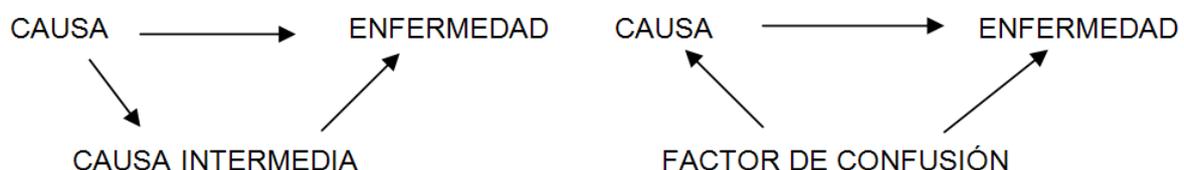
El sesgo de información está condicionado por el uso de conceptos y criterios de clasificación correctos, así como por el uso de pruebas o herramientas adecuadas. Se debe a errores de clasificación (diferencial o no diferencial) o de medición (sensibilidad y especificidad del instrumento utilizado). Su origen puede estar tanto en el individuo estudiado como en el criterio del observador o en el instrumento de medida. Es el componente fundamental de la validez interna. En nuestro estudio, la información sobre las variables dependientes se obtuvo a partir de técnica de PSG perfectamente estandarizada y el test de Epworth y la escala de somnolencia de Stanford, la primera razonablemente validada y de práctica habitual; la información sobre las variables independientes se obtuvo de a partir de las historias clínicas, por interrogatorio directo, el mismo cuestionario específico, los mismos equipos de procedimiento diagnóstico y el mismo investigador, tanto para los individuos de la

cohorte de expuestos como para la cohorte control. El sesgo que pueda existir dependerá, por lo tanto, de la sinceridad de las respuestas y de la veracidad de los datos recogidos en las historias.

El sesgo de selección es consecuencia del procedimiento utilizado para obtener la muestra, es tanto mayor cuanto menos aleatoria sea la selección, su consecuencia final es que la relación entre factores estudiados en la muestra será diferente a la que existe en la población accesible y en la población diana.

Otro origen del sesgo de selección pudiera haber aparecido por el hecho de que la llegada de pacientes a las consultas de Neumología puede estar sesgada en su origen dependiendo de la sensibilidad/conocimiento de los síntomas de esta patología por el médico de familia o del servicio que le había atendido antes de derivarlos.

El sesgo de confusión es el más conocido y complejo de controlar cuando no es conocido. Factor de confusión es toda variable o característica que se asocia a la enfermedad y a uno o varios factores de riesgo, incluso puede ser un factor de riesgo, pero no se encuentra como un eslabón intermedio en la cadena causal.



Cuando los factores de confusión son conocidos se pueden controlar en el diseño del estudio mediante técnicas como la restricción o el emparejamiento. Cuando no se conocen pero se sospechan a la vista de los resultados, se pueden detectar mediante la estratificación de la variable en estudio en función de la variable sospechosa de confusión, si aparece una gran variación en los resultados para cada uno de los estratos.

El análisis multivariante también sirve para su detección, cuando se observa una gran diferencia entre la magnitud de la asociación en el análisis univariante con respecto a la obtenida en el modelo multivariante.

Lo más consistente de este estudio ha sido la selección muestral, el seguimiento y el control estricto en el diseño que minimizan los sesgos y factores de confusión.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS Y CRUCE DE VARIABLES: MEDIDAS DE DISPERSIÓN.

4.1.1. TODA LA MUESTRA: 78 pacientes varones.

4.1.1.1. Las *variables antropométricas edad, IMC y perímetro de cuello*: La media de edad fue 46 años con un IMC medio de 29,88 Kg/m², es decir, se trataba de individuos con sobrepeso y una media de 41,38 cm de perímetro de cuello (PC), no predictivo de gravedad de SAHS (Tabla 4 y Fig. 11).

Estadísticos	Edad	IMC	PC
Válidos	78	78	78
Media	45,83	29,88	41,38
Mediana	45,50	28,78	41,00
Moda	50	29,64	41
Desviación típica	10,59	3,81	3,06
Mínimo	23	22,14	33
Máximo	68	43,46	48

Tabla 4. Medidas de tendencia central y dispersión edad, IMC y perímetro de cuello

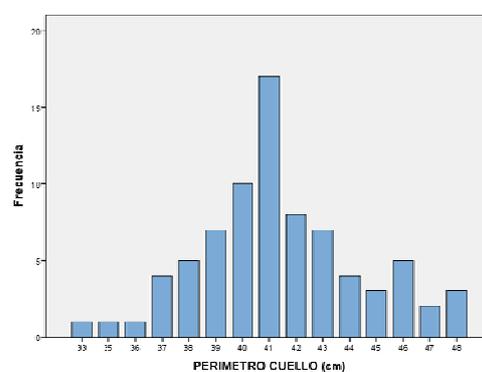


Figura 11. Frecuencias perímetro de cuello

4.1.1.2. La *variable hábitos tóxicos*: 54 sujetos (69,2%) no fumaban y, entre los 24 fumadores (30,8%), la media de consumo de tabaco fue de 21 IPA (índice paquetes/año), es decir, un grado de exposición al factor de riesgo grave. La mayoría (56,4%) eran consumidores habituales de alcohol, siendo la media de consumo 18 gr/día, correspondiendo con riesgo bajo de sufrir problemas relacionados (Tablas 5 y 6).

Estadísticos	TABACO	Fumador	Ex / No fumador	ALCOHOL	Bebedor habitual	No bebedor
N Válidos	78	24	54	78	44	34
Porcentaje	100%	30,8%	69,2%	100%	56,4%	43,6%

Tabla 5. Distribución hábitos tóxicos

Paquetes/año TABACO			Gramos/día ALCOHOL		
N	Válidos	24	N	Válidos	44
Media		21,03	Media		18,02
Mediana		22	Mediana		16
Moda		20	Moda		8
Desviación típica		8,38	Desviación típica		11,37
Mínimo		3,9	Mínimo		5
Máximo		34	Máximo		60

Tabla 6. Medidas de tendencia central y dispersión hábitos tóxicos

4.1.1.3. La variable tensión arterial: Las medias se encontraron entre los valores normales, si bien, en los valores extremos hubo algún caso de hipertensión no conocida (Tabla 7).

Estadísticos		TAS	TAD
N	Válidos	78	78
Media		135,18	86,24
Mediana		136	88
Moda		138	90
Desviación típica		12,90	6,24
Mínimo		107	65
Máximo		174	97

Tabla 7. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial

4.1.1.4. Las variables síntomas nocturnos y diurnos: El síntoma nocturno más frecuente fue el ronquido, seguido de las apneas percibidas por el compañero de cama y la nicturia y, entre los diurnos, destacan la hipersomnolia y el sueño no reparador (Tabla 8).

Estadísticos		Ronquido	Apneas	Hipersomnolia diurna	Sueño no reparador	Cambios de carácter	Trastornos mnésicos	Sueño agitado	Cefaleas matutinas	Nicturia	Diáforesis	Disminución de la libido
NO	n	14	42	38	48	58	57	58	67	47	52	59
	%	17,9	53,8	48,7	61,5	74,4	73,1	74,4	85,9	60,3	66,7	75,6
SI	n	64	36	40	30	20	21	20	11	31	26	19
	%	82,1	46,2	51,3	38,5	25,6	26,9	25,6	14,1	39,7	33,3	24,4

Tabla 8. Distribución de variables síntomas nocturnos y diurnos

4.1.1.5. Las variables puntuación en escalas de somnolencia subjetiva del SAHS: La puntuación media en la escala de hipersomnolencia Epworth fue 10, siendo la más frecuente 9. La puntuación media, mediana y moda de la escala de

somnolencia de Stanford (SSS) fue 2 ó “Funciono bien, pero no estoy al máximo; consigo concentrarme” (Tabla 9 y fig.11).

Estadísticos	Epworth	SSS
N Válidos	78	78
Media	10,47	2,22
Mediana	10	2
Moda	9	2
Desviación típica	3,99	1,18
Mínimo	3	1
Máximo	24	6

Tabla 9. Medidas de tendencia central y dispersión puntuación en escalas de somnolencia

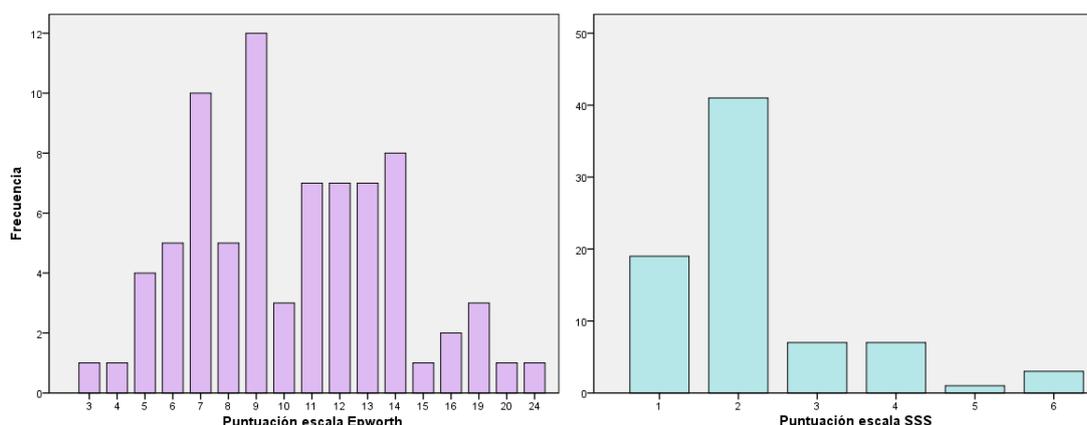


Figura 12. Distribución de frecuencias de puntuaciones en escalas de somnolencia

4.1.1.6. Las variables parámetros del registro de la polisomnografía (PSG):

Todos los pacientes presentaron un tiempo total de sueño considerado normal y suficiente para el diagnóstico del SAHS, con una media, mediana y moda de tiempo de latencia inferior a 30 minutos, es decir, sin dificultades para iniciar el sueño, y una media de eficiencia ligeramente baja. Las medias de fase REM y fase N3 fueron inferiores a lo normal y, por el contrario, la media de la fase 2 estaba aumentada (Tabla 10).

Estadísticos sueño	TTR min.	TTS min.	Latencia min.	Eficiencia %	REM %	Fase N1 %	Fase N2 %	Fase N3 %
N Válidos	78	78	78	78	78	78	78	78
Media	466,09	372,88	26,19	79,64	17,85	5,85	59,56	15,01
Mediana	475,00	385,00	15,37	82,83	18,42	3,44	59,14	15,87
Moda	477 ^a	301 ^a	7,03	45 ^a	,00 ^a	2,70	46,65	,00
Desv. típica	34,18	59,12	29,37	11,76	6,46	5,87	11,18	8,48
Mínimo	289	189	1,53	45	,00	,31	38,92	,00
Máximo	520	481	164,50	98	27,24	30,30	91,00	40,23

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 10. Medidas de tendencia central y dispersión de variables neurofisiológicas PSG

La saturación basal de oxígeno nocturna fue normal en la media, mediana y moda, presentando una media patológica en el CT90 (leve-moderada). También estaba aumentado el índice de desaturaciones (DI) por hora siendo muy sugestivo de SAHS, pero con una saturación media durante el sueño superior al 90%. Lógicamente las medias y medianas de los índices de apnea y de apnea/hipopnea eran patológicas, así como la media de apneas asociadas a desaturaciones (Tabla 11).

Estadísticos oximetría	SpO ₂ basal %	CT90	SpO ₂ Media %	DI/hora	% Apneas asociadas a desaturaciones
N Válidos	78	78	78	78	78
Media	96,15	16,33	92,91	17,82	29,09
Mediana	96,00	8,65	93,67	10,20	19,14
Moda	96	,00	78,03 ^a	,00	,00
Desv. típica	1,300	22,01	3,31	19,15	27,14
Mínimo	94	,00	78,03	,00	,00
Máximo	99	89,22	97,15	82,07	85,55

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 11. Medidas de tendencia central y dispersión variables oximétricas de PSG

La media de apneas obstructivas fue de 87 y la de hipopneas de 101. La media del índice de arousal y la de arousal/despertares fueron patológicas (Tabla 12).

Estadísticos eventos respiratorios	Índice apnea	Índice apnea/hipopnea	Obstructivas	Centrales	Mixtas	hipopneas	índice arousals	Índice arousals/despertares
N Válidos	78	78	78	78	78	78	78	78
Media	17,96	33,15	87,56	8,19	13,92	101,83	24,171	24,09
Mediana	1,65	22,26	11,00	1,00	,00	65,50	20,460	21,19
Moda	,00	4,44 ^a	0	0	0	22	4,9 ^a	16,28
Desv. típica	27,97	31,86	140,9	22,27	53,84	104,54	15,82	14,53
Mínimo	,00	2,28	0	0	0	0	4,9	6,35
Máximo	93,56	103,40	592	151	329	541	72,7	72,03

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 12. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros respiratorios PSG

4.1.1.7. La variable marcador de disfunción ventricular (NT-proBNP): La media de esta variable era normal, siendo el máximo patológico (Tabla 13).

Estadísticos	NT-proBNP
N Válidos	78
Media	37,15
Mediana	23,56
Moda	4,00
Desviación típica	39,61
Mínimo	4,00
Máximo	214,90

Tabla 13. Medidas de tendencia central y dispersión NT-proBNP

4.1.1.8. Las variables parámetros ecocardiográficos: La media de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA) fue superior al valor de referencia, estando el resto de medias de los parámetros de la ecocardiografía en modo M y bidimensional en el rango normal. Los valores máximos fueron todos superiores a los valores de referencia (Tabla 14).

Estadísticos	FA	Dd	Ds	Grosor TIV	FEVI % Teicholz	Dd VD	VTD	VTS	FE % 2D
N Válidos	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Media	71,08	48,42	28,67	9,91	65,49	27,52	92,54	32,13	64,55
Mediana	63,50	48,80	28,55	9,57	64,00	28,25	86,50	30,00	65,00
Moda	65	51,0 ^a	27,0 ^a	9,00	64	36	85	28 ^a	58 ^a
Desv. típica	23,67	5,26	4,63	2,05	7,975	8,228	20,641	10,748	6,522
Mínimo	39	32,4	14,0	5,44	50	11	51	16	53
Máximo	136	61,9	38,7	18,10	83	43	160	73	82

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 14. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular sistólica

En los parámetros de función ventricular diastólica de la ecocardiografía Doppler (flujo mitral) se encontraron por encima de los valores de referencia las medias del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIV), el índice de performance ventricular, de rendimiento miocárdico o de función ventricular global (Tei) y la presión media en la arteria pulmonar (Pmedia AP).

La velocidad de la onda A, la relación E/A, T decel E, TEI A y TEI B presentaron valores máximos superiores a la referencia (Tabla 15).

Estadísticos	E	A	E/A	TRIV	T decel E	TEI A	TEI B	Tei	P med AP
N Válidos	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Media	,65	,65	1,08	120,33	203,24	447,56	288,19	,55	32,44
Mediana	,64	,59	1,02	125,00	220,00	452,50	290,00	,56	34,50
Moda	,62 ^a	,50 ^a	,7 ^a	125	230	470	290	,6 ^a	25
Desv. Típ.	,12	,17	,38	17,48	58,62	58,07	25,38	,19	12,33
Mínimo	,41	,35	,5	80	65	310	235	,2	5
Máximo	1,07	1,11	2,3	165	325	770	370	1,4	65

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 15. Medidas de tendencia central y dispersión función ventricular diastólica

Entre las variables del gasto cardiaco sistémico (GS) y pulmonar (GP) de la ecocardiografía Doppler los valores de las medias fueron normales, excepto la media de la relación QP/QS que fue ligeramente inferior a 1.

Los valores máximos de la integral de la velocidad en el tracto de salida del VI del gasto sistémico y pulmonar (IVT GS y GP), Diámetro aórtico GS y GP, Gasto cardiaco GS y GP e Índice cardiaco GS, presentaron valores superiores a la referencia (Tabla 16).

Estadísticos	IVT GS	Diámetro aórtico GS	Gasto cardiaco GS	Índice Vol/lat. GS	Frecuencia cardiaca GS	Índice cardiaco GS	Rel. QP/QS	IVT GP	Diámetro aórtico GP	Gasto cardiaco GP	Índice Vol/lat. GP	Frecuencia cardiaca GP	Índice cardiaco GP
N Válidos	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78
Media	19,39	22,77	5,55	39,36	71,17	2,80	,96	18,73	22,68	5,24	38,27	72,32	2,69
Mediana	18,8	22	5,22	38	70,5	2,79	,95	18,35	22,5	5,15	38,5	72	2,69
Moda	18,6 ^a	21 ^a	5,09	36 ^a	77	2,19 ^a	1	21,2	23	5,16	39	60 ^a	2,93
Desv. típ.	2,82	2,02	1,23	7,94	11,52	,77	,19	3,41	2,52	1,21	7,56	11,26	,57
Mínimo	10,3	19	3,80	23	46	1,30	,45	12,5	17	2,28	21	42	1,25
Máximo	26,3	28	9,51	62	99	6,61	1,49	30	30	9,47	69	93	4,07

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 16. Medidas de tendencia central y dispersión gasto cardiaco sistémico y pulmonar

4.1.1.9. Las variables del SPECT-esfuerzo, es decir, perfusión miocárdica, engrosamiento sistólico, contractilidad miocárdica y la conclusión diagnóstica: La alteración más frecuente encontrada fue en la contractilidad miocárdica (Tabla 17). Se concluyó isquemia miocárdica silente en 5 pacientes asintomáticos (8,6%) (Tabla 18).

		Perfusión miocárdica	Engrosamiento sistólico	Contractilidad miocárdica
Normal	N	68	75	54
	%	87,2%	96,2%	69,2%
Alterado	N	10	3	24
	%	12,8%	3,8%	30,8%

Tabla 17. Distribución variables SPECT- esfuerzo

Estadísticos Isquemia	No	Si	Dudoso
Frecuencia	73	3	2
Porcentaje	93,6	3,8	2,6

Tabla 18. Distribución isquemia miocárdica

4.1.2. PACIENTES NO SAHS SIN EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA (ESD): 17 individuos.

4.1.2.1. *Las variables antropométricas:* La media de edad era 40 años, con un IMC medio de 29.83 kg/m² que corresponde a sobrepeso y la media del perímetro de cuello era 40.8 cm.(Tabla 19).

Estadísticos	Edad	IMC	PC
N Válidos	17	17	17
Media	39,88	29,83	40,82
Mediana	42,00	29,07	41,00
Moda	31	29,64	41
Desviación típica	7,39	2,00	1,18
Mínimo	30	25,66	38
Máximo	50	32,50	43

Tabla 19. Medidas de tendencia central y dispersión Edad, IMC y perímetro de cuello

4.1.2.2. *Las variables hábitos tóxicos:* En cuanto a la variable fumador, sólo un paciente presentaba este hábito, con una carga tabáquica de 6 paquetes/año. En cuanto al consumo de alcohol, la mayoría de la muestra consumía alcohol (58.8%), con una media de gr/día de 17,7 (Tabla 20 y 21).

Estadísticos	TABACO	Fumador	Ex / No fumador	ALCOHOL	Bebedor habitual	No bebedor
N Válidos	17	1	16	17	10	7
Porcentaje	100%	5,9%	94,1%	100%	58,8%	41,2%

Tabla 20. Distribución hábitos tóxicos

Gramos/día ALCOHOL	
N Válidos	10
Media	17,70
Mediana	20,50
Moda	8
Desv. típica	6,977
Mínimo	8
Máximo	25
Suma	177

Tabla 21. Medidas de tendencia central y dispersión consumo de alcohol

4.1.2.3. *La variable tensión arterial:* La media de la tensión arterial sistólica (TAS) era normal, si bien, la media de la diastólica cumplía criterios de hipertensión (Tabla 22).

Estadísticos	TAS	TAD
N Válidos	17	17
Media	139,59	90,18
Mediana	138,00	92,00
Moda	136 ^a	93
Desviación típica	13,35	5,60
Mínimo	114	75
Máximo	174	97

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 22. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial

4.1.2.4. Las variables síntomas nocturnos y diurnos: El síntoma nocturno más frecuente fue la nicturia, seguido de la disminución de la libido y ninguno presentaba sintomatología diurna (Tabla 23).

Estadísticos		Ronquido	Apneas	Hipersomnia diurna	Sueño no reparador	Cambios de carácter	Trastornos mnésicos	Sueño agitado	Cefaleas matutinas	Nicturia	Diaforesis	Disminución de la libido
NO	n	13	17	17	17	17	17	17	17	10	17	11
	%	76,5	100	100	100	100	100	100	100	58,8	100	64,7
SI	n	4	0	0	0	0	0	0	0	7	0	6
	%	23,5	0	0	0	0	0	0	0	41,2	0	35,3

Tabla 23. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos

4.1.2.5. Las variables puntuación en escalas de somnolencia subjetiva del SAHS: Dado que la variable ausencia de somnolencia es la que determina la estratificación de este grupo, no se ha aplicado tratamiento estadístico.

4.1.2.6. Las variables parámetros del registro de la polisomnografía (PSG): Todos los pacientes presentaron un tiempo total de sueño considerado normal y suficiente para el diagnóstico del SAHS, con una media, mediana y moda de tiempo de latencia inferior a 30 minutos, es decir, sin dificultades para iniciar el sueño, y una media de eficiencia ligeramente baja. La media de la fase N3 fue inferior a lo normal y, por el contrario, la media de la fase 2 estaba aumentada (Tabla 24).

Estadísticos sueño	TTR min.	TTS min.	Latencia min.	Eficiencia %	REM %	Fase N1 %	Fase N2 %	Fase N3 %
N Válidos	17	17	17	17	17	17	17	17
Media	468,24	391,88	15,62	82,30	22,45	7,08	51,70	18,38
Mediana	480,00	395,00	12,03	83,29	22,62	3,18	53,10	16,26
Moda	480 ^a	361 ^a	7,53	58 ^a	22,62	1,51 ^a	38,92 ^a	9,01 ^a
Desv. típica	27,46	32,04	13,22	8,36	2,06	7,76	8,30	6,79
Mínimo	384	304	7,53	58	16,34	1,51	38,92	9,01
Máximo	489	426	55,53	94	26,91	20,70	61,11	32,66

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 24. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG neurofisiológicas

La saturación basal de oxígeno nocturna fue normal en la media, mediana y moda, presentando una media normal en el CT90. También estaba en el límite de la normalidad el índice de desaturaciones (DI) por hora y la saturación media durante el sueño estaba por encima del 90%.

Lógicamente las medias y medianas de los índices de apnea y de apnea/hipopnea no eran patológicas, así como la media de apneas asociadas a desaturaciones (Tabla 25).

Estadísticos oximetría	SpO ₂ basal %	CT90	SpO ₂ Media %	DI/hora	% Apneas asociadas a desaturaciones
N Válidos	17	17	17	17	17
Media	97,24	,91	95,77	5,23	14,79
Mediana	97,00	,15	95,83	3,14	10,36
Moda	97	,00	92,01 ^a	,61 ^a	3,44 ^a
Desv. típica	,66	2,14	1,07	8,38	17,69
Mínimo	96	,00	92,01	,61	3,44
Máximo	98	8,85	96,90	33,05	74,19

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 25. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG oximétricas

La media de apneas, en todos sus tipos, no era patológica, así como la del índice de arousal y de arousal/despertares, como era de esperar para este grupo (Tabla 26).

Estadísticos eventos respiratorios	Índice apnea	Índice apnea/hipopnea	Obstructivas	Centrales	Mixtas	Diaforesis	Índice arousals	Índice arousals/ despertares
N Válidos	17	17	17	17	17	17	17	17
Media	,59	4,05	3,29	,47	,00	22,35	14,15	15,72
Mediana	,30	4,71	,00	,00	,00	22,00	12,84	15,63
Moda	,00	4,96	0	0	0	18 ^a	4,9 ^a	6,35 ^a
Desv. típica	,66	1,12	4,18	1,12	,00	3,95	6,33	6,06
Mínimo	,00	2,28	0	0	0	16	4,9	6,35
Máximo	1,53	4,99	10	4	0	30	22,2	24,13

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 26. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG respiratorias

4.1.2.7. La variable marcador de disfunción ventricular (NT-proBNP): La media de esta variable era normal (Tabla 27).

Estadísticos	NT-proBNP
N Válidos	17
Media	19,34
Mediana	22,39
Moda	4,00
Desv. típica	18,52
Mínimo	4,00
Máximo	81,93

Tabla 27. Medidas de tendencia central y dispersión NT-proBNP

4.1.2.8. Las variables parámetros ecocardiográficos: La media de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA) fue superior al valor de referencia, al contrario que el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (Dd) que era inferior, estando el resto de medias de los parámetros de la ecocardiografía en modo M y bidimensional en el rango normal. Los valores máximos del Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (Ds), la fracción de eyección, tanto por el modo Teicholz como por el modo 2D, fueron superiores a los valores de referencia (Tabla 28).

Estadísticos	FA	Dd	Ds	Grosor TIV	FEVI % Teicholz	Dd VD	VTD	VTS	FE % 2D
N Válidos	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Media	86,41	46,46	25,34	9,88	70,88	32,08	100,47	35,18	66,76
Mediana	100,00	45,10	27,00	9,40	75,00	35,10	88,00	30,00	66,00
Moda	62	44,5	27,0	9,00	64	35	124	42	64
Desv. típica	25,72	3,65	4,28	1,05	8,11	7,54	19,701	10,169	4,039
Mínimo	53	44,0	19,1	7,95	59	13	72	21	58
Máximo	132	54,9	34,5	11,14	83	38	125	61	74

Tabla 28. Medidas de tendencia central y dispersión de función ventricular sistólica

En los parámetros de función ventricular diastólica de la ecocardiografía Doppler (flujo mitral) se encontraron por encima de los valores de referencia las medias y los valores máximos del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIV), el índice de performance ventricular, de rendimiento miocárdico o de función ventricular global (Tei) y la presión media en la arteria pulmonar (Pmedia AP); y por debajo de los valores de referencia, la relación E/A y el valor mínimo de la misma (Tabla 29).

Estadísticos	E	A	E/A	TRIV	T decel E	TEI A	TEI B	Tei	P med AP
N Válidos	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Media	,66	,66	1,07	125,47	139,41	467,06	281,76	,65	38,47
Mediana	,64	,58	,96	125,00	150,00	470,00	280,00	,67	43,00
Moda	,72	,57	1,22 ^a	125 ^a	65 ^a	470	290	,7	42 ^a
Desv. típica	,09	,16	,37	11,18	69,43	19,53	8,65	,09	11,859
Mínimo	,52	,35	,70	95	65	400	270	,4	5
Máximo	,93	,88	1,97	148	325	485	300	,7	48

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 29. Medidas de tendencia central y dispersión de parámetros función ventricular diastólica

Entre las variables del gasto cardiaco sistémico (GS) y pulmonar (GP) de la ecocardiografía Doppler los valores de las medias fueron normales, excepto la media del índice volumen/latido del gasto sistémico y el valor mínimo, que estaban por debajo del valor de referencia (Tabla 30).

Estadísticos	IVT GS	Diámetro aórtico GS	Gasto cardiaco GS	Índice Vol/lat. GS	Frecuencia cardiaca GS	Índice cardiaco GS	Rel. QP/QS	IVT GP	Diámetro aórtico GP	Gasto cardiaco GP	Índice Vol/lat. GP	Frecuencia cardiaca GP	Índice cardiaco GP
N Válidos	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Media	19,49	22,59	5,36	38,18	67,94	2,61	1,09	20,79	22,94	5,80	40,24	70,82	2,82
Mediana	18,50	22,00	5,38	37,00	69,00	2,79	1,04	17,90	23,00	5,44	39,00	71,00	2,82
Moda	17,7 ^a	21	6,52	37	69 ^a	2,10 ^a	1,03	17,7 ^a	23	4,83 ^a	38 ^a	78	2,67 ^a
Desv. típ	2,45	2,12	1,14	6,82	8,31	,45	,16	4,59	2,27	,76	3,382	6,80	,20
Mínimo	17,6	19	4,05	31	46	2,08	,69	12,8	19	4,83	37	59	2,48
Máximo	24,9	27	6,67	56	78	3,47	1,27	30,0	29	6,80	49	80	3,05

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 30. Medidas de tendencia central y dispersión del gasto cardiaco sistémico y pulmonar

4.1.2.9. Las variables del SPECT-esfuerzo, es decir, perfusión miocárdica, engrosamiento sistólico, contractilidad miocárdica y la conclusión diagnóstica: La alteración más frecuente encontrada fue en la contractilidad miocárdica (Tabla 31).

		Perfusión miocárdica	Engrosamiento sistólico	Contractilidad miocárdica
Normal	N	15	17	3
	%	88,2%	100%	17,6%
Alterado	N	2	0	14
	%	11,8%	0%	82,4%

Tabla 31. Distribución variables SPECT-esfuerzo

Se concluyó un caso de isquemia miocárdica silente dudosa (5,9%) (Tabla 32).

Estadísticos Isquemia	No	Si	Dudoso
Frecuencia	16	0	1
Porcentaje	94,1	0	5,9

Tabla 32. Distribución isquemia miocárdica

4.1.3. PACIENTES NO SAHS CON EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA (ESD): 13 individuos.

4.1.3.1. Las variables antropométricas: La media de edad era 52 años, con un IMC medio de 27,09 kg/m² que corresponde a sobrepeso y la media del perímetro de cuello era 39,92 cm. (Tabla 33).

Estadísticos	Edad	IMC	Perímetro cuello
N Válidos	13	13	13
Media	52,38	27,09	39,92
Mediana	49,00	27,34	39,00
Moda	44	25,38 ^a	38 ^a
Desviación típica	8,05	1,21	2,02
Mínimo	43	25,38	37
Máximo	63	28,80	43

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 33. Medidas de tendencia central y dispersión edad, IMC y perímetro cuello

4.1.3.2. Las variables hábitos tóxicos: En cuanto a la variable fumador, 6 pacientes presentaban este hábito, con una carga tabáquica de 25,17 paq/año, compatible con un grado de exposición grave a este factor de riesgo. En cuanto al consumo de alcohol, 6 pacientes (46,2%) consumían alcohol, con una media de consumo de 18,17 gr/día (Tablas 34 y 35).

Estadísticos	TABACO	Fumador	Ex / No fumador	ALCOHOL	Bebedor habitual	No bebedor
N Válidos	13	6	7	13	6	7
Porcentaje	100%	46,2%	53,8%	100%	46,2%	53,8%

Tabla 34. Distribución hábitos tóxicos

Paq/año TABACO		Gr/día ALCOHOL	
N Válidos	6	N Válidos	6
Media	25,17	Media	18,17
Mediana	25,00	Mediana	17,50
Moda	20,0	Moda	10
Desviación típica	4,02	Desviación típica	7,39
Mínimo	20,0	Mínimo	10
Máximo	31,0	Máximo	30

Tabla 35. Medidas de tendencia central y dispersión de consumo tabaco y alcohol

4.1.3.3. La variable tensión arterial: Las medias se encontraron entre los valores normales. (Tabla 36).

Estadísticos	TAS	TAD
N Válidos	13	13
Media	136,69	87,38
Mediana	138,00	88,00
Moda	140	87 ^a
Desviación típica	5,44	3,07
Mínimo	120	78
Máximo	141	90

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 36. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial

4.1.3.4. Las variables síntomas nocturnos y diurnos: El síntoma nocturno más frecuente fue el ronquido, seguido por el sueño agitado, nicturia y apneas documentadas por la pareja; y entre los diurnos, destacan la hipersomnias, el sueño no reparador y los trastornos mnésicos (Tabla 37).

Estadísticos		Ronquido	Apneas	Hipersomnias diurna	Sueño no reparador	Cambios de carácter	Trastornos mnésicos	Sueño agitado	Cefaleas matutinas	Nicturia	Diaforesis	Disminución de la libido
NO	n	0	7	0	5	11	6	1	13	6	9	12
	%	0	53,8	0	38,5	84,6	46,2	7,7	100	46,2	69,2	92,3
SI	n	13	6	13	8	2	7	12	0	7	4	1
	%	100	46,2	100	61,5	15,4	53,8	92,3	0	53,8	30,8	7,7

Tabla 37. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos

4.1.3.5. Las variables puntuación en escalas de somnolencia subjetiva del SAHS: La puntuación media en la escala Epworth fue 12, compatible con presencia de somnolencia diurna, pues es la variable que agrupa a este estrato, siendo la más frecuente 11. La puntuación media, mediana y moda de la escala de somnolencia de Stanford (SSS) fue 2 ó “Funciono bien, pero no estoy al máximo; consigo concentrarme” (Tabla 38).

Estadísticos	Epworth	SSS
N Válidos	13	13
Media	11,69	2,08
Mediana	12,00	2,00
Moda	11 ^a	2
Desviación típica	1,182	,277
Mínimo	10	2
Máximo	14	3

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 38. Medidas de tendencia central y dispersión de puntuación escalas de somnolencia

4.1.3.6. Las variables parámetros del registro de la polisomnografía (PSG): Todos los pacientes presentaron un tiempo total de sueño considerado normal y suficiente para el diagnóstico del SAHS, con una media de tiempo de latencia de 40 minutos, lo que indica dificultades para conciliar el sueño en este grupo, pero con una mediana y moda de tiempo de latencia inferior a 30 minutos, es decir, normal, y una media de eficiencia ligeramente baja. La media de fase N1 fue inferior a lo normal y el resto de fases del sueño se correspondían con valores normales (Tabla 39).

Estadísticos sueño	TTR min.	TTS min.	Latencia min.	Eficiencia %	REM %	Fase N1 %	Fase N2 %	Fase N3 %
N Válidos	13	13	13	13	13	13	13	13
Media	468,08	361,08	40,78	78,54	22,14	3,33	50,85	23,50
Mediana	471,00	350,00	21,80	72,91	19,30	3,30	49,53	21,60
Moda	426 ^a	306 ^a	18,53	70 ^a	17,59 ^a	2,70 ^a	39,22 ^a	21,60
Desv. típica	14,41	30,69	24,06	8,18	4,09	,41	5,49	5,17
Mínimo	426	306	18,53	70	17,59	2,70	39,22	20,44
Máximo	480	395	70,53	89	26,71	4,12	57,91	40,23

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 39. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG neurofisiológicas

La saturación basal de oxígeno nocturna fue normal en la media, mediana y moda, presentando una media en el CT90 patológica leve-moderada. También

estaba aumentado el índice de desaturaciones (DI) por hora, pero con una saturación media durante el sueño por encima del 90%.

Lógicamente las medias y medianas de los índices de apnea y de apnea/hipopnea eran normales, y la media de apneas asociadas a desaturaciones era del 36,43 % (Tabla 40).

Estadísticos oximetría	SpO ₂ basal %	CT90	SpO ₂ Media %	DI/hora	% Apneas asociadas a desaturaciones
N Válidos	13	13	13	13	13
Media	96,69	5,17	93,29	14,02	36,43
Mediana	97,00	8,50	93,03	23,57	51,06
Moda	95 ^a	,93	91,89 ^a	,00	,00
Desv. típica	1,32	4,06	1,15	13,55	35,49
Mínimo	95	,93	91,89	,00	,00
Máximo	99	8,91	94,63	28,56	71,63

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 40. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG oximétricas

La media de apneas obstructivas fue de 6 y la de hipopneas de 21. La media del índice de arousal y la de arousal/despertares fueron normales (Tabla 41).

Estadísticos eventos respiratorios	Índice apnea	Índice apnea/hipopnea	Obstructivas	Centrales	Mixtas	hipopneas	Índice arousals	Índice arousals/despertares
N Válidos	13	13	13	13	13	13	13	13
Media	1,07	4,56	6,23	,54	,00	20,69	12,00	13,10
Mediana	1,17	4,64	6,00	,00	,00	19,00	12,12	12,67
Moda	,35	3,99 ^a	1	0	0	17 ^a	7,4 ^a	10,23 ^a
Desv. típica	,76	,322	5,64	,66	,00	4,15	2,69	2,13
Mínimo	,17	3,99	0	0	0	15	7,4	10,23
Máximo	2,01	4,92	13	2	0	27	16,0	16,85

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 41. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG respiratorias

4.1.3.7. La variable marcador de disfunción ventricular (NT-proBNP): La media de esta variable era normal (Tabla 42) y un valor máximo patológico.

Estadísticos	NT-proBNP
N Válidos	13
Media	46,40
Mediana	33,26
Moda	23,55 ^a
Desviación típica	24,16
Mínimo	23,55
Máximo	72,12

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 42. Medidas de tendencia central y dispersión del NT-proBNP

4.1.3.8. Las variables parámetros ecocardiográficos: La media de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA) fue superior al valor de referencia, estando el resto de medias de los parámetros de la ecocardiografía en modo M y bidimensional en el rango normal. Los valores máximos fueron superiores a los valores de referencia sólo en el caso de la FA (Tabla 43).

Estadísticos	FA	Dd	Ds	Grosor TIV	FEVI % Teicholz	Dd VD	VTD	VTS	FE % 2D
N Válidos	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Media	60,54	47,82	29,88	9,47	62,00	27,97	100,38	31,85	62,46
Mediana	63,00	47,50	27,30	10,40	64,00	26,00	93,00	31,00	65,00
Moda	63 ^a	41,6 ^a	27,1 ^a	10,40 ^a	64 ^a	20 ^a	82 ^a	27 ^a	56 ^a
Desv. típica	8,42	6,25	3,22	1,30	4,28	8,31	17,70	4,08	5,38
Mínimo	51	41,4	26,0	8,00	57	20	82	27	56
Máximo	82	54,2	33,4	11,30	71	37	121	38	69

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 43. Medidas de tendencia central y dispersión de parámetros de función ventricular sistólica

En los parámetros de función ventricular diastólica de la ecocardiografía Doppler (flujo mitral) se encontraron por encima de los valores de referencia las medias del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIV), la presión media en la arteria pulmonar (Pmedia AP), la velocidad de la onda A y en la relación E/A.

La velocidad de la onda A y el TRIV presentaron valores mínimos y máximos superiores a la referencia; y en el caso de la presión media en la arteria pulmonar únicamente el valor máximo era superior a la referencia. (Tabla 44).

Estadísticos	E	A	E/A	TRIV	T decel E	TEI A	TEI B	Tei	P med AP
N Válidos	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Media	,63	,70	,95	137,23	234,23	433,85	300,00	,44	33,08
Mediana	,63	,56	1,02	135,00	230,00	450,00	300,00	,50	36,00
Moda	,62 ^a	,90 ^a	,69 ^a	135	230	455	290	,6	40
Desv. Típ.	,038	,20	,26	2,65	5,34	24,84	10,80	,12	12,54
Mínimo	,51	,50	,69	135	230	390	290	,3	20
Máximo	,67	,92	1,22	142	245	460	320	,6	65

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 44. Medidas de tendencia central y dispersión de parámetros de función ventricular diastólica

Entre las variables del gasto cardiaco sistémico (GS) y pulmonar (GP) de la ecocardiografía Doppler los valores de las medias fueron normales, excepto el índice volumen/latido GS y la relación QP/QS que fueron ligeramente inferiores a 40 y a 1, respectivamente. El resto de valores, fueron normales (Tabla 45).

Estadísticos	IVT GS	Diámetro aórtico GS	Gasto cardiaco GS	Índice Vol/lat. GS	Frecuencia cardiaca GS	Índice cardiaco GS	Rel. QP/QS	IVT GP	Diámetro aórtico GP	Gasto cardiaco GP	Índice Vol/lat. GP	Frecuencia cardiaca GP	Índice cardiaco GP
N Válidos	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Media	20,36	22,54	5,40	37,54	71,92	2,55	,92	20,42	21,69	4,93	39,00	72,54	2,63
Mediana	18,90	23,00	5,10	38,00	62,00	2,49	1,00	20,90	21,00	5,13	39,00	62,00	2,92
Moda	18,7 ^a	20 ^a	5,08 ^a	33 ^a	86 ^a	2,18 ^a	1,00	20,7 ^a	20 ^a	4,57 ^a	34 ^a	57 ^a	2,20 ^a
Desv. típ	2,15	2,14	,513	3,55	14,62	,35	,17	2,18	2,90	,36	5,67	14,82	,41
Mínimo	16,8	20	4,33	33	56	2,18	,77	13,2	19	4,56	33	57	2,20
Máximo	22,7	26	5,91	43	88	2,94	1,34	21,4	30	5,69	54	89	3,27

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 45. Medidas de tendencia central y dispersión del gasto cardíaco sistémico y pulmonar

4.1.3.9. Las variables del SPECT-esfuerzo, es decir, perfusión miocárdica, engrosamiento sistólico, contractilidad miocárdica y la conclusión diagnóstica: No se observaron alteraciones en ningún individuo de la muestra (Tablas 46 y 47).

		Perfusión miocárdica	Engrosamiento sistólico	Contractilidad miocárdica
Normal	N	13	13	13
	%	100%	0%	0%
Alterado	N	0	0	0
	%	0%	0%	0%

Tabla 46. Distribución variables SPECT-esfuerzo

Estadísticos Isquemia	No	Si	Dudoso
Frecuencia	13	0	0
Porcentaje	100	0	0

Tabla 47. Distribución isquemia miocárdica

**4.1.4. PACIENTES SAHS SIN EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA (ESD):
21 individuos.**

4.1.4.1. Las variables antropométricas: La media de edad era 43 años, con un IMC medio de 30 kg/m² que corresponde a obesidad grado I y la media del perímetro de cuello era 41,86 cm., es decir, no predictivo de gravedad de SAHS (Tabla 48).

Estadísticos	Edad	IMC	Perímetro cuello
N Válidos	21	21	21
Media	43,48	30,17	41,86
Mediana	44,00	28,96	41,00
Moda	52	25,00 ^a	40
Desviación típica	9,963	3,57	4,187
Mínimo	23	25,00	33
Máximo	61	36,87	48

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 48. Medidas de tendencia central y dispersión Edad, IMC y perímetro de cuello

4.1.4.2. Las variables hábitos tóxicos: En cuanto a la variable fumador, 6 pacientes presentaban este hábito, con una carga tabáquica de 21,83 paq/año. En cuanto al consumo de alcohol, 15 pacientes (71,4%) consumían alcohol, con una media de gr/día fue de 19,8 gr/día (Tabla 49 y 50).

Estadísticos	TABACO	Fumador	Ex / No fumador	ALCOHOL	Bebedor habitual	No bebedor
N Válidos	21	6	15	21	15	6
Porcentaje	100%	28,6%	71,4%	100%	71,4%	28,6%

Tabla 49. Distribución hábitos tóxicos

Paq/año TABACO		Gr/día ALCOHOL	
N Válidos	6	N Válidos	15
Media	21,83	Media	19,80
Mediana	24,00	Mediana	11,00
Moda	30	Moda	8
Desviación típica	8,86	Desviación típica	15,86
Mínimo	10	Mínimo	5
Máximo	30	Máximo	60

Tabla 50. Medidas de tendencia central y dispersión de consumo de tabaco y alcohol

4.1.4.3. La variable tensión arterial: Las medias se encontraron entre los valores normales, si bien, en los valores extremos hubo algún caso de hipertensión no conocida (Tabla 51).

Estadísticos	TAS	TAD
N Válidos	21	21
Media	133,90	83,81
Mediana	130,00	83,00
Moda	122 ^a	80
Desv. típica	14,89	7,14
Mínimo	107	65
Máximo	165	96

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 51. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial

4.1.4.4. Las variables síntomas nocturnos y diurnos: El síntoma nocturno más frecuente fue el ronquido, seguido de las apneas presenciadas y la diaforesis, y entre los diurnos la sensación de sueño no reparador y ninguno presentaba sintomatología hipersomnolencia diurna, como exige este estrato (Tabla 52).

Estadísticos		Ronquido	Apneas	Hipersomnolia diurna	Sueño no reparador	Cambios de carácter	Trastornos mnésicos	Sueño agitado	Cefaleas matutinas	Nicturia	Diaforesis	Disminución de la libido
NO	n	1	9	21	11	17	17	18	18	15	12	18
	%	4,8	42,9	100	52,4	81	81	85,7	85,7	71,4	57,1	85,7
SI	n	20	12	0	10	4	4	3	3	6	9	3
	%	95,2	57,1	0	47,6	19	19	14,3	14,3	28,6	42,9	14,3

Tabla 52. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos

4.1.4.5. Las variables puntuación en escalas de somnolencia subjetiva del SAHS: Dado que la variable ausencia de somnolencia es la que determina la estratificación de este grupo, no se ha aplicado tratamiento estadístico.

4.1.4.6. Las variables parámetros del registro de la polisomnografía (PSG): Todos los pacientes presentaron un tiempo total de sueño considerado normal y suficiente para el diagnóstico del SAHS, con una media, mediana y moda de tiempo de latencia superior a 30 minutos, es decir, con dificultades para conciliar el sueño, y una media de eficiencia ligeramente baja. La media de la fase REM y N3 fue inferior a lo normal y, por el contrario, la media de la fase 2 estaba aumentada (Tabla 53).

Estadísticos sueño	TTR min.	TTS min.	Latencia min.	Eficiencia %	REM %	Fase N1 %	Fase N2 %	Fase N3 %
N Válidos	21	21	21	21	21	21	21	21
Media	451,67	332,95	34,86	73,91	13,63	6,54	65,01	11,30
Mediana	458,00	337,00	18,03	77,84	15,06	3,48	63,39	10,04
Moda	289 ^a	314	34,53	45 ^a	16,98	,31 ^a	48,47 ^a	,00 ^a
Desv. típica	50,94	77,09	41,70	15,22	6,21	7,40	11,70	8,86
Mínimo	289	189	2,53	45	,00	,31	48,47	,00
Máximo	520	465	164,50	93	22,51	30,30	91,00	31,94

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 53. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG neurofisiológicas

La saturación basal de oxígeno nocturna fue normal en la media, mediana y moda, presentando una media en el CT90, que indica una caída leve de la saturación. El índice de desaturaciones (DI) por hora se encontraba por encima del valor de referencia y la saturación media durante el sueño estaba ligeramente por encima del 90%. Lógicamente las medias y medianas de los índices de apnea y de apnea/hipopnea eran patológicas en grado grave, así como la media del porcentaje de apneas asociadas a desaturaciones (Tabla 54).

Estadísticos oximetría	SpO ₂ basal %	CT90	SpO ₂ Media %	DI/hora	% Apneas asociadas a desaturaciones
N Válidos	21	21	21	21	21
Media	95,81	22,43	91,99	22,32	32,61
Mediana	96,00	15,14	92,78	21,36	30,32
Moda	96	1,30 ^a	78,03 ^a	,00 ^a	,00 ^a
Desv. típica	1,33	20,87	3,68	19,91	28,16
Mínimo	94	1,30	78,03	,00	,00
Máximo	98	85,53	97,15	73,29	85,55

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 54. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG oximétricas

La media de apneas, en todos sus tipos, era patológica, así como el índice de arousal y el de arousal/despertares, como era de esperar en este grupo (Tabla 55).

Estadísticos eventos respiratorios	Índice apnea	Índice apnea/hipopnea	Obstructivas	Centrales	Mixtas	hipopneas	Índice arousals	Índice arousals/ despertares
N Válidos	21	21	21	21	21	21	21	21
Media	31,72	53,86	148,33	9,90	14,24	129,29	30,72	32,81
Mediana	21,46	42,58	92,00	1,00	,00	115,00	25,24	29,21
Moda	,19 ^a	19,35 ^a	0 ^a	0	0	0 ^a	13,46 ^a	12,4 ^a
Desv. típica	35,37	30,06	164,99	17,50	26,71	86,22	16,52	16,73
Mínimo	,19	19,35	0	0	0	0	13,46	12,4
Máximo	93,56	103,40	507	50	94	318	72,03	72,7

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 55. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG respiratorias

4.1.4.7. La variable marcador de disfunción ventricular (NT-proBNP): La media de esta variable era normal (Tabla 56).

Estadísticos	NT-proBNP
N Válidos	21
Media	24,09
Mediana	14,90
Moda	4,00
Desv. típica	27,46
Mínimo	4,00
Máximo	93,24

Tabla 56. Medidas de tendencia central y dispersión del NT-proBNP

4.1.4.8. Las variables parámetros ecocardiográficos: La media de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA) fue superior al valor de referencia, estando el resto de medias de los parámetros de la ecocardiografía en modo M y bidimensional en el rango normal (Tabla 57).

Estadísticos	FA	Dd	Ds	Grosor TIV	FEVI % Teicholz	Dd VD	VTD	VTS	FE % 2D
N Válidos	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Media	68,52	50,24	29,82	9,64	64,48	25,03	84,05	29,57	63,38
Mediana	65,00	51,00	29,20	9,40	65,00	24,10	81,00	28,00	64,00
Moda	48 ^a	43,0	31,8	9,61	62 ^a	13	71 ^a	23	57
Desv. típica	23,97	5,72	4,25	2,23	6,98	7,70	17,64	9,35	5,52
Mínimo	39	39,0	22,0	5,44	50	11	51	16	56
Máximo	136	61,9	38,7	15,00	81	41	114	49	73

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 57. Medidas de tendencia central y dispersión de parámetros función ventricular sistólica

En los parámetros de función ventricular diastólica de la ecocardiografía Doppler (flujo mitral) se encontraron por encima de los valores de referencia las

medias y los valores máximos del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIV) y el índice de función ventricular global (Tei); y por debajo de los valores de referencia, la relación E/A (Tabla 58).

Estadísticos	E	A	E/A	TRIV	T decel E	TEI A	TEI B	Tei	P med AP
N Válidos	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Media	,67	,61	1,16	109,86	214,05	426,43	279,00	,53	25,38
Mediana	,64	,56	1,06	105,00	210,00	420,00	277,00	,53	25,00
Moda	,57	,48 ^a	,77 ^a	100 ^a	205	420	270 ^a	,4 ^a	30
Desv. típica	,12	,16	,37	18,16	31,33	50,72	26,58	,18	11,23
Mínimo	,49	,39	,77	80	145	310	240	,3	5
Máximo	,91	1,11	2,33	150	305	515	340	1,0	43

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 58. Medidas de tendencia central y dispersión de parámetros función ventricular diastólica

Entre las variables del gasto cardiaco sistémico (GS) y pulmonar (GP) de la ecocardiografía Doppler los valores de las medias fueron normales, excepto la media de la integral de la velocidad en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (IVT GS), la relación QP/QS y el índice volumen/latido GP, que fueron inferiores la media (Tabla 59).

Estadísticos	IVT GS	Diámetro aórtico GS	Gasto cardiaco GS	Índice Vol/lat. GS	Frecuencia cardiaca GS	Índice cardiaco GS	Rel. QP/QS	IVT GP	Diámetro aórtico GP	Gasto cardiaco GP	Índice Vol/lat. GP	Frecuencia cardiaca GP	Índice cardiaco GP
N Válidos	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Media	18,79	22,76	5,52	39,81	71,86	2,99	,92	17,70	22,29	5,20	36,52	74,76	2,66
Mediana	18,60	22,00	5,01	40,00	70,00	2,71	,92	17,40	22,00	4,54	37,00	75,00	2,59
Moda	18,6	22	4,81	29 ^a	70	1,97 ^a	,76 ^a	14,8 ^a	21 ^a	3,40 ^a	33 ^a	86	2,96
Desv. típ.	2,25	1,79	1,52	8,49	11,18	1,08	,16	1,91	1,79	1,45	7,31	10,49	,66
Mínimo	14,0	20	3,90	23	50	1,97	,67	14,8	20	3,40	21	55	1,60
Máximo	23,9	28	9,51	57	91	6,61	1,21	21,2	27	8,54	47	91	4,07

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 59. Medidas de tendencia central y dispersión del gasto cardiaco sistémico y pulmonar

4.1.4.9. Las variables del SPECT-esfuerzo, es decir, perfusión miocárdica, engrosamiento sistólico, contractilidad miocárdica y la conclusión diagnóstica: La alteración más frecuente encontrada fue en la contractilidad miocárdica (Tabla 60).

		Perfusión miocárdica	Engrosamiento sistólico	Contractilidad miocárdica
Normal	N	19	20	16
	%	90,5%	95,2%	76,2%
Alterado	N	2	1	5
	%	9,5%	4,8%	23,8%

Tabla 60. Distribución variables SPECT-esfuerzo

Se concluyó un caso de isquemia miocárdica (4,8%) (Tabla 61).

Estadísticos Isquemia	No	Si	Dudoso
Frecuencia	20	1	0
Porcentaje	95,2	4,8	0

Tabla 61. Distribución isquemia miocárdica

4.1.5. PACIENTES SAHS CON EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA (ESD): 27 individuos.

4.1.5.1. Las variables antropométricas: La media de edad era 48 años, con un IMC medio de 31kg/m² que corresponde a obesidad grado I y la media del perímetro de cuello era 42,07 cm., es decir, no predictivo de gravedad de SAHS (Tabla 62).

Estadísticos	Edad	IMC	Perímetro cuello
N Válidos	27	27	27
Media	48,37	31,05	42,07
Mediana	50,00	29,28	42,00
Moda	50	22,14 ^a	41 ^a
Desviación típica	11,92	4,97	3,11
Mínimo	27	22,14	36
Máximo	68	43,46	48

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 62. Medidas de tendencia central y dispersión Edad, IMC y perímetro de cuello

4.1.5.2. Las variables hábitos tóxicos: En cuanto a la variable fumador, 11 pacientes presentaban este hábito, con una carga tabáquica de 19,7 paq/año. En cuanto al consumo de alcohol, 13 pacientes (48,1%) consumían alcohol, con una media de gr/día fue de 16,15 gr/día (Tabla 63 y 64).

Estadísticos	TABACO	Fumador	Ex / No fumador	ALCOHOL	Bebedor habitual	No bebedor
N Válidos	27	11	16	27	13	14
Porcentaje	100%	40,7%	59,3%	100%	48,1%	51,9%

Tabla 63. Distribución hábitos tóxicos

Paq/año TABACO		Gr/día ALCOHOL	
N Válidos	11	N Válidos	13
Media	19,72	Media	16,15
Mediana	20,00	Mediana	13,00
Moda	3,9 ^a	Moda	8,00
Desviación típica	8,91	Desviación típica	10,14
Mínimo	3,9	Mínimo	8
Máximo	34,0	Máximo	40

Tabla 64. Medidas de tendencia central y dispersión del consumo de tabaco y alcohol

4.1.5.3. La variable tensión arterial: Las medias se encontraron entre los valores normales, si bien, en los valores extremos hubo algún caso de hipertensión no conocida (Tabla 65).

Estadísticos	TAS	TAD
N Válidos	27	27
Media	132,67	85,11
Mediana	133,00	86,00
Moda	117 ^a	89
Desv. típica	13,34	5,98
Mínimo	109	71
Máximo	167	97

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 65. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial

4.1.5.4. Las variables síntomas nocturnos y diurnos: El síntoma nocturno más frecuente fue el ronquido, seguido de las apneas presenciadas, la diaforesis y la nicturia. El síntoma diurno más frecuente fueron los cambios de carácter y el sueño no reparador (Tabla 66).

Estadísticos		Ronquido	Apneas	Hipersomnias diurna	Sueño no reparador	Cambios de carácter	Trastornos mnésicos	Sueño agitado	Cefaleas matutinas	Nicturia	Diaforesis	Disminución de la libido
NO	n	0	9	0	15	13	17	22	19	16	14	18
	%	0	33,3	0	55,6	48,1	63	81,5	70,4	59,3	51,9	66,7
SI	n	27	18	27	12	14	10	5	8	11	13	9
	%	100	66,7	100	44,8	51,9	37	18,5	29,6	40,7	48,1	33,3

Tabla 66. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos

4.1.5.5. Las variables puntuación en escalas de somnolencia subjetiva del SAHS: La puntuación media en la escala de hipersomnolencia Epworth fue 14, siendo la más frecuente 14. La puntuación media de la escala de Stanford (SSS) fue de 3, que indica excesiva somnolencia diurna, pero su mediana y moda fue 2 ó “Funciono bien, pero no estoy al máximo; consigo concentrarme” (Tabla 67).

Estadísticos	Epworth	SSS
N Válidos	27	27
Media	14,44	2,93
Mediana	14,00	2,00
Moda	14	2
Desv. típica	3,25	1,49
Mínimo	10	1
Máximo	24	6

Tabla 67. Medidas de tendencia central y dispersión de puntuación en escalas de somnolencia

4.1.5.6. Las variables parámetros del registro de la polisomnografía (PSG): Todos los pacientes presentaron un tiempo total de sueño considerado normal y suficiente para el diagnóstico del SAHS, con una media, mediana y moda de tiempo de latencia inferior a 30 minutos, es decir, sin dificultades para iniciar el sueño, y una media de eficiencia ligeramente baja. La media de las fases REM y N3 fue inferior a lo normal y, por el contrario, la media de la fase 2 estaba aumentada (Tabla 68).

Estadísticos sueño	TTR min.	TTS min.	Latencia min.	Eficiencia %	REM %	Fase N1 %	Fase N2 %	Fase N3 %
N Válidos	27	27	27	27	27	27	27	27
Media	475,00	397,67	19,10	82,96	16,17	5,75	64,48	11,70
Mediana	484,00	406,00	10,03	86,10	16,88	4,73	64,75	11,93
Moda	444 ^a	360 ^a	7,03	60 ^a	,00 ^a	,52 ^a	49,94 ^a	,00
Desv. típica	25,50	49,82	23,46	10,70	6,58	4,26	9,01	6,78
Mínimo	425	300	1,53	60	,00	,52	49,94	,00
Máximo	506	481	103,00	98	27,24	16,75	90,17	24,49

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 68. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG neurofisiológicas

La saturación basal de oxígeno nocturna fue normal en la media, mediana y moda, presentando una media elevada en el CT90, el cual presentaba un valor máximo de 89,22%. También se encontraba por encima de los valores de referencia el índice de desaturaciones (DI) por hora y la saturación media durante el sueño estaba por encima del 90%. Como era de esperar, las medias y medianas

de los índices de apnea y de apnea/hipopnea eran patológicas, así como la media de apneas asociadas a desaturaciones (Tabla 69).

Estadísticos oximetría	SpO ₂ basal %	CT90	SpO ₂ Media %	D/hora	% Apneas asociadas a desaturaciones
N Válidos	27	27	27	27	27
Media	95,48	26,67	91,65	24,09	31,84
Mediana	96,00	13,08	93,45	17,30	37,04
Moda	96	17,43	83,40 ^a	,00 ^a	,00 ^a
Desv. típica	1,051	27,04	3,62	22,05	24,89
Mínimo	94	1,35	83,40	,00	,00
Máximo	98	89,22	95,17	82,07	79,60

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 69. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG oximétricas

La media de apneas, en todos sus tipos, era patológica, predominando las hipopneas, así como el índice de arousal y el de arousal/despertares, como era de esperar (Tabla 70).

Estadísticos eventos respiratorios	Índice apnea	Índice apnea/hipopnea	Obstructivas	Centrales	Mixtas	hipopneas	Índice arousals	Índice arousals/despertares
N Válidos	27	27	27	27	27	27	27	27
Media	26,35	49,13	132,52	15,41	29,15	169,59	29,62	29,51
Mediana	18,94	47,98	80,00	2,00	,00	149,00	24,21	25,20
Moda	,00	10,08 ^a	0 ^a	0	0	207 ^a	11,0 ^a	12,90 ^a
Desv. típica	28,08	27,17	157,69	33,29	87,03	117,62	16,36	14,80
Mínimo	,00	10,08	0	0	0	9	11,0	12,90
Máximo	88,56	95,64	592	151	329	541	68,1	67,23

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 70. Medidas de tendencia central y dispersión de variables PSG respiratorias

4.1.5.7. La variable marcador de disfunción ventricular (NT-proBNP): La media de esta variable era normal, aunque más elevado que en los otros estratos (Tabla 71).

Estadísticos	NT-proBNP
N Válidos	27
Media	54,08
Mediana	29,43
Moda	4,00 ^a
Desviación típica	53,86
Mínimo	4,00
Máximo	214,90

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 71. Medidas de tendencia central y dispersión del NT-proBNP

4.1.5.8. Las variables parámetros ecocardiográficos: La media de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA) fue superior al valor de referencia, con un valor máximo por encima de la referencia, el resto de medias de los parámetros de la ecocardiografía en modo M y bidimensional en el rango normal (Tabla 72).

Estadísticos	FA	Dd	Ds	Grosor TIV	FEVI % Teicholz	Dd VD	VTD	VTS	FE % 2D
N Válidos	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Media	68,48	48,54	29,30	10,38	64,56	26,37	90,37	32,33	65,07
Mediana	63,00	49,90	29,40	9,610	64,00	27,00	85,00	31,00	65,00
Moda	48 ^a	51,0	29,0	10,00	57 ^a	18 ^a	72 ^a	19 ^a	58 ^a
Desv. típica	23,60	5,05	4,91	2,62	8,67	8,24	22,45	13,86	8,51
Mínimo	40	32,4	14,0	7,35	50	11	60	18	53
Máximo	131	57,1	37,0	18,10	83	43	160	73	82

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 72. Medidas de tendencia central y dispersión de parámetros función ventricular sistólica

En los parámetros de función ventricular diastólica de la ecocardiografía Doppler (flujo mitral) se encontraron por encima de los valores de referencia las medias el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIV), el índice de performance ventricular, de rendimiento miocárdico o de función ventricular global (Tei) y la presión media en la arteria pulmonar (Pmedia AP); y por debajo de los valores de referencia, la relación E/A. Los valores máximos de TEI A y Tei se encontraban marcadamente por encima del valor de referencia, así como el valor máximo de la presión media en arteria pulmonar (Tabla 73).

Estadísticos	E	A	E/A	TRIV	T decel E	TEI A	TEI B	Tei	P med AP
N Válidos	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Media	,66	,65	1,10	117,11	220,11	458,33	293,70	,57	33,81
Mediana	,66	,64	,99	115,00	235,00	430,00	290,00	,55	35,00
Moda	,46 ^a	,50 ^a	,52 ^a	105	220 ^a	375 ^a	290	,3 ^a	25
Desv. típica	,16	,17	,43	17,67	53,95	81,65	32,687	,25	11,32
Mínimo	,41	,43	,52	90	90	360	235	,2	10
Máximo	1,07	1,03	2,18	165	310	770	370	1,4	55

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 73. Medidas de tendencia central y dispersión de parámetros función ventricular diastólica

Entre las variables del gasto cardiaco sistémico (GS) y pulmonar (GP) de la ecocardiografía Doppler los valores de las medias fueron normales, excepto la integral de la velocidad en el tracto de salida del VI y en la arteria pulmonar (IVT GS y IVT GP), así como la media del índice volumen/latido del gasto pulmonar (Tabla 74).

Estadísticos	IVT GS	Diámetro aórtico GS	Gasto cardiaco GS	Índice Vol/lat. GS	Frecuencia cardiaca GS	Índice cardiaco GS	Rel. QP/QS	IVT GP	Diámetro aórtico GP	Gasto cardiaco GP	Índice Vol/lat. GP	Frecuencia cardiaca GP	Índice cardiaco GP
N Válidos	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Media	19,33	23,00	5,78	40,63	72,30	2,90	,93	17,42	23,30	5,09	38,04	71,26	2,67
Mediana	19,30	22,00	5,68	39,00	74,00	2,86	,91	17,80	23,00	5,00	36,00	72,00	2,63
Moda	20,3 ^a	22	4,96	32 ^a	77	3,85	1,12	12,5 ^a	23	2,28 ^a	32 ^a	81	2,46 ^a
Desv. típ.	3,63	2,17	1,30	9,62	12,14	,77	,22	3,12	2,87	1,43	10,04	12,41	,72
Mínimo	10,3	19	3,80	28	46	1,30	,45	12,5	17	2,28	23	42	1,25
Máximo	26,3	27	9,31	62	99	4,40	1,49	23,1	30	9,47	69	93	4,05

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 74. Medidas de tendencia central y dispersión del gasto cardíaco sistémico y pulmonar

4.1.5.9. Las variables del SPECT-esfuerzo, es decir, perfusión miocárdica, engrosamiento sistólico, contractilidad miocárdica y la conclusión diagnóstica: La alteración más frecuente encontrada fue en la perfusión, seguida por la contractilidad miocárdica y el engrosamiento sistólico (Tabla 75).

		Perfusión miocárdica	Engrosamiento sistólico	Contractilidad miocárdica
Normal	N	21	25	22
	%	77,8%	92,6%	81,5%
Alterado	N	6	2	5
	%	22,2%	7,4%	18,5%

Tabla 75. Distribución variables SPECT-esfuerzo

Se concluyeron 2 casos de isquemia (7,4%) y un caso un caso de isquemia miocárdica silente dudosa (3,7%) (Tabla 76).

Estadísticos Isquemia	No	Si	Dudoso
Frecuencia	24	2	1
Porcentaje	88,9	7,4	3,7

Tabla 76. Distribución isquemia miocárdica

4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.

Ante la necesidad de demostrar la hipótesis planteada presentamos los datos del análisis univariante considerando 2 variables dependientes, la excesiva somnolencia diurna (ESD) y las cifras de NT-proBNP sérico. Dos fases:

- Para estudiar los factores asociados a la ESD hemos controlado la intervención del SAHS mediante estratificación en dos grupos: pacientes con SAHS y sin SAHS. Así se han utilizado dos pruebas estadísticas:
 - Para variables cualitativas, el test χ^2 para tablas de contingencia. Cuando la frecuencia esperada fue menor de 5, se interpreta el test exacto de Fisher.
 - Para variables cuantitativas, la t de student. El sistema hace previamente una prueba de normalidad, la F de Snedecor, y cuando la $p < 0,05$ se interpreta la opción “se han asumido varianzas iguales”, en caso contrario se utiliza “no se han asumido varianzas iguales”.

- Para el estudio de los factores asociados a las variaciones del NT-proBNP en toda la muestra, se utilizó el test T de Student para variables independientes cualitativas, y para variables independientes cuantitativas se realizó una matriz de correlaciones y la relación entre estas se determinó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA VARIABLE DEPENDIENTE EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA EN PACIENTES CON SAHS: 48 individuos.

4.2.1.1. Variables cualitativas:

Hacemos la comprobación de la asociación estadística en el estudio estratificado de cada una de las variables independientes cualitativas y la variable dependiente o somnolencia.

Las variables independientes que tuvieron significación fueron: los cambios de carácter ($p= 0,034$).

El resto de variables, ninguna se asocia significativamente, pues tienen una $p >$ de 0,05.

4.2.1.2. Variables cuantitativas:

Hacemos la comprobación de la asociación estadística con análisis univariante del estudio estratificado de las variables independientes cuantitativas y la variable dependiente presencia de excesiva somnolencia diurna.

Las variables que tuvieron significación fueron: el tiempo total de sueño y la eficiencia del mismo, los niveles séricos del NT-proBNP ($IC_{95\%} = -55,964 - -4,009$) y la presión media de la arteria pulmonar (AP) obtenida en la ecocardiografía ($IC_{95\%} = -15,043 - -1,829$); Así a mayores cifras de NT-proBNP y mayor presión en arteria pulmonar, menos posibilidad de presentar somnolencia diurna. El IAH no se asoció a la ESD en los sujetos con SAHS ($p=0,576$), ya que la $p > 0,05$ y se rechaza la igualdad de varianzas (Tabla 77).

VARIABLES	P
Tiempo total sueño	0,001
Eficiencia de sueño	0,025
NT-proBNP	0,0001
Presión media AP	0,014

Tabla 77. Significación estadística variables cuantitativas en pacientes con SAHS respecto a la ESD

4.2.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA VARIABLE DEPENDIENTE EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA EN PACIENTES SIN SAHS: 30 individuos.

4.2.2.1. Variables cualitativas:

Hacemos la comprobación de la asociación estadística en el estudio estratificado de cada una de las variables independientes cualitativas y la variable dependiente somnolencia diurna.

Las variables independientes que tuvieron significación fueron: ser fumador, roncador, apneas referidas por la pareja, sueño no reparador, trastornos mnésicos,

sueño agitado, diaforesis nocturna y alteraciones en la contractilidad miocárdica (Tabla 78).

VARIABLES	P
Fumador	0,019
Roncopatía	0,0001
Sueño no reparador	0,0001
Trastornos mnésicos	0,001
Sueño agitado	0,0001
Diaforesis nocturna	0,026
Alt. contractilidad miocárdica	0,0001

Tabla 78. Significación estadística variables cualitativas en pacientes sin SAHS respecto a la ESD

4.2.2.2. Variables cuantitativas:

Hacemos la comprobación de la asociación estadística con análisis univariante del estudio estratificado de las variables independientes cuantitativas y la variable dependiente presencia de excesiva somnolencia diurna (Tabla 79).

Las variables que tuvieron significación fueron: la edad y el índice de masa corporal (IMC), además de los niveles séricos del NT-proBNP (IC_{95%}= -42,990 - -11,110); en este grupo también, a mayores cifras de NT-proBNP, menos posibilidad de presentar somnolencia diurna.

Respecto a las variables polisomnográficas tuvieron significación respecto a la ESD: el tiempo total de sueño (TTS), la latencia de sueño, el porcentaje de fases profundas (N3), la saturación media nocturna por pulsioximetría (SpO₂ media), el porcentaje de tiempo del registro en que la SpO₂ está por debajo del 90% (CT90%), el índice de desaturaciones por hora (DI/hora).

En cuanto a las variables ecocardiográficas se asociaron significativamente a la ESD: la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA), el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (Ds VI), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) tanto por la fórmula de Teicholz (FE VI Teicholz) como en modo bidimensional (FE VI 2D), el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), el tiempo de desaceleración de la onda E mitral (T decel E), el tiempo desde que se cierra la válvula mitral hasta que se abre nuevamente (TEI A), tiempo de eyección aórtico en el tracto de salida del VI (TEI B), el índice de rendimiento miocárdico (Tei), el cociente entre el gasto pulmonar y el sistémico (relación QP/QS) y el gasto pulmonar (GP).

VARIABLES	P
Edad	0,0001
IMC	0,0001
TTS	0,013
Latencia de sueño	0,001
Fase N3	0,026
SpO ₂ media	0,0001
CT90	0,001
DI/hora	0,037
NT-proBNP	0,002
FA	0,002
Ds VI	0,003
FE VI Teicholz	0,001
FE VI 2D	0,018
TRIV	0,001
Tdecel E	0,0001
TEI A	0,0001
TEI B	0,0001
Tei	0,0001
Relación QP/QS	0,009
Gasto pulmonar	0,001

Tabla 79. Significación estadística variables cuantitativas en pacientes sin SAHS respecto a la ESD

4.2.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA VARIABLE DEPENDIENTE NT-PROBNP EN TODA LA MUESTRA: 78 individuos.

4.2.3.1. Variables cualitativas:

La diferencia de medias de los valores séricos de NT-proBNP (pg/ml) entre el grupo de individuos con SAHS y sin SAHS no resultó significativa ($p = 0,286$) como se aprecia en la Figura 13.

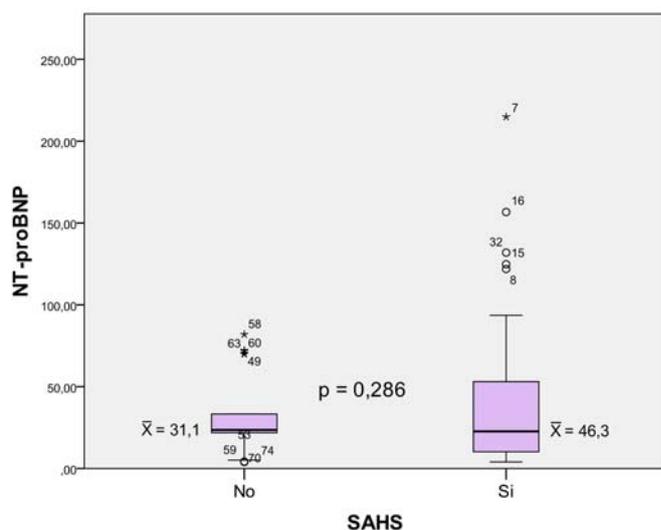


Figura 13. Diferencia NT-ProBNP según SAHS

En cambio, si hubo diferencias entre las medias del NT-proBNP respecto a la excesiva somnolencia diurna, la nicturia y la presencia de isquemia silente detectada en el Spect-esfuerzo (Tabla 80 y Fig. 14-16).

VARIABLES		N	NT-proBNP		P
			Media	Desv. típica	
Hipersomnolencia	No	38	21,9	23,7	0,001
	Si	40	51,5	46,1	
Nicturia	No	47	25,9	31,1	0,002
	Si	31	54,2	45,2	
Isquemia silente	No	73	38,4	40,5	0,003
	Si	5	18,1	8,4	

Tabla 80. Diferencia de medias NT-proBNP de variables cualitativas

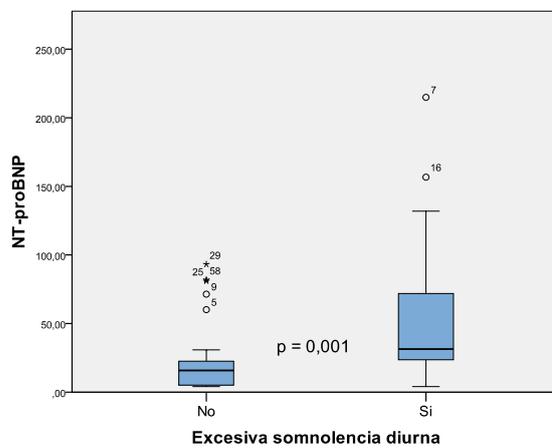


Figura 14. Diferencia NT-proBNP según ESD

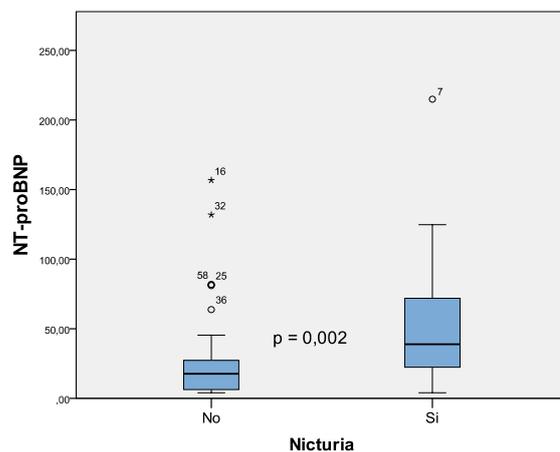


Figura 15. Diferencias NT-proBNP según nicturia

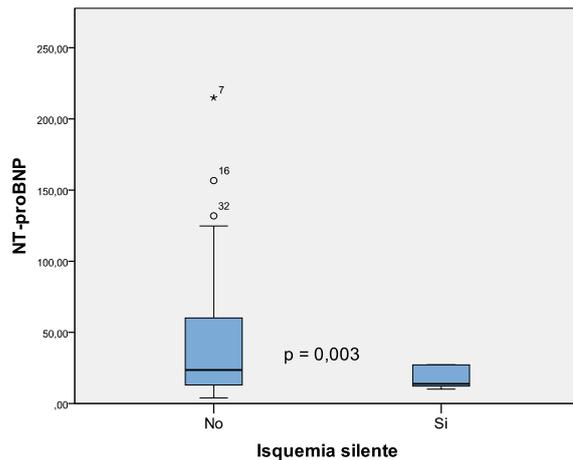


Figura 16. Diferencias NT-proBNP según isquemia silente

4.2.3.2. Variables cuantitativas: El valor de NT-proBNP se correlacionó de forma significativa con la edad y la puntuación en las escalas de somnolencia subjetiva de Epworth y Stanford (SSS).

De los parámetros polisomnográficos se correlacionó significativamente con la saturación pulsioximétrica basal (SpO_2) y nocturna media (SpO_2 media), el porcentaje de tiempo de sueño con saturación de oxígeno inferior al 90% (CT90), el número de apneas centrales y mixtas y el índice de apneas y de apneas/hipopneas (IAH).

Respecto a los datos ecocardiográficos se correlacionó con el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (Dd VI), el tiempo de eyección aórtico en el tracto de salida del VI (TEI B), el índice de rendimiento miocárdico (Tei), el cociente entre el gasto pulmonar y el sistémico (relación QP/QS) y los índices de gasto sistémico (GS) y pulmonar (GP), con los coeficientes de correlación (r), siendo las apneas centrales las presentan una correlación moderada, según figuran en la tabla 81.

VARIABLES	r	P
Edad	0,36	0,001
Escala Epworth	0,29	0,01
SSS	0,23	0,04
SpO ₂ basal	-0,33	0,003
SpO ₂ media	-0,43	0,0001
CT90	0,43	0,0001
Apneas centrales	0,53	0,0001
Apneas mixtas	0,38	0,001
Índice de apnea	0,27	0,015
IAH	0,27	0,02
Dd VI	0,23	0,043
TEI B	0,39	0,0001
Tei	-0,31	0,006
QP/QS	-0,28	0,014
Índice cardiaco GS	-0,30	0,007
Índice cardiaco GP	-0,41	0,0001

Tabla 81. Significación de correlaciones entre NT-proBNP y variables cuantitativas

El tiempo de eyección aórtico en el tracto de salida del VI (TEI B) y el índice cardiaco del gasto pulmonar (GP) fueron las variables ecocardiográficas con mejor correlación con el NT-proBNP (figuras 17 y 18).

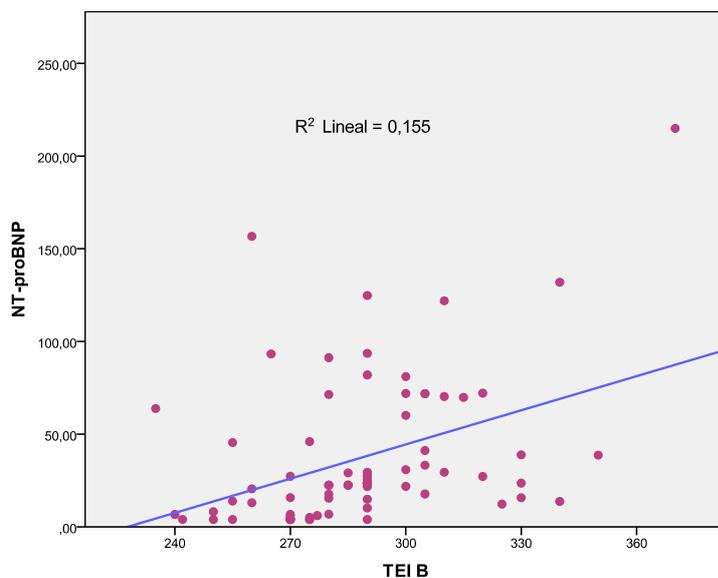


Figura 17. Correlación NT-proBNP y TEI B

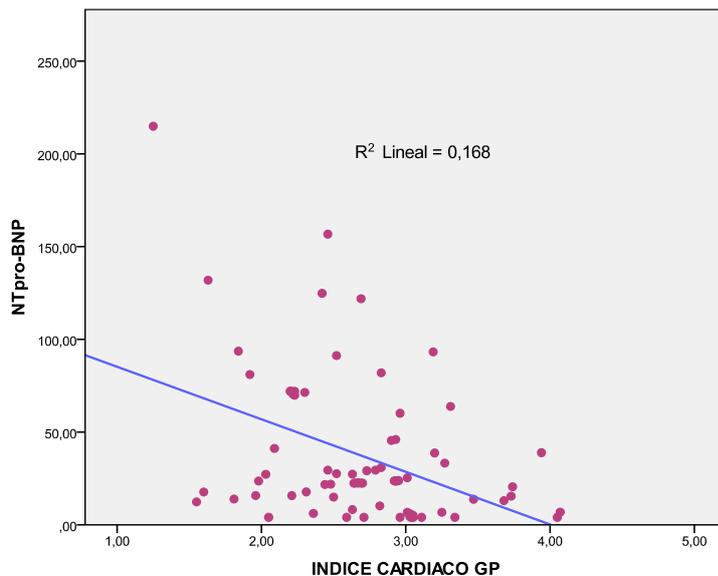


Figura 18. Correlación NT-proBNP e índice cardíaco GP

4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Una vez conocidas qué variables eran capaces de discriminar entre los sanos (no SAHS) y enfermos (SAHS), pretendemos establecer la interacción y valorar la posible confusión entre diversas variables independientes con las variables dependientes dicotómicas presencia de excesiva somnolencia diurna (ESD) y la disminución del NT-proBNP tras 6 meses de tratamiento con CPAP (mejoría del marcador de disfunción ventricular), utilizando la regresión logística (RL) y ver cómo actúan en conjunto y la fuerza con la que se asocian.

Así, en la regresión logística, cuanto más se acerque a cero el logaritmo de la razón de máxima verosimilitud de las variables, más poder de predicción o explicativo de la ocurrencia del suceso tiene. Mejor si de un paso a otro hay gran diferencia.

En cambio, respecto a la R de Nagelkerke y a la R de Cox y Snell de las variables, a medida que se acercan a 1, mejor explican el modelo.

El exponencial de β es el estimador de la *Odds Ratio* u oportunidad relativa (OR) que nos permite conocer no sólo la asociación entre variables que explican la ocurrencia del suceso, sino también la fuerza con la que se asocian.

Si tenemos una variable (dependiente) que describe una respuesta (ESD o mejoría con el tratamiento con CPAP) en forma de dos posibles eventos (sí o no) y queremos estudiar el efecto que otras variables (independientes) tienen sobre ella, el modelo de RL binaria puede resultarnos de gran utilidad para:

- Dado los valores de las variables independientes, estimar la probabilidad de que se presente el evento de interés.
- Podemos evaluar la influencia que cada variable independiente tiene sobre la respuesta, en forma de OR. Una OR >1 indica aumento en la probabilidad del evento y OR <1, implica disminución.

β es el coeficiente por el que habría que multiplicar la variable en una ecuación que explique la presencia de excesiva somnolencia diurna o el descenso de los niveles de NT-proBNP tras 6 meses de tratamiento con CPAP (mejoría).

La significación de β y su exponencial respecto de una variable es el peso que tiene la variable en el modelo.

Por tanto, realizaremos un análisis multivariante mediante la regresión logística binaria por pasos hacia delante. Calculamos 3 formas o modelos para descartar sesgos y factores de confusión.

4.3.1. PRIMER MODELO DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE: muestra de 78 individuos y variable dependiente excesiva somnolencia diurna.

Para determinar el modelo que mejor explica la presencia de somnolencia en toda la muestra de 78 individuos, de los cuales 40 tenían ESD (51,3%) y 38 no, planteamos un modelo multivariante para todos los pacientes introduciendo las variables con las que razonablemente, desde el punto de vista médico-clínico, se pueden asociar a la presencia o no de somnolencia, y también realizando el cálculo con las variables que presentaban diferencias significativas en el análisis univariante con todos los pacientes (78 individuos), haciendo categorías con las cualitativas, para ver si alguna categoría concreta de estas variables, tuviera alguna significación.

Introdujimos las variables edad, IMC, tabaquismo, alcohol, TAS, TAD, sueño no reparador, sueño agitado, diaforesis nocturna, nicturia, TTS, latencia de sueño, eficiencia de sueño, porcentaje de fases de sueño REM, N1, N2 y N3, SpO₂ basal y media nocturna, CT90, índice de desaturaciones/hora, índice de apnea/hipopnea (IAH), número de apneas centrales, mixtas, obstructivas e hipopneas, índice de arousals y de arousals/despertares, y niveles séricos de NT-proBNP. También se introdujeron las variables ecocardiográficas en modo M y Doppler como FA, DdVI, DsVI, grosor TIV, VTS, VTD, TRIV, FE teichol y 2D, DdVD, onda E, onda A, relación E/A, TdeceE, TEI A, TEI B, Tei y PAP media, así como las variables del gasto sistémico y pulmonar (IVT GS, diámetro GS, gasto cardiaco GS, relación QP/QS, IVT GP, diámetro GP y gasto cardiaco GP) y las variables del SPECT-efuerzo (alteraciones en la contractilidad, el engrosamiento sistólico y la perfusión miocárdica, además de la presencia de isquemia silente).

En el programa se ha activado la opción de incluir una variable constante en el modelo y, por eso, en la ecuación de regresión sólo aparece la constante en este primer bloque, habiendo quedado fuera las variables antes citadas que, según la significación estadística asociada al índice de Wald, el proceso automático por pasos continuará incorporándolas a la ecuación. En la tabla 82 se presenta el coeficiente estimado (B), su error estándar (E.T.) y su significación estadística con la prueba de Wald, que es un estadístico que sigue una ley Chi cuadrado con 1 grado de libertad, y la estimación de la OR (Exp(B)).

Variables en la ecuación						
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	0,051	0,227	0,051	1	0,821	1,053

Tabla 82. Primer bloque de regresión logística con la variable constante

Así, se inició de forma automática (por pasos) un segundo paso con el método hacia delante, empleando el criterio de la razón de la verosimilitud para contrastar las nuevas variables a introducir o sacar del modelo.

Pruebas omnibus				
		Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	13,469	1	,000
	Bloque	13,469	1	,000
	Modelo	13,469	1	,000
Paso 2	Paso	12,183	1	,000
	Bloque	25,652	2	,000
	Modelo	25,652	2	,000
Paso 3	Paso	10,445	1	,001
	Bloque	36,097	3	,000
	Modelo	36,097	3	,000
Paso 4	Paso	6,640	1	,010
	Bloque	42,737	4	,000
	Modelo	42,737	4	,000
Paso 5	Paso	8,994	1	,003
	Bloque	51,731	5	,000
	Modelo	51,731	5	,000
Paso 6 ^a	Paso	-1,971	1	,160
	Bloque	49,760	4	,000
	Modelo	49,760	4	,000
Paso 7	Paso	5,777	1	,016
	Bloque	55,537	5	,000
	Modelo	55,537	5	,000
Paso 8	Paso	5,000	1	,025
	Bloque	60,537	6	,000
	Modelo	60,537	6	,000
Paso 9	Paso	4,722	1	,030
	Bloque	65,260	7	,000
	Modelo	65,260	7	,000
Paso 10	Paso	8,213	1	,004
	Bloque	73,473	8	,000
	Modelo	73,473	8	,000
Paso 11	Paso	5,181	1	,023
	Bloque	78,654	9	,000
	Modelo	78,654	9	,000

a. Un valor de chi-cuadrado negativo indica que ha disminuido el valor de chi-cuadrado con respecto al paso anterior.

Tabla 83. Prueba Omnibus sobre los coeficientes del modelo

En la tabla 83 con la prueba omnibus sobre los coeficientes del modelo, se muestra una prueba Chi Cuadrado que evalúa la hipótesis nula de que los coeficientes (β) de todas las variables (excepto la constante) incluidos en el modelo son cero. Con la 1ª covariable introducida en el modelo (además de la constante), coinciden los tres valores (paso, bloque y modelo). La significación estadística nos indica que, con la nueva variable introducida, el modelo mejora o no el ajuste, de forma significativa, con respecto a lo que teníamos.

Seguidamente, en el resumen de los modelos (tabla 84), se aportan tres medidas complementarias a la anterior, para evaluar de forma global su validez: la primera es el valor del $-2 \log$ de la verosimilitud ($-2LL$) y las otras dos son Coeficientes de Determinación (R^2), que expresan la proporción (en tanto por uno)

de la variación explicada por el modelo. Un modelo perfecto tendría un valor de -2LL muy pequeño (idealmente cero) y un R^2 cercano a uno (idealmente uno).

- -2 log de la verosimilitud (-2LL) mide hasta qué punto un modelo se ajusta bien a los datos. El resultado de esta medición recibe también el nombre de "desviación". Cuanto más pequeño sea el valor, mejor será el ajuste.

- La R cuadrado de Cox y Snell es un coeficiente de determinación generalizado que se utiliza para estimar la proporción de varianza de la variable dependiente explicada por las variables predictoras (independientes). La R^2 de Cox y Snell se basa en la comparación del log de la verosimilitud para el modelo respecto al log de la verosimilitud para un modelo de línea base. Sus valores oscilan entre 0 y 1. En nuestro caso es un valor muy importante (0,635) que indica que el 63,5% de la variación de la variable dependiente es explicada por la última variable incluida en el modelo (número de apneas centrales).

- La R cuadrado de Nagelkerke es una versión corregida de la R^2 de Cox y Snell. La R cuadrado de Cox y Snell tiene un valor máximo inferior a 1, incluso para un modelo "perfecto". La R cuadrado de Nagelkerke corrige la escala del estadístico para cubrir el rango completo de 0 a 1.

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	94,611 ^a	,159	,212
2	82,427 ^b	,280	,374
3	71,982 ^b	,370	,494
4	65,342 ^c	,422	,563
5	56,348 ^c	,485	,647
6	58,319 ^c	,472	,629
7	52,542 ^c	,509	,679
8	47,542 ^d	,540	,720
9	42,820 ^d	,567	,756
10	34,607 ^e	,610	,814
11	29,425 ^f	,635	,847

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

b. La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

c. La estimación ha finalizado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

d. La estimación ha finalizado en el número de iteración 7 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

e. La estimación ha finalizado en el número de iteración 8 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

f. La estimación ha finalizado en el número de iteración 9 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Tabla 84. Coeficientes de determinación

El proceso ha necesitado 11 pasos, y en cada uno se muestran las iteraciones necesarias, para estimar correctamente el término constante, es decir, cuando la variación de -2LL entre un bucle y otro ha cambiado en menos del criterio fijado por el programa (0,001).

Por último, en la tabla 85, el programa nos ofrece las variables que dejará en la ecuación, sus coeficientes de regresión con sus correspondientes errores estándar, el valor del estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula ($P_i=0$), la significación estadística asociada y el valor de la OR ($\exp(B)$) con sus intervalos de confianza.

Lo que se pretende mediante la regresión logística es expresar la probabilidad de que ocurra el evento en cuestión, presencia de ESD, como función de ciertas variables, que se presumen relevantes o influyentes.

Si ese hecho que queremos modelizar o predecir lo representamos por Y (variable dependiente), y las k variables explicativas (independientes y de control) se designan por $X_1, X_2, X_3, \dots, X_k$, la ecuación general (o **función logística**) es:

$$P(Y=1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1 X_1 - \beta_2 X_2 - \beta_3 X_3 - \dots - \beta_k X_k)}$$

donde $\alpha, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_k$ son los parámetros del modelo, siendo α el coeficiente β de la constante (β_0), y **exp** denota la función exponencial. Esta función exponencial es una expresión simplificada que corresponde a elevar el número **e** a la potencia contenida dentro del paréntesis, siendo **e** el número o constante de Euler, o base de los logaritmos neperianos (cuyo valor aproximado a la milésima es 2,718).

Podemos entonces predecir una determinada respuesta a partir de las variables predictoras o independientes, obteniendo una fórmula matemática que sirva para calcular la probabilidad del suceso estudiado en un nuevo individuo en razón de los valores que presente de las diferentes variables incluidas en el modelo.

El modelo se colapsó en 11 pasos con 9 variables introducidas.

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	CONTRACTILIDAD	-1,946	,578	11,343	1	,001	,143	,046	,443
	Constante	,611	,285	4,596	1	,032	1,842		
Paso 2 ^b	BNP	,026	,009	7,599	1	,006	1,026	1,008	1,046
	CONTRACTILIDAD	-2,079	,670	9,620	1	,002	,125	,034	,465
	Constante	-,267	,405	,434	1	,510	,766		
Paso 3 ^c	TTS	,017	,006	8,061	1	,005	1,017	1,005	1,029
	NT-PROBNP	,026	,010	6,604	1	,010	1,027	1,006	1,048
	CONTRACTILIDAD	-2,888	,774	13,911	1	,000	,056	,012	,254
	Constante	-6,359	2,226	8,158	1	,004	,002		
Paso 4 ^d	EDAD	,080	,033	5,874	1	,015	1,083	1,015	1,155
	TTS	,019	,006	9,692	1	,002	1,019	1,007	1,032
	NT-PROBNP	,021	,011	3,482	1	,062	1,021	,999	1,044
	CONTRACTILIDAD	-3,002	,848	12,541	1	,000	,050	,009	,262
	Constante	-10,599	2,965	12,775	1	,000	,000		
Paso 5 ^e	EDAD	,166	,052	10,172	1	,001	1,180	1,066	1,306
	TTS	,022	,007	11,018	1	,001	1,023	1,009	1,036
	NT-PROBNP	,016	,012	1,722	1	,189	1,016	,992	1,041
	VTD	,063	,025	6,473	1	,011	1,065	1,014	1,117
	CONTRACTILIDAD	-3,407	,939	13,150	1	,000	,033	,005	,209
	Constante	-21,203	5,757	13,565	1	,000	,000		
Paso 6 ^f	EDAD	,185	,050	13,702	1	,000	1,203	1,091	1,326
	TTS	,024	,007	12,650	1	,000	1,025	1,011	1,038
	VTD	,067	,024	8,070	1	,005	1,069	1,021	1,119
	CONTRACTILIDAD	-3,722	,938	15,759	1	,000	,024	,004	,152
	Constante	-22,577	5,712	15,621	1	,000	,000		
Paso 7 ^g	EDAD	,200	,054	13,635	1	,000	1,221	1,098	1,357
	TTS	,032	,009	13,670	1	,000	1,033	1,015	1,050
	VTD	,090	,028	10,117	1	,001	1,094	1,035	1,157
	IVT GP	-,266	,122	4,734	1	,030	,766	,603	,974
	CONTRACTILIDAD	-4,131	1,039	15,794	1	,000	,016	,002	,123
	Constante	-23,165	6,236	13,797	1	,000	,000		
Paso 8 ^h	EDAD	,221	,057	14,824	1	,000	1,247	1,115	1,395
	DIAFORESIS	1,731	,837	4,284	1	,038	5,648	1,096	29,105
	TTS	,036	,010	14,152	1	,000	1,037	1,018	1,057
	VTD	,105	,033	10,161	1	,001	1,110	1,041	1,184
	IVT GP	-,347	,158	4,797	1	,029	,707	,518	,964
	CONTRACTILIDAD	-4,393	1,213	13,107	1	,000	,012	,001	,133
	Constante	-26,264	6,847	14,714	1	,000	,000		
Paso 9 ⁱ	EDAD	,234	,062	14,298	1	,000	1,263	1,119	1,426
	DIAFORESIS	2,254	,947	5,672	1	,017	9,528	1,490	60,914
	TTS	,040	,010	15,250	1	,000	1,040	1,020	1,061
	OBSTRUCTIVAS	-,006	,003	4,093	1	,043	,994	,988	1,000
	VTD	,102	,033	9,349	1	,002	1,108	1,037	1,183
	IVT GP	-,418	,165	6,404	1	,011	,658	,476	,910
	CONTRACTILIDAD	-4,789	1,302	13,534	1	,000	,008	,001	,107
	Constante	-26,041	7,091	13,487	1	,000	,000		
Paso 10 ^j	EDAD	,279	,095	8,628	1	,003	1,322	1,097	1,593
	DIAFORESIS	3,222	1,450	4,940	1	,026	25,081	1,463	429,881
	TTS	,046	,014	10,829	1	,001	1,048	1,019	1,077
	OBSTRUCTIVAS	-,011	,005	5,388	1	,020	,989	,980	,998
	NT-PROBNP	,055	,026	4,559	1	,033	1,056	1,004	1,110
	VTD	,113	,040	8,100	1	,004	1,119	1,036	1,210
	IVT GP	-,737	,313	5,532	1	,019	,479	,259	,884
	CONTRACTILIDAD	-6,419	2,441	6,914	1	,009	,002	,000	,195
	Constante	-27,630	8,566	10,404	1	,001	,000		
Paso 11 ^k	EDAD	,353	,120	8,615	1	,003	1,423	1,124	1,801
	DIAFORESIS	4,329	1,937	4,997	1	,025	75,890	1,705	3378,553
	TTS	,060	,019	9,522	1	,002	1,062	1,022	1,103
	OBSTRUCTIVAS	-,012	,005	5,461	1	,019	,988	,978	,998
	CENTRALES	-,078	,037	4,354	1	,037	,925	,860	,995
	NT-PROBNP	,067	,027	6,288	1	,012	1,070	1,015	1,128
	VTD	,144	,049	8,539	1	,003	1,155	1,048	1,271
	IVT GP	-,963	,394	5,977	1	,014	,382	,177	,826
	CONTRACTILIDAD	-6,881	2,709	6,450	1	,011	,001	,000	,208
	Constante	-34,846	11,048	9,949	1	,002	,000		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: ALT. CONTRACTILIDAD.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: NT-PROBNP.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: TTS.

d. Variable(s) introducida(s) en el paso 4: EDAD.

e. Variable(s) introducida(s) en el paso 5: VTD.

f. Variable(s) introducida(s) en el paso 7: IVT GP.

g. Variable(s) introducida(s) en el paso 8: DIAFORESIS NOCTURNA.

h. Variable(s) introducida(s) en el paso 9: OBSTRUCTIVAS.

i. Variable(s) introducida(s) en el paso 10: NT-PROBNP.

j. Variable(s) introducida(s) en el paso 11: APNEAS CENTRALES.

Tabla 85. Variables en la ecuación o función logística

Así pues, el mayor número de apneas obstructivas y centrales, el aumento de la integral de la velocidad de salida del flujo en la arteria pulmonar (IVT GP) de la ecocardiografía doppler y la presencia de alteraciones en la contractilidad miocárdica detectadas en el SPECT-esfuerzo son las variables que, en la muestra total, realmente disminuyen la oportunidad del evento (ESD) ya que además de un p significativa, tienen OR y unos intervalos de confianza del 95% inferiores a 1 para el $\exp(\beta)$ y no contienen el valor $OR=1$.

Por tanto, la oportunidad de que ocurra el suceso ESD se asociaría a presentar menor número de apneas obstructivas y centrales, menor IVT GP y ausencia de alteraciones en la contractilidad miocárdica y, sobre todo, si confluyen conjuntamente con las anteriormente citadas, las otras variables de la ecuación: mayor edad, mayores niveles de NT-proBNP, mayor volumen telediastólico (VTD) en la ecocardiografía, la presencia de diaforesis nocturna y mayor tiempo total de sueño (TTS). La variable con mayor peso en la ecuación, mayor $\exp(\beta)$, sería presentar diaforesis nocturna (76 veces más riesgo de tener ESD) seguida de la tener más edad (1,4 veces más riesgo de tener ESD).

4.3.2. SEGUNDO MODELO DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE: muestra de 32 individuos con SAHS grave y variable dependiente excesiva somnolencia diurna.

Para determinar el modelo que mejor explica la presencia de somnolencia entre los pacientes con SAHS grave que recibirán tratamiento con CPAP, introdujimos mismas variables que en el modelo anterior, es decir, edad, IMC, tabaquismo, alcohol, TAS, TAD, sueño no reparador, sueño agitado, diaforesis nocturna, nicturia, TTS, latencia de sueño, eficiencia de sueño, porcentaje de fases de sueño REM, N1, N2 y N3, SpO_2 basal y media nocturna, CT90, índice de desaturaciones/hora, índice de apnea/hipopnea (IAH), número de apneas centrales, mixtas, obstructivas e hipopneas, índice de arousals y de arousals/despertares, y niveles séricos de NT-proBNP. También se introdujeron las variables ecocardiográficas en modo M y Doppler como FA, DdVI, DsVI, grosor TIV, VTS, VTD, TRIV, FE teichol y 2D, DdVD, onda E, onda A, relación E/A,

TdeceE, TEI A, TEI B, Tei y PAP media, así como las variables del gasto sistémico y pulmonar (IVT GS, diámetro GS, gasto cardiaco GS, relación QP/QS, IVT GP, diámetro GP y gasto cardiaco GP) y las variables del SPECT-esfuerzo (alteraciones en la contractilidad, el engrosamiento sistólico y la perfusión miocárdica, además de la presencia de isquemia silente).

En esta muestra, 18 pacientes (56,25%) presentaban ESD y 14 no (43,75%).

En la tabla 86 se presenta la introducción de la variable constante en el modelo, con su coeficiente estimado (B), su error estándar (E.T.) y su significación estadística con la prueba de Wald, así como la estimación de la OR (Exp(B)), dejando fuera las variables antes citadas que, según la significación estadística asociada al índice de Wald, el proceso automático por pasos continuará incorporándolas a la ecuación posteriormente.

Variables en la ecuación						
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	,251	,356	,497	1	,481	1,286

Tabla 86. Primer bloque de regresión logística con la variable constante

En la tabla 87 con la prueba omnibus sobre los coeficientes del modelo, se muestra una prueba Chi Cuadrado que evalúa la hipótesis nula de que los coeficientes (β) de todas las variables (excepto la constante) incluidos en el modelo sean cero.

La significación estadística nos indica que, con la nueva variable introducida, el modelo mejora o no el ajuste, de forma significativa, con respecto a lo que teníamos.

Pruebas omnibus				
		Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	4,890	1	,027
	Bloque	4,890	1	,027
	Modelo	4,890	1	,027
Paso 2	Paso	5,651	1	,017
	Bloque	10,541	2	,005
	Modelo	10,541	2	,005
Paso 3	Paso	5,016	1	,025
	Bloque	15,557	3	,001
	Modelo	15,557	3	,001

Tabla 87. Prueba Omnibus sobre los coeficientes del modelo

Seguidamente, en el resumen del modelo (tabla 88), se aportan tres medidas complementarias a la anterior, para evaluar de forma global su validez: la primera es el valor del -2 log de la verosimilitud (-2LL) y las otras dos son Coeficientes de Determinación (R^2), que expresan la proporción (en tanto por uno) de la variación explicada por el modelo. Un modelo perfecto tendría un valor de -2LL muy pequeño (idealmente cero) y un R^2 cercano a uno (idealmente uno).

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	38,970 ^a	,142	,190
2	33,319 ^a	,281	,376
3	28,303 ^b	,385	,516

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 5 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

b. La estimación ha finalizado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

Tabla 88. Coeficientes de determinación

El proceso ha necesitado 3 pasos, y en cada uno se muestran las iteraciones necesarias para estimar correctamente el término constante, es decir, cuando la variación de -2LL entre un bucle y otro ha cambiado en menos del criterio fijado por el programa (0,001). En nuestro caso la R cuadrado de Cox y Snell tiene un valor importante (0,385) que indica que el 38% de la variación de la variable dependiente (ESD) es explicada por la variable incluida en 3º paso del modelo (IVT GP). En el caso de la R cuadrado de Nagelkerke sería el 51%.

Por último, en la tabla 89, el programa nos ofrece las variables que dejará en la ecuación, sus coeficientes de regresión con sus correspondientes errores estándar, el valor del estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula ($P_i=0$), la significación estadística asociada, y el valor de la OR ($\exp(B)$) con sus intervalos de confianza.

Con estos datos podemos construir la ecuación de regresión logística.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a TEI B	,030	,015	3,770	1	,052	1,030	1,000	1,061
Constante	-8,231	4,341	3,595	1	,058	,000		
Paso 2 ^b TTS	,013	,006	4,524	1	,033	1,013	1,001	1,026
TEI B	,036	,018	4,242	1	,039	1,037	1,002	1,074
Constante	-15,089	6,128	6,063	1	,014	,000		
Paso 3 ^c TTS	,020	,008	5,906	1	,015	1,020	1,004	1,036
TEI B	,046	,020	5,320	1	,021	1,047	1,007	1,089
IVT GP	-,406	,201	4,054	1	,044	,667	,449	,989
Constante	-13,171	6,464	4,151	1	,042	,000		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TEI B.
b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: TTS.
c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: IVT GP.

Tabla 89. Variables en la ecuación o función logística

El modelo se colapsó en el 3º paso, y el tiempo de eyección aórtico en el tracto de salida del VI (TEI B) junto con el tiempo total de sueño (TTS) y la integral de la velocidad de salida del flujo en la arteria pulmonar (IVT GP) en la ecocardiografía doppler son las variables que dejará en la ecuación, sus coeficientes de regresión con sus correspondientes errores estándar, el valor del estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula ($\beta=0$), la significación estadística asociada, y el valor de la OR (exp(B)) con sus intervalos de confianza.

Así, la presencia de somnolencia entre los pacientes con SAHS grave e indicación de tratamiento se explica, sobre todo, en los pacientes que presenten una disminución de la integral de la velocidad de salida del flujo en la arteria pulmonar (IVT GP) en la ecocardiografía doppler (ya que en los que aumenta la IVT GP, la OR y el IC95% 0,449-0,889, son <1 , menor oportunidad de ESD) y, además, mayor TEI B así como mayor tiempo total de sueño. El TEI B (es la variable que tiene mayor peso en el modelo (mayor OR o exponencial β).

4.3.3. TERCER MODELO DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE: muestra de 32 individuos con SAHS grave y variable dependiente disminución o no modificación de los niveles séricos de NT-proBNP tras 6 meses de tratamiento con CPAP.

Tras 6 meses de tratamiento el NT-proBNP disminuyó o no se modificó (no perjuicio) en 15 pacientes y aumentó en 17. Para determinar el modelo que mejor

explica el beneficio del tratamiento con CPAP aplicado a los pacientes con SAHS grave, valorado en función de la variación de los niveles séricos del marcador de disfunción cardíaca NT-proBNP, introdujimos mismas variables que en los modelos anteriores, además de la presión de CPAP aplicada en cm de H₂O y la media de horas/noche de tratamiento.

En la tabla 90 se presentan los parámetros de la ecuación de regresión logística de la constante.

Variables en la ecuación						
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	,125	,354	,125	1	,724	1,133

Tabla 90. Primer bloque de regresión logística con la variable constante

En la tabla 91 con la prueba omnibus sobre los coeficientes del modelo, se muestra una prueba Chi Cuadrado que evalúa la hipótesis nula de que los coeficientes (β) de todas las variables (excepto la constante) incluidos en el modelo sean cero. La significación estadística nos indica que, con la nueva variable introducida, el modelo mejora o no el ajuste, de forma significativa, con respecto a lo que teníamos.

Pruebas omnibus				
		Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	6,214	1	,013
	Bloque	6,214	1	,013
	Modelo	6,214	1	,013
Paso 2	Paso	5,738	1	,017
	Bloque	11,952	2	,003
	Modelo	11,952	2	,003

Tabla 91. Prueba de Omnibus sobre los coeficientes del modelo

Seguidamente, en el resumen del modelo (tabla 92), se aportan las tres medidas complementarias a la anterior, para evaluar de forma global su validez.

Resumen del modelo			
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	38,022 ^a	,177	,236
2	31,491 ^b	,329	,439

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de ,001.

b. La estimación ha finalizado en el número de iteración 20 porque se han alcanzado las iteraciones máximas. No se puede encontrar una solución definitiva.

Tabla 92. Coeficientes de determinación

El proceso ha necesitado 2 pasos, y en cada uno se muestran las iteraciones necesarias, para estimar correctamente el término constante, es decir, cuando la variación de -2LL entre un bucle y otro ha cambiado en menos del criterio fijado por el programa (0,001).

Por último, en la tabla 93, el programa nos ofrece las variables que dejará en la ecuación, sus coeficientes de regresión con sus correspondientes errores estándar (E.T.), el valor del estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula ($P_i=0$), la significación estadística asociada, y el valor de la OR ($\exp(B)$) con sus intervalos de confianza.

Con estos datos podemos construir la ecuación de regresión logística.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a HIPERSOMDIURNA	1,872	,792	5,589	1	,018	6,500	1,377	30,682
Constante	-,916	,592	2,399	1	,121	,400		
Paso 2 ^b HIPERSOMDIURNA	2,484	,972	6,535	1	,011	11,992	1,785	80,555
ALT. PERF. MIOCARD.	-2,013	1,054	3,646	1	,056	,134	,017	1,055
Constante	-,700	,611	1,311	1	,252	,497		
a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HIPERSOMDIURNA.								
b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: ALTERACIONES DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA.								

Tabla 93. Variables en la ecuación o función logística

El modelo se colapsó en el 2º paso, y la presencia de excesiva somnolencia diurna (ESD) junto con la presencia de alteraciones en la perfusión miocárdica en el SPECT-esfuerzo, son las variables que dejará en la ecuación, sus coeficientes de regresión con sus correspondientes errores estándar, el valor del estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula ($\beta=0$), la significación estadística asociada, y el valor de la OR ($\exp(B)$) con sus intervalos de confianza.

Así, el beneficio de la CPAP en los pacientes con SAHS grave se explica, únicamente en los pacientes que presenten somnolencia diurna (una oportunidad de riesgo 12 veces mayor que los individuos sin ESD).

La variable alteración en la perfusión miocárdica presenta una $p= 0,056$, no significativa, y, con una confianza del 95%, la OR de este factor para el modelo propuesto está comprendido en el intervalo [0,017-1,055], por lo que el valor 1 forma parte del mismo. De esta forma no podemos rechazar que la asociación de

esta variable con la disminución de los niveles del NT-proBNP no sea tal, es decir, parece una asociación infundada.

4.4. DISEÑO ANTES-DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON CPAP.

Nos permite estudiar la relación entre variables cuantitativas en el mismo individuo con SAHS grave, antes y después de aplicar el tratamiento con CPAP durante 6 meses.

A fin de reducir los sesgos se comprobó la ausencia de diferencia significativa en el índice de masa corporal (IMC) de los individuos antes y después del tratamiento, ya que los niveles de NT-proBNP sérico se relacionan con esta variable. En esta fase del estudio, la muestra estaba formada por 32 individuos con SAHS grave, es decir, con IAHS $\geq 30/h$, con o sin somnolencia.

4.4.1. Descripción de las variables del tratamiento.

La media de presión aplicada fue 8 cm de H₂O y la mediana y moda fueron 7 cm de H₂O, con una media de tiempo de tratamiento por noche entre 5 y 6 horas. Hubo 1 valor mínimo de media de horas/día de 3,29 horas, es decir, ligeramente inferior a la media eficaz recomendada de 3,5 horas/día (Tabla 94).

TRATAMIENTO		cm H ₂ O CPAP	Total horas CPAP	Media horas/noche CPAP
N		29	29	29
Media		7,81	1115,22	5,85
Mediana		7	1035,25	5,92
Moda		7	423,0(a)	6,60
Desviación típica		1,53	810,25	1,46
Mínimo		6	423,0	3,29
Máximo		12	2969,7	9,90
Percentiles	25	7,00	936,25	5,14
	75	9,00	1260,25	6,84

a Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 94. Descripción de las variables del tratamiento con CPAP

4.4.2. La variable IMC antes-después.

No existieron diferencias significativas ($p=0,84$) entre las medias del IMC antes ($32,22\pm 4,4$) y después del tratamiento ($32,18\pm 4,3$), como figura en la tabla 95.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	IMC - IMC P	,04625	1,28604	,22734	-,41742	,50992	,203	31	,840

Tabla 95. Significación diferencia de medias IMC antes-después

4.4.3. La variable NT-proBNP en somnolientos antes-después.

Esta muestra la formaban 18 individuos. Aplicando la t de Student para muestras relacionadas, se apreció descenso significativo entre las medias del NT-proBNP antes ($65,29\pm 62,5$) y después del tratamiento ($41,45\pm 44,3$), con una $p= 0,048$, como figura en la tablas 96 y 97.

Estadísticos de muestras relacionadas				
	Media	N	Desviación típica	Error típ. de la media
NT-proBNP	65,2933	18	62,50113	14,73166
NT-proBNP P	41,453	18	44,3091	10,4438

Tabla 96. Medias NT-proBNP en somnolientos antes-después

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típica	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
BNP - BNP P		23,84056	47,49877	11,19557	,21997	47,46114	2,129	17	,048

Tabla 97. Significación diferencia de medias NT-proBNP en somnolientos antes-después

4.4.4. La variable NT-proBNP en no somnolientos antes-después.

Esta muestra la formaban 14 individuos. Aplicando la t de Student para muestras relacionadas, no se apreció diferencia significativa entre las medias del NT-proBNP antes ($28,38\pm 32,4$) y después del tratamiento ($45,65\pm 59,8$), con una $p= 0,197$, si

bien se observó un aumento de las cifras de NT-proBNP, como figura en la tablas 98 y 99.

Estadísticos de muestras relacionadas				
	Media	N	Desviación típica	Error típ. de la media
NT-proBNP	29,3871	14	32,42944	8,66713
NT-proBNP P	45,651	14	59,8205	15,9877

Tabla 98. Medias NT-proBNP en no somnolientos antes-después

Prueba de muestras relacionadas								
	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típica	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
BNP - BNP P	-16,26357	44,73550	11,95606	- 42,09308	9,56594	-1,360	13	,197

Tabla 99. Significación diferencia de medias NT-proBNP en no somnolientos antes-después

5. DISCUSIÓN

El estudio mediante técnicas no invasivas, como la ecocardiografía modo M y Doppler, nos ha permitido detectar alteraciones en los parámetros ecocardiográficos, tanto morfológicos como funcionales y determinar su utilidad como indicadores de la gravedad de la repercusión cardiaca, así como su relación con el NT-proBNP y la presencia de somnolencia, en una población de sujetos con sobrepeso u obesos, analizando 2 grupos, uno diagnosticado de SAHS, que aún no había sido tratado, y otro sin SAHS.

Los dos grupos eran bastante homogéneos en cuanto a la edad, hábitos tóxicos y presencia de excesiva somnolencia diurna (ESD), pero la cohorte expuesta (con SAHS) presentaba significativamente mayor IMC, factor de riesgo cardiovascular y que influye en los niveles plasmáticos de NT-proBNP. Hubiera sido deseable disponer de una cohorte no expuesta ajustada por IMC pero, dadas las características poblacionales que se precisarían (IMC en torno a 30 Kg/m² y ausencia de comorbilidad), es difícil de obtener una muestra sin un número de apneas por hora considerado patológico.

Características y hallazgos en la cohorte control (individuos sin SAHS)

De los 30 individuos que formaban la cohorte control, sin diagnóstico de SAHS, 17 no tenían ESD y 13 sí. Ambos subgrupos no diferían significativamente en cuanto a la tensión arterial, si bien, la muestra de **sujetos sin SAHS con somnolencia** presentaban algunas diferencias significativas: fumaban más, roncaban más, referían sueño no reparador y agitado y diaforesis nocturna, pero eran menos obesos y con mayor edad. Además dormían menos tiempo, con más sueño profundo, menor saturación media de oxígeno nocturna y mayor CT90 e índice de desaturaciones por hora de sueño.

Según los datos ecocardiográficos, en este grupo de somnolientos, la función sistólica estaba conservada, pero discretamente peor que en el grupo sin ESD, pues la fracción de acortamiento y la fracción de eyección fueron ligeramente menores y el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo mayor. Sin embargo, los parámetros de función diastólica en los somnolientos eran compatibles con una alteración de la relajación del ventrículo izquierdo (E/A <1 y prolongación del TRIV

y del TdeceI), tenían un índice de rendimiento miocárdico (Tei) normal y un mayor tiempo de eyección aórtico, además de una presión media en la arteria pulmonar aumentada, aunque significativamente menor que en el subgrupo que no tenía somnolencia.

En cuanto al marcador serológico de estrés miocárdico, el NT-proBNP estaba más elevado en estos individuos, con menos IMC, también de forma significativa, y es que Das y colaboradores,¹⁹⁰ ya demostraron que existe una asociación inversa entre el IMC y el NT-proBNP, postulando que una sustancia producida en la grasa blanca suprimiría tanto la síntesis como la liberación de péptidos natriuréticos por los cardiomiocitos.

Los péptidos natriuréticos cardiacos ANP y BNP fueron descritos como hormonas que disminuían la presión sanguínea, estimulando la diuresis y la natriuresis. Ambos péptidos ejercen la mayoría de sus actividades mediante la activación de la guanilato ciclasa, lo que induce un aumento intracelular del GMP cíclico. Más recientemente, tanto el ANP como el BNP han renovado su interés debido a su actividad cardioprotectora y a su crucial papel en el metabolismo de las grasas.¹⁹¹ Ambos péptidos muestran una alta actividad lipolítica y un efecto lipomovilizador en los adipocitos humanos.¹⁹² Además de las catecolaminas, los péptidos natriuréticos son unos de los más importantes factores de estimulación de la lipólisis, contrarrestando la acción de la insulina (lipogénesis). Inducen la lipólisis a través de una proteinquinasa GMPc dependiente (PKG) con una vía de activación independiente de la producción de AMPc y de la actividad de la PKA (proteinquinasa AMPc dependiente).¹⁹³

El tejido adiposo pardo metaboliza los lípidos para generar energía (aumentando la temperatura corporal), mientras que las células de la grasa blanca están involucradas principalmente en el almacenamiento lipídico. Los recientes descubrimientos de Bordicchia et al¹⁹⁴ sugieren que los péptidos natriuréticos vuelven "pardos" los adipocitos blancos para incrementar el consumo energético, convirtiendo al corazón en un regulador central de la biología del tejido adiposo, lo que explicaría esta asociación inversa entre el IMC y los niveles de NT-proBNP.

El exceso de somnolencia diurna en este subgrupo de la cohorte control pudiera deberse a las circunstancias descritas (tabaquismo, menor tiempo de sueño,

roncopatía, sueño agitado y no reparador) que determinan menos calidad e higiene de sueño, aunque es posible que la diaforesis nocturna y el sueño agitado y no reparador se deba a la presencia de un tipo de alteraciones miocárdicas subclínicas que condicionan mayores concentraciones séricas de neuropéptidos cardiacos con diferentes efectos sistémicos y a nivel del SNC, conocidos o no.

Por el contrario, **el subgrupo sin somnolencia de la cohorte sin SAHS**, formado por 17 individuos, presentaban significativamente mayor IMC y menores niveles de NT-proBNP, destacando en la en ecocardiografía hallazgos compatibles con un patrón de flujo transmitral “pseudonormal” que sugiere disfunción diastólica moderada, así como un aumento del Tei (peor rendimiento miocárdico) y, por tanto, disminución del tiempo de eyección aórtico (TEI B), además de una mayor presión media en arteria pulmonar, que coincide con otros resultados de estudios previos sobre población obesa.^{195,196}

En el SPECT-esfuerzo, se observó también la mayor presencia de alteraciones en la contractilidad miocárdica (afectación de la función sistólica) de forma significativa respecto a los somnolientos. Un estudio de Peterson y colaboradores¹⁹⁷ demostraron que la obesidad está asociada a alteraciones específicas en el sustrato metabólico, eficiencia (rendimiento) y estructura del miocardio, siendo estas alteraciones similares a las observadas en modelos experimentales de obesidad en animales, y que pueden ser las responsables de la disfunción contráctil tan frecuentemente encontrada en los individuos con sobrepeso, como ocurre en esta muestra.

En definitiva, esta cohorte control, en conjunto, de pacientes con obesidad aislada y sobrepeso presentaban disfunción sistólica subclínica, aunque tenían una mayor fracción de acortamiento ventricular, datos ya publicados previamente,^{198,199} y que podría explicarse sobre la base de que, en los individuos con menores grados de obesidad, hay un aumento compensatorio en la función sistólica, que todavía no ha alcanzado la etapa de deterioro cardíaco. La fracción de eyección es un índice fiable pero relativamente insensible a la función contráctil ventricular, por lo que su valor puede mantenerse dentro de límites normales, incluso cuando hay una modificación sustancial de compensación del estado contráctil.

Sin embargo, la evidencia ecocardiográfica más reciente indica que una función cardíaca deprimida puede observarse con frecuencia, incluso, en adultos con obesidad leve, particularmente en lo que se refiere a la función diastólica.²⁰⁰

Características y hallazgos en la cohorte expuesta (individuos con SAHS)

Respecto a la cohorte expuesta, individuos con diagnóstico de SAHS, formada por 48 individuos, 21 no tenían ESD y 27 sí. Ambos subgrupos no diferían significativamente en cuanto IMC, edad, tabaquismo y tensión arterial, si bien, la muestra con somnolencia presentaba algunas diferencias significativas. La eficiencia de sueño era mayor en este subgrupo, al contrario que los de la cohorte control, y no diferían en el resto de los parámetros polisomnográficos, incluido el IAH (índice de apnea-hipopnea) y el CT90.

En cuanto a los datos ecocardiográficos, todos los pacientes con SAHS, independientemente de la presencia de ESD, tenían la función sistólica conservada, con aumento de la fracción de acortamiento, y unos parámetros de función diastólica compatibles con un patrón de flujo transmitral “pseudonormal” que sugiere disfunción diastólica moderada, así como un aumento del Tei (peor rendimiento miocárdico). Estos hallazgos se explican por los efectos cardiovasculares del SAHS que parecen ser consecuencia del efecto mecánico de las apneas sobre las presiones intratorácicas que repercuten en la función cardíaca, y de la hipoxia intermitente, que ocasiona hiperestimulación simpática y disfunción celular endotelial.²⁰¹

En conclusión, en nuestros pacientes con SAHS, los parámetros de llenado de ambos ventrículos tienen un predominio auricular en ambos subgrupos, con y sin ESD, lo que traduce la afectación de la función diastólica que ya han descrito otros autores.²⁰²

En el **subgrupo de somnolientos con SAHS**, la única diferencia significativa respecto a los no somnolientos, fue la mayor presión media en la arteria pulmonar, al contrario que en la cohorte control, destacando también un mayor Tei, pero no significativo. Se ha sugerido que el aumento de la presión media en la arteria pulmonar asociada al SAHS es principalmente precapilar (por la hipoxemia y reoxigenación intermitente nocturna); sin embargo, dada la prevalencia en esta

población de obesidad, hipertensión y disfunción ventricular sistólica y, sobre todo, diastólica, es probable que factores postcapilares (aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo) desempeñen también un papel importante.^{203, 204}

En cuanto al marcador de disfunción miocárdica, el NT-proBNP estaba significativamente más elevado en estos individuos somnolientos, al igual que en los de la cohorte control con ESD, pero en este caso no había diferencias en cuanto al IMC, por lo que hipotetizamos que, en individuos con sobrepeso/obesidad, la excesiva somnolencia diurna se deba sólo al tipo o grado de afectación cardíaca y, consecuentemente, al nivel de NT-proBNP circulante, pues la media no difiere con la de los individuos sin SAHS con ESD ($p=0,628$), y que sería en estos casos, donde la aplicación de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), es capaz de revertir las alteraciones cardíacas, desapareciendo, por consiguiente, la ESD.

Papel del NT-proBNP

Así, en el análisis univariante realizado en toda la muestra (78 individuos), la diferencia de las medias del NT-proBNP (pg/ml) entre el grupo de individuos con SAHS y sin SAHS no resultó significativa, como ya observaron otros autores,²⁰⁵ pero sí lo fue respecto a la gravedad del mismo según el IAH y la desaturación de oxígeno, lo que contradice el reciente trabajo de Hübner et al²⁰⁶ que incide en que los valores de NT-proBNP no se asocian con la gravedad del SAHS medida por el IAH. Esta afirmación no invalida nuestros resultados ya que encontraron como factores independientes de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, diversas alteraciones ecocardiográficas que acompañan al SAHS.

Sin embargo, sí hubo diferencias en el marcador serológico respecto a la presencia de excesiva somnolencia diurna. Además las cifras de NT-proBNP presentaron correlaciones significativas y relevantes con las escalas de medición de la somnolencia, con la saturación media de oxígeno nocturno y el porcentaje de tiempo de sueño en insuficiencia respiratoria (CT90), con el número de apneas centrales, con el índice de apnea/hipopnea (IAH), y con el tiempo de eyección aórtico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TEI B), el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo y con el índice de rendimiento miocárdico. Por tanto, estas correlaciones del marcador de estrés miocárdico confirman su relación

con las alteraciones cardiacas estructurales subclínicas del SAHS y su gravedad, y los posibles mecanismos implicados, como ya han observado otros autores,²⁰⁷ así como su asociación con la somnolencia. Por tanto, la determinación de este marcador serológico en pacientes obesos o con sobrepeso y clínica de SAHS ayudaría al diagnóstico precoz de cardiopatía subclínica susceptible de empeorar en el tiempo con los episodios apneicos e hipóxicos y podría ser una herramienta útil en el seguimiento de estos pacientes o en la valoración de la eficacia del tratamiento.

La somnolencia y las alteraciones cardiacas

En cuanto a la asociación del NT-proBNP con la somnolencia, se pone de manifiesto en el análisis multivariante (Tabla 85) ya que, cuando estudiamos el efecto que las múltiples variables introducidas en el modelo pudieran tener sobre la condición de presentar excesiva somnolencia en los 78 individuos de la muestra, observamos que presentar diaforesis nocturna, mayor edad (> 50 años), menor número de apneas centrales, aumento del volumen telediastólico (VTD VI) y disminución de la integral de la velocidad de salida del flujo en la arteria pulmonar (IVT GP), ausencia de alteraciones en la contractilidad cardiaca y mayores cifras de NT-proBNP, se asocia a mayor oportunidad del suceso ESD.

En cambio, en el análisis multivariante realizado con los 32 individuos con SAHS grave (Tabla 89), la presencia de somnolencia se asoció sólo a la disminución de la integral de la velocidad de salida del flujo en la arteria pulmonar (IVT GP) y, sobre todo, al aumento del tiempo de eyección aórtico (TEI B) detectados en la ecocardiografía doppler.

Por tanto, en ambos modelos de regresión logística la presencia de ESD parece estar en relación con un grado concreto de alteraciones cardiacas funcionales y morfológicas por adaptación al estrés crónico (alteración de la relajación y disfunción diastólica), cambios posiblemente reversibles con tratamiento, que reflejan un ventrículo todavía sin compromiso en el llenado ventricular, ya que conserva un largo período eyectivo (TEI B) y un rendimiento miocárdico adecuado (Tei normal).²⁰⁸ El aumento del VTD VI se atribuye tanto a la mayor presión media de la arteria pulmonar (P med AP) en estos pacientes obesos o con sobrepeso,

como al aumento de retorno venoso junto con el movimiento septal hacia la izquierda durante las apneas en el SAHS.²⁰⁹

Un ventrículo patológico se caracteriza por un acortamiento progresivo de los tiempos de eyección aórtico y pulmonar y un incremento del índice Tei a medida que evoluciona la enfermedad.^{210,211} Además, a mayor número de apneas centrales mayor grado de disfunción cardíaca.²¹² La peor función cardíaca suele presentarse en individuos sin ESD, lo que apoya las conclusiones del estudio de Parra et al,¹⁷¹ en el que los pacientes con SAHS que no presentaban somnolencia tenían un aumento de la mortalidad. Choi et al,¹⁵⁹ señalaron que la somnolencia podría ser un método para identificar, dentro del grupo de pacientes con SAHS, a los que presentan mayor riesgo de desarrollar alteraciones de la función cardíaca.

En cuanto a la asociación significativa de la ESD con la presencia de diaforesis nocturna en nuestra muestra, se sabe que el aumento de la somnolencia diurna se correlaciona con la actividad del sistema nervioso autónomo, y de forma indirecta con el grado de actividad simpática diurna. El caso es que la somnolencia se relaciona con una disminución del tono simpático, pero es el aumento de éste lo que se asocia con la morbilidad cardiovascular. Sin embargo, la hiperactivación simpática nocturna parece ser el sustrato fisiopatológico de la sudoración nocturna que acontece en el SAHS, aunque puede deberse a desequilibrios neurohormonales por la fragmentación del sueño que afectarían al eje hipotálamo-hipofisario en el control de la temperatura corporal.

En nuestra muestra, la presencia de ESD se asoció a niveles de NT-proBNP significativamente más elevados en respuesta al estrés miocárdico, que ejercen además de una función lusitrópica, un aumento compensador del tono vagal (parasimpático) que sería el principal responsable de la hipersomnolencia, como ya observaron Pressman et al.¹⁵⁶

Efectos del tratamiento con CPAP

Como ya hemos comentado, el SAHS puede asociarse a diversos grados de disfunción cardíaca independientemente de otros factores. La aplicación de CPAP puede evitar la progresión de estas alteraciones, incluso revertirlas, al menos en

estadios iniciales, antes del desarrollo de cambios estructurales más graves y estables.¹³⁷

Para ello, tras comprobar que no hubo cambios significativos en cuanto al IMC durante los 6 meses de tratamiento con CPAP, puesto que es un factor que influye directamente en los valores plasmáticos del neuropéptido, diseñamos un modelo de regresión logística (Tabla 93) para establecer qué variables independientes se asociaban a la disminución de los niveles de NT-proBNP, que tradujera una mejoría de las alteraciones cardíacas, siendo la hipersomnolencia diurna la única variable que se asoció significativamente.

Por tanto, en pacientes obesos o con sobrepeso y con diagnóstico de SAHS grave, la combinación de la capacidad residual funcional pulmonar (CRF) disminuida, el aumento de la postcarga, la hipertensión generada, el desplazamiento del septum ventricular y la hipoxemia que se crea, da lugar a alteraciones cardíacas asintomáticas que guardan una correlación positiva con los valores plasmáticos de NT-proBNP y parecen revertir con la presión positiva continua de la vía aérea, en la mayoría de los casos, si estos individuos presentan ESD, que traduce un grado de afectación cardíaca posiblemente más leve.

Así, la diferencia de medias del NT-proBNP en los 18 individuos con ESD tratados durante 6 meses con CPAP fue significativa, descendiendo los valores. En cambio, en los 14 pacientes que no presentaban ESD, los valores del NT-proBNP aumentaron, aunque la diferencia de medias no fue significativa.

Es posible que los individuos con SAHS y obesidad que no acusen hipersomnolencia diurna, tengan una capacidad residual funcional pulmonar más disminuida y, al aplicar la CPAP, se provoquen fenómenos de compresión directa del corazón debido al exceso de insuflación pulmonar y haya importantes cambios de volumen que provocaría un marcado incremento de las resistencias pulmonares, aumentando la postcarga del ventrículo derecho, lo que puede dar lugar a un aumento de las presiones transmural de llenado del ventrículo izquierdo, promoviendo la liberación del neuropéptido.

La relajación ventricular es un proceso activo que consume energía y sobre el que influyen factores tales como cargas internas (fibras cardíacas), cargas externas

(estrés de pared, impedancia aórtica) y la inactivación de la contracción miocárdica, donde se produce el desacoplamiento de los puentes de actina y miosina (generalmente con cierto grado de desuniformidad), actuando además procesos metabólicos, nerviosos y humorales. Sabemos que las cargas influyen sobre la relajación,²¹³ aunque la precarga tendría poca influencia negativa. El aumento de la postcarga, cuando es leve, es compensado por el ventrículo, pero cuando el incremento es importante se induce un marcado retardo de la relajación, teniendo mayor efecto aquellas cargas ejercidas tardíamente en la sístole.²¹⁴ Cuando la función cardiaca está más afectada (mayor disfunción diastólica), un aumento aún pequeño de postcarga enlentece marcadamente la caída de presión del ventrículo izquierdo (relajación).

En resumen, el principal hallazgo de este estudio es que las anomalías en la función diastólica ventricular, que son muy comunes en los individuos con SAHS grave, se relacionan con la somnolencia diurna según la gravedad de las mismas, y que éstas pueden ser reversibles con el tratamiento con CPAP, al menos en parte, si la ESD está presente, como ya han descrito otros autores tras evaluación ecocardiográfica, aunque sin tener en cuenta la somnolencia.

Por tanto, ¿Deben tratarse los pacientes sin somnolencia con IAH elevados?.

De la literatura referida en este trabajo se desprende que un exceso de apneas o hipopneas obstructivas durante el sueño constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente de la somnolencia o sin necesidad de que ésta se manifieste e, incluso, se reconoce el efecto protector del tratamiento con CPAP nasal, como ponen de manifiesto clásicos estudios,^{146,147} con la limitación de no ser aleatorizados. Por el contrario, son pocos los estudios publicados con resultados negativos al respecto.^{4,5} Otros autores²¹⁵ no encontraron diferencias en la prevalencia de comorbilidad cardiovascular presente en los sujetos que tenían somnolencia en relación con los que no la presentaron; pero se trataba de un estudio retrospectivo.

En el ensayo sueco RICCADSA que terminó a finales de 2012 y que ya ha comenzado a comunicar resultados,²¹⁶ se ha llevado a cabo un estudio de 3 años de seguimiento muy necesario para determinar si la arteriopatía coronaria en los pacientes somnolientos y no somnolientos con SAHS se beneficiaría del

tratamiento con CPAP. Parece ser que entre los pacientes con SAHS somnolientos y no somnolientos, no hubo ninguna diferencia en la prevalencia de trastornos concomitantes (ACV, infarto, necesidad de revascularización, muerte) a no ser por la obesidad. La obesidad fue más prevalente en los pacientes con SAHS y ESD que en los SAHS no somnolientos (43,3% frente a 17,9%; $p = 0,002$) y la CPAP podría disminuir la aparición de eventos coronarios, pero no revierte la enfermedad aunque podría retrasar su progresión.

Es posible que tal vez sea demasiado tarde para actuar con la CPAP cuando ya se han establecido las lesiones vasculares o las anomalías estructurales del ventrículo (remodelado, alteraciones estructurales del colágeno, hipertrofia muscular) que inducen la morbimortalidad cardiovascular. Además, el SAHS sería un factor de riesgo más, asociado a los ya conocidos y, sobre todo, a la obesidad, que actúa como importante factor confusor y que, a pesar del esfuerzo por controlarla, resulta a menudo difícil establecer la ponderación correspondiente a cada factor, sin olvidar el papel que los neuropéptidos segregados por los cardiomiocitos ejercen en el metabolismo de las grasas induciendo lipólisis.

Limitaciones del estudio

Una limitación de este estudio es no haber realizado ecocardiografía a los pacientes tras el tratamiento con CPAP que documentara la reversión de las alteraciones cardíacas junto con la disminución de las cifras de NT-proBNP, pero dada la complejidad y marcado número de pruebas realizadas, nos basamos en otros estudios anteriores que ya ponían de manifiesto esta asociación.

Además este estudio no nos permite determinar en los pacientes no somnolientos, si una terapia durante más tiempo con CPAP terminaría mejorando o revirtiendo la disfunción diastólica (\downarrow tono simpático, de la tensión arterial y de la postcarga), aunque no se modificara la estructura ventricular alterada, a pesar de no disminuir inicialmente el NT-proBNP e incluso aumentarlo, o si este aumento fuese inicialmente beneficioso. Este planteamiento surge de estudios recientes²¹⁷ que muestran que el tratamiento con CPAP disminuye las cifras de presión arterial en pacientes con SAHS paucisintomáticos e hipertensión, aunque para conseguir este efecto fueron necesarios tratamientos más prolongados y con elevadas tasas de cumplimiento. Estos resultados apuntarían a un incremento del riesgo

cardiovascular producido por el SAHS, incluso en los pacientes con menos síntomas.

Otra limitación sería la posible significación clínica de las anomalías diastólicas en los pacientes sin ESD evaluadas por parámetros ecocardiográficos convencionales.

- Hay que tener en cuenta que la somnolencia es un síntoma bastante inespecífico y su medida objetiva resulta difícil, resultando en nuestro contexto a menudo discordante la clínica referida con la puntuación de la escala Epworth, sobre todo entre los pacientes que presentan somnolencia moderada, siendo éste el motivo de los resultados contradictorios en la literatura y que nosotros hemos evitado, pero queda claro que los somnolientos mejoran con CPAP nasal.

En este punto, la presencia o la ausencia de somnolencia se ha postulado como un marcador de riesgo cardiovascular, planteando una vía patogénica común que asociara la presencia de sintomatología (ESD) y el riesgo cardiovascular.² Esta vía común estaría basada en la relación existente entre los procesos causantes de la hipersomnolencia diurna y los causantes de la inflamación/estrés oxidativo que producen riesgo cardiovascular. Entre esos procesos se ha implicado fundamentalmente la susceptibilidad individual a los efectos del arousal o las desaturaciones asociados a los eventos apneicos. La respuesta a estas alteraciones vendría mediada por diversas sustancias (probablemente, neuropéptidos y citocinas) implicadas en ambas vías (somnolencia/riesgo cardiovascular).

Es probable que el riesgo cardiovascular no sea el mismo en todos los pacientes con SAHS y además no somos capaces de predecir en qué pacientes se desarrollará la disfunción diastólica, una vez iniciadas las alteraciones de la relajación ventricular, ni el tiempo necesario para afectar al llenado ventricular desde que comienzan los eventos respiratorios obstructivos. Es posible que la duración y gravedad del SAHS, junto con factores individuales de predisposición genética determinen este hecho y que la presencia o no de somnolencia junto a las variaciones de biomarcadores cardiovasculares séricos nos ayude a identificar la existencia y/o gravedad de las alteraciones cardíacas en pacientes obesos o con sobrepeso.

6. CONCLUSIONES

1- Los individuos varones con sobrepeso u obesidad (cohorte control) que acusan excesiva somnolencia diurna, presentan niveles séricos del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) significativamente superiores respecto a los no somnolientos, asociándose esta elevación a la presencia de alteraciones cardiacas funcionales más leves por ecocardiografía, en concreto, a un patrón de flujo transmitral compatible con relajación inadecuada del ventrículo izquierdo. La ausencia de somnolencia se asocia a disfunción diastólica moderada y a alteraciones de la contractilidad miocárdica.

2- Los varones con sobrepeso u obesidad que padecen SAHS presentan alteraciones cardiacas funcionales más graves que los de la cohorte control, que se corresponden con un patrón de flujo transmitral “pseudonormal” o disfunción diastólica moderada, por lo que el SAHS constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo o deterioro de la función del ventrículo izquierdo en estos pacientes.

3- Los pacientes con SAHS que refieren excesiva somnolencia diurna, también presentan niveles séricos NT-proBNP significativamente superiores respecto a los no somnolientos, asociándose a presiones pulmonares significativamente superiores y a peor rendimiento miocárdico respecto a los individuos sin somnolencia, al contrario que en los individuos sin SAHS (cohorte control).

4- En el SAHS grave, es decir con IAH $\geq 30/h$, la presencia de excesiva somnolencia diurna determina la disminución significativa de las cifras de NT-proBNP y, por consiguiente, la posible reversión de las alteraciones cardiacas funcionales, tras la aplicación de presión positiva sobre la vía aérea (CPAP) durante al menos 6 meses, no así en ausencia de somnolencia.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez 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 Crit Care Med.* 2001; 164:608-13.
- ² Hernández García C. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño sin somnolencia. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45:240-4.
- ³ Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Longitudinal Study in the General Population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 1299-1304.
- ⁴ Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:1015–23.
- ⁵ Robinson GV, Smith DM, Langford BA, et al. CPAP does not reduce blood pressure in non-sleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J.* 2006; 27:1229–35.
- ⁶ Borbely, A. *Secrets of Sleep.* New York. Basic Books ed. 1984.
- ⁷ Ishimori K. True causes of sleep: a hypnogenic substance as evidenced in the brain of sleep-deprived animals. *Tokyo Igakkai Zasshi* 1909; 23:429-457.
- ⁸ Legendre R., Pieron H. Recherches sur le besoin de sommeil consecutif a une veille prolongée. *Z Allg Physiol.* 1913;14:235-262.
- ⁹ Kryger MH. Sleep apnea. From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* 1983;143(12):2301-3.
- ¹⁰ Kryger MH. Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1985 Dec; 6(4):555-62.
- ¹¹ Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev.* 2008 Feb;12(1):5-17.
- ¹² Rodman T, Close HP. The primary hypoventilation syndrome. *Am J Med.* 1959 May;26(5):808–817
- ¹³ Lawrence LT. Idiopathic hypoventilation, polycythemia, and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis.* 1959 Oct;80:575–581.
- ¹⁴ Haas, LF. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003. 74(1):9.
- ¹⁵ Kirsch , D There and Back Again. A Current History of Sleep. *Chest.* 2011; 139(4): 939 – 946

-
- ¹⁶ Holland V., Dement W., Raynal D. Polysomnography responding to a need for improved communication. Presented at annual meeting of Sleep Research Society. Jacson Hole, Wyoming, 1974.
- ¹⁷ Guilleminault C, Dement WC, Monod N. Sudden (infant) death syndrome: apnea Turing sleep. New Hypothesis. *Nouv Presse Med.* 1973 May 19; 2(20):1355-8.
- ¹⁸ Guilleminault C, Eldridge FL, Simmon FB, Dement WC. Sleep apnea syndrome. Can it induce hemodynamic changes? *West J Med.* 1975 Jul; 123(1):7-16.
- ¹⁹ Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1:862-65.
- ²⁰ The AASM Manual 2007 for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL. 2007.
- ²¹ Lydic R, Schoene WC, Czeisler CA, et al. Suprachiasmatic region of the human hypothalamus: homolog to the primate circadian pacemaker. *Sleep.* 1980; 2:355-361.
- ²² Murphy PJ, Campbell SS. Physiology of the circadian system in animals and humans. *J Clin Neurophysiol.* 1996; 13:2-16.
- ²³ Bellivier F. Biology and genetics of circadian rhythm. *Encephale.* 2009 Jan; 35 Suppl 2:S53-7.
- ²⁴ Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec; 11(6):429-38.
- ²⁵ Van Cauter E, Spiegel K. Circadian and sleep control of endocrine secretions. In: Turek F.W., Zee P.C., eds. *Regulation of Sleep and Circadian Rhythms (Lung Biology in Health and Disease, 133)*. New York: Marcel-Dekker; 1999:397.
- ²⁶ Bach V, Telliez F, Chardon K, et al. Thermoregulation in wakefulness and sleep in humans. In: Montagna P., Chorkoerty S., ed. *Sleep Disorders: Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier; 2009
- ²⁷ Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:275-86.
- ²⁸ Fenik P, Veasey SC. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Feb 15;167(4):563-9.

-
- ²⁹ Siegel JM. The neurobiology of sleep. *Semin Neurol.* 2009;29(4):277-96.
- ³⁰ Szymusiak R, Gvilia I, McGinty D. Hypothalamic control of sleep. *Sleep Med.* 2007 Jun;8(4):291-301.
- ³¹ Teclemariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol.* 1999; 406: 171-182.
- ³² Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch. Bronconeumol.* 1998; 34: 204-6.
- ³³ Guillemineault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976; 27: 465-85.
- ³⁴ Block AJ, Boysen PG, Wyne JW et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. *N Engl J Med.* 1979; 300: 513-7.
- ³⁵ Gould GA, Whyte KF, Rhind GB et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 895-8.
- ³⁶ American academy of sleep medicine task force (AASM). Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999; 22: 667-89.
- ³⁷ Berg S, Haight JS, Yap V et al. Comparison of direct and indirect measurements of respiratory airflow: implications for hypopneas. *Sleep.* 1996; 20: 60-4.
- ³⁸ Tsai WH, Flemons WW, Whitelaw WA et al. A comparison of apnea-hipopnea indices derived from different definitions of hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 43-8.
- ³⁹ Peces-Barba G, Mena MJ, Rodríguez-Nieto MJ et al. Hypopnea evaluation in obstructive sleep apnea. *Eur Resp J.* 1999; 14(supl 30): 407.
- ⁴⁰ The international classification of sleep disorders 2nd ed Wetchester. American Academy of Sleep medicine 2005.
- ⁴¹ Durán J, Esnaola S, Rubio R et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 685-689.
- ⁴² Young T, Palta M, Demsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
- ⁴³ Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1217-39.

-
- ⁴⁴ Peker Y, Hedner J, Johanson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep*. 1997; 20:645-653
- ⁴⁵ Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 1999; 2:225-229
- ⁴⁶ Solans M, Vilá X, Pera G, et al. Asociación entre trastornos respiratorios durante el sueño e hipertensión arterial. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37(Supl 1): 23-24.
- ⁴⁷ Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S303-9.
- ⁴⁸ Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR et al. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992; 47: 101-5.
- ⁴⁹ Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med*. 1997; 241:11-18.
- ⁵⁰ Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:185-192.
- ⁵¹ Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395:763-770.
- ⁵² O'Donnell C, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159: 1477-1484.
- ⁵³ Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002; 57: 75-76.
- ⁵⁴ Thomson S, Morrell MJ, Cordingley JJ, Semple SJ. Ventilation is unstable during drowsiness before sleep onset. *J Appl Physiol*. 2005; 99: 2036-2044.
- ⁵⁵ Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000; 4: 583-602.
- ⁵⁶ Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004; 126:1473-1479.

-
- ⁵⁷ Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003; 107:1129-1134.
- ⁵⁸ Shoham S, Davenne D, Cady AB, et al. Recombinant tumor necrosis factor and interleukin 1 enhance slow-wave sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1987; 253: R142–R149.
- ⁵⁹ Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, et al. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 541-546.
- ⁶⁰ Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 608-13.
- ⁶¹ Ancoli-Israel S, Klaubert MR, Kripke DF, et al. Sleep apnea in female patients in a nursing home: increased risk of mortality. *Chest*. 1989; 96: 1054-8.
- ⁶² Krieger J, Sforza E, Boudewijns A, et al. Respiratory effort during obstructive sleep apnea. Role of age and sleep state. *Chest*. 1997; 112: 875-84.
- ⁶³ Newman AB, Nieto J, Guirdry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 50-59.
- ⁶⁴ Weaver TE, Chasens ER. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults. *Sleep Med Rev*. 2007;11:99-111.
- ⁶⁵ Baik UB, Suzuki M, Ikeda K, et al. Relationship between cephalometric characteristics and obstructive sites in obstructive sleep apnea syndrome. *Angle Orthod*. 2002 Apr;72(2):124-34.
- ⁶⁶ Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, et al. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2003 Jun;113(6):973-80.
- ⁶⁷ Ishiguro K, Kobayashi T, Kitamura N, et al. Relationship between severity of sleep-disordered breathing and craniofacial morphology in Japanese male patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Mar;107(3):343-9.
- ⁶⁸ Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):740-8.

-
- ⁶⁹ Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance Imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):522-30.
- ⁷⁰ Yagui H, Nakata S, Tsuge H, et al. Morphological examination of upper airway in obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Aug;36(4):444-9.
- ⁷¹ Friedman M, Wilson MN, Pulver TM, et al. Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Apr;142(4):520-5.
- ⁷² Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, et al. Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2003 Jun;113(6):973-80.
- ⁷³ Mortimore IL, Bradley PA, Murray JA, et al. Uvulopalatopharyngoplasty may compromise nasal CPAP therapy in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Critical Care Med*. 1996;154:1579-1762
- ⁷⁴ Redline S, Tosteson T, Tishler PV, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am. J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 682-7.
- ⁷⁵ Ong KCH, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients. *Chest*. 1997; 112(Supl): 10.
- ⁷⁶ Jiménez A, Aguirregomoscorta JL, Barceló A, et al. Fisiopatología, genética y biología molecular del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch. Bronconeumol*. 2002; 38(supl 3): 10-13.
- ⁷⁷ Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44(6):931-8.
- ⁷⁸ Cistulli PA, Sullivan CE. Pathophysiology of sleep apnea. *Sleep and Breathing*. Saunders NA, Sullivan CE, Marcel Ed. 2 ed, New York. 1994:405-48.
- ⁷⁹ Deegan PC, Mc Nicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1995; 8: 161-78.
- ⁸⁰ Badr MS. Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. *Clin Chest Med*. 1998; 19: 21-32.
- ⁸¹ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90:47-112.
- ⁸² Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:144-53.

-
- ⁸³ Schwab RJ, Geffter WB, Pack AL, et al. Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. *J Appl Physiol*. 1993;74:1504-14.
- ⁸⁴ Wasicko MJ, Leiter JC, Erlichman JS, et al. Nasal and pharyngeal resistance alter topical vasoconstriction in normal humans. *Am J Respir Dis*. 1991;144:1048-52.
- ⁸⁵ Malkhotra A, Huang Y, Fogel RB, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1388-1395.
- ⁸⁶ Kirkness JP, Mandronio M, Stavrinou R, et al. Surface tension of upper airway mucosal lining liquid in obstructive sleep apnea/hipopnea syndrome. *Sleep*. 2006;28:457-463.
- ⁸⁷ Pillar O, Fogel RB, Malhotra A, et al. Genioglossal inspiratory activation: central respiratory vs mechanoreceptive influences. *Respir Physiol*. 2001;127:23-38.
- ⁸⁸ Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, et al. Upper airway muscle inflammation and denervation changes during sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:541-46.
- ⁸⁹ Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, et al. Genioglossus muscle responsiveness to chemicals and mechanical stimuli during non-rapid movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:945-49.
- ⁹⁰ Jordan AS, Wellman A, Heinzer RC, et al. Mechanism used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans. *Thorax*. 2007;62:861-867
- ⁹¹ Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Definición y concepto, fisiopatología, clínica y exploración del SAH. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 Supl 4:12-29.
- ⁹² Carrera M, Barbé F, Agustí AGN. Papel de la vía aérea superior en la patogenia del síndrome de apneas obstructivas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2000; 36: 574-9.
- ⁹³ Tagaito Y, Isono S, Reimers JE, et al. Lung volume and collapsability of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2007;103:1379-85.
- ⁹⁴ Yoon IY, Jeong DU. Degree of arousal is most correlated with blood pressure reactivity during sleep in obstructive sleep apnea. *J Korean Med Sci*. 2001 Dec;16(6):707-11.

-
- ⁹⁵ Cutler MJ, Swift NM, Keller DM et al. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea. *J Appl Physiol*. 2004 Feb;96(2):754-61.
- ⁹⁶ Mills PJ, Dimsale J, Coy T, et al. Beta 2-adrenergic receptor characteristics in sleep apnea patients. *Sleep*. 1995 Jan;18(1):39-42. ;
- ⁹⁷ Vgontzas AN, Papanicolau DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1151-8.
- ⁹⁸ Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Grupo de trabajo de la SEPAR. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica editores. Barcelona, 2010; 11-13.
- ⁹⁹ Capote F, Masa JF, Jiménez A, et al. Manifestaciones clínicas del SAHS. Métodos diagnósticos. Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior. *Arch bronconeumol*. 2002; 38 (Supl 3): 21-7.
- ¹⁰⁰ Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993; 103: 30-36.
- ¹⁰¹ Hoddes E, Zarcone V, Smythe H et al. The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology*. 1972; 9: 150.
- ¹⁰² Weaver TE, Maislin G, Smith P et al. Determining the functional impact of sleepiness from sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: A748.
- ¹⁰³ Strohl KP, Redline S. Recognition of sleep apnea. *Am J Respir Crit Med*. 1996; 154: 279-89.
- ¹⁰⁴ Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM et al. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test: A Standard Measure of Sleepiness. *Sleep*. 1986; 9: 519-524.
- ¹⁰⁵ Sangal R, Thomas L, Mitler MM et al. Maintenance of Wakefulness Test and Multiple Sleep Latency Test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest*. 1992; 101: 898-902.
- ¹⁰⁶ Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ. A behavioral test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 1997;6:142-145.
- ¹⁰⁷ Hirskowitz M, De La Cueva L, Hernan JH. The multiple vigilance test. *Behav Res Meth Instr Comp*. 1993; 25: 272-275.

-
- ¹⁰⁸ Findley L, Unverzagt ME, Guchu R, et al. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest*. 1995;108: 619-624.
- ¹⁰⁹ Hossain JL, Ahmad P, Reinish LW, et al. Subjective fatigue and subjective sleepiness: two independent consequences of sleep disorders? *J Sleep Res*. 2005 Sep;14(3):245-53.
- ¹¹⁰ Durán Cantolla J, Puertas Cuesta FJ, Pin Arboledas G, et al. Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:1-110.
- ¹¹¹ Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28: 499-521.
- ¹¹² Shapiro BA, Cane RD, Harrison RA. Positive end-expiratory pressure therapy in adults with special reference to acute lung injury: A review of the literature and suggested clinical correlations. *Crit Care Med*. 1984; 12: 127-141.
- ¹¹³ Robotham JL, Scharf SM. Effects of positive and negative pressure ventilation on cardiac performance. *Clin Chest Med* 1983; 84: 210-216.
- ¹¹⁴ Luce JM. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. *JAMA*. 1984; 252: 807-811.
- ¹¹⁵ Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med*. 2000; 342:1378-84.
- ¹¹⁶ Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and Cardiovascular disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart Lung and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118:1080-111.
- ¹¹⁷ Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50:417-23.
- ¹¹⁸ Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implications for Cardiac and Vascular Disease *JAMA*. 2003; 290: 1906-1914.

-
- ¹¹⁹ Leung R, Bradley D. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 2147-2165.
- ¹²⁰ O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jun 15;179(12):1159-64.
- ¹²¹ Lena Lavie L. and Lavie P. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: How Strong Is the Association? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 1229-1230.
- ¹²² Terán J, Del Campo F, Mayoralas LR, et al. Calidad de vida. Riesgo cardiovascular y cerebrovascular. Accidentalidad y mortalidad. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38(Supl 3): 15-20.
- ¹²³ Nieto FJ, Young T, Lind B, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA.* 2000; 283: 1829-1836.
- ¹²⁴ Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J.* 2006; 27: 564-570.
- ¹²⁵ The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2413-2446.
- ¹²⁶ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289:2560-2572.
- ¹²⁷ Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, et al. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP "dipping". *Chest.* 2002;122:1148-11.
- ¹²⁸ Pepperell J, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2001; 359: 204-210.
- ¹²⁹ Faccenda J, Mackay T, Boon N, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hipopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 344-348.

-
- ¹³⁰ Robinson GV, Smith DM, Langford BA, et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir Dis.* 2006; 27: 1229-1235.
- ¹³¹ Franklin K, Nilsson J, Sahlin C, et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet.* 1995; 345: 1085-1087.
- ¹³² 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.
- ¹³³ Milleron O, Pillière R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004; 25: 728-734.
- ¹³⁴ Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 910-916.
- ¹³⁵ Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of auricular fibrillation. *Circulation.* 2003; 107:2589-94.
- ¹³⁶ Malone S, Liu PP, Holloway R, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet.* 1991 Dec 14; 338(8781):1480-4.
- ¹³⁷ Arias M, García Río F, Alonso-Fernández A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function. *Circulation.* 2005; 112: 375-383.
- ¹³⁸ Kasai T and Bradley TD. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. Pathophysiologic and Therapeutic Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:119-127.
- ¹³⁹ Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:361-6.
- ¹⁴⁰ Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep.* 2004;27:29-133.
- ¹⁴¹ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Eng J Med.* 2005; 353:2034-41.
- ¹⁴² Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:1447-51.

-
- ¹⁴³ Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol.* 2004; 3:333-42.
- ¹⁴⁴ Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest.* 2005;128:2123-9.
- ¹⁴⁵ Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martinez L, et al. CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:36-41.
- ¹⁴⁶ Gami A, Howard D, Olson E, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N England J Med.* 2005; 352:1206-1214.
- ¹⁴⁷ Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-53.
- ¹⁴⁸ Nguyen ATD, Baltzan M, Small D et al. Clinical reproducibility of the Epworth sleepiness scale. *J Clin Sleep Med* 2006;2(2):170-74.
- ¹⁴⁹ Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4510-5
- ¹⁵⁰ Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, et al. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:472-477.
- ¹⁵¹ Durán J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
- ¹⁵² Van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, et al. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003;26:117-126.
- ¹⁵³ Van Dongen HPA. Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep.* 2004; 27:423-433.

-
- ¹⁵⁴ Mu Q, Mishory A, Johnson KA, et al. Decreased brain activation during a working memory task at rested baseline is associated with vulnerability to sleep deprivation. *Sleep*. 2005; 28:433-446.
- ¹⁵⁵ Pressman MR, Fry JM. Relationship of autonomic nervous system activity to daytime sleepiness and prior sleep. *Sleep*. 1989;12:239-245.
- ¹⁵⁶ Irwin M, Clark C, Kennedy B, et al. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. *Brain Behav Immun*. 2003;17:365-372.
- ¹⁵⁷ Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1716-1722.
- ¹⁵⁸ Mediano O, Barcelo A, De la Peña M, et al. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2007;30:110-113.
- ¹⁵⁹ Choi JB, Nelesen R, Loredó JS, ET al. Sleepiness in obstructive sleep apnea: a harbinger of impaired cardiac function?. *Sleep*. 2006;29:1531-1536
- ¹⁶⁰ Profumo E, Esposito C, Buttari B, et al. Intracellular expression of cytokines in peripheral blood from patients with atherosclerosis before and after carotid endarterectomy. *Atherosclerosis*. 2007;191:340-347
- ¹⁶¹ Duygu H, Zoghi M, Nalbantgil S, et al. High-sensitivity C-reactive protein may be an indicator of the development of atherosclerosis in myocardial bridging. *Int J Cardiol*. 2008;124:267-270.
- ¹⁶² Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1290-1297
- ¹⁶³ Zhan G, Fenik P, Pratico D, et al. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1414-1420
- ¹⁶⁴ Zhan G, Serrano F, Fenik P, Hsu R, et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:921-929.
- ¹⁶⁵ Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27:123-128.
- ¹⁶⁶ Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:824-830.

-
- ¹⁶⁷ Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor alfa antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;89:4409-4413.
- ¹⁶⁸ Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:678-683.
- ¹⁶⁹ Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest.* 2005;127:15-22
- ¹⁷⁰ Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233-1241.
- ¹⁷¹ Parra O, Arboix A, Montserrat JM, et al. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J.* 2004; 24:267-272.
- ¹⁷² Saletu M, Sauter C, Lalouschek W, et al. Is excessive daytime sleepiness a predictor of carotid atherosclerosis in sleep apnea?. *Atherosclerosis.* 2008;196:810-816
- ¹⁷³ De la Peña M, Serpero LD, Barceló A, et al. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep Breath.* 2007;11:177-185.
- ¹⁷⁴ Montserrat JM, García-Río F, Barbé F. Diagnostic and therapeutic approach to nonsleepy apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:6-9.
- ¹⁷⁵ Jenicek, M., Cleroux, R. *Epidemiología: Principios, técnicas, aplicaciones.* Editorial Salvat, S.A. Barcelona, España. 1987. 172-174 pp.
- ¹⁷⁶ Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Washington, DC: National Institutes of Health; 1968.
- ¹⁷⁷ Mathur R, Douglas NJ. Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects. *Sleep.* 1995;18:330-3.
- ¹⁷⁸ Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. En: *Feigenbaum's Echo-cardiography,* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2010.
- ¹⁷⁹ Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002 Oct 1;106(14):1883-92.

¹⁸⁰ Anagnostopoulos C, Harbinson M, Kelion A, et al. Procedure guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart*. 2004;90(Suppl1):i1-i10.

¹⁸¹ Yeo KT, Wu AH, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta*. 2003; 338: 107-115.

¹⁸² McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351:9-13.

¹⁸³ Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screen patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001; 141: 367-374.

¹⁸⁴ Struthers AD. How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. *Eur Heart J*. 1999; 20: 1374-1375.

¹⁸⁵ Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T, et al. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1657-1663.

¹⁸⁶ Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004; 10: Supl 3, S1-S30.

¹⁸⁷ Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):295-300.

¹⁸⁸ Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *European Heart Journal*. 2005); 26:2277-2284.

¹⁸⁹ Lind L, Andren B, Ärnlöv. The Doppler-derived myocardial performance index is determined by both left ventricular systolic and diastolic function as well as by afterload and left ventricular mass. *Echocardiography*. 2005;22:211-6.

-
- ¹⁹⁰ Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides. Results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005; 112: 2163-2168.
- ¹⁹¹ Sarzani R, Salvi F, Dessì-Fulgheri P, et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens*. 2008;26(5):831-43.
- ¹⁹² Polak J, Kotrc M, Wedellova Z, et al. Lipolytic effects of B-type natriuretic peptide 1-32 in adipose tissue of heart failure patients compared with healthy controls. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1119-25.
- ¹⁹³ Lafontan M, Moro C, Berlan M, et al. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(4):130-7.
- ¹⁹⁴ Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012;122(3):1022-36.
- ¹⁹⁵ Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of Obesity and Overweight on Left Ventricular Diastolic Function: a Community-based Study in an Elderly Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(12): 1368-1374.
- ¹⁹⁶ Weyman AE, Davidoff R, Gardin J, et al. Echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure with clinical correlates in predominantly obese adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(5):454-62.
- ¹⁹⁷ Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004; 109: 2191-2196.
- ¹⁹⁸ De Divitis O, Fazio S, Pettito M, et al. Obesity and cardiac function. *Circulation* 1981;64:477-82.
- ¹⁹⁹ Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003; 89(10): 1152-1156.
- ²⁰⁰ Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110: 3081-3087.
- ²⁰¹ Dincer HE, O'Neill W. Deleterious effects of sleep-disordered breathing on the heart and vascular system. *Respiration*. 2006;73:124-30.

-
- ²⁰² Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas EN, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*. 2002;20:1239-45.
- ²⁰³ Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: Prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*. 1996;9(4):787-794.
- ²⁰⁴ Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1106-1113.
- ²⁰⁵ Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, et al. NTproBNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol*. 2006;95:23-30.
- ²⁰⁶ Hübner R-H, El Mokhtari NE, Freitag S, Rausche T, Göder R, Tiroke A, et al. NTproBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2008;102:134-42.
- ²⁰⁷ Fernández Fabrellas E, Almenar Bonet L, Ponce Pérez S, et al. ¿Cuándo remitir al cardiólogo al paciente con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño? Utilidad del NT-proBNP. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(4):173-180.
- ²⁰⁸ Gillebert TC, Van de Veire N, De Buyzere ML, et al. Time intervals and global cardiac function. Use and limitations. *Eur Heart J*. 2004;25:2185-6.
- ²⁰⁹ Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001;119:1827-35.
- ²¹⁰ Oh JK, Tajik J. The return of cardiac time intervals: the phoenix is rising. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1471-4.
- ²¹¹ Moro JA, Almenar L, Fernández-Fabrellas E, et al. Alteraciones ecocardiográficas asociadas al síndrome de apnea-hipopnea del sueño en función de su gravedad. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):589-96.
- ²¹² Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003;107: 727-732.
- ²¹³ Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:318-25.

²¹⁴ Zile MR, Gaasch WH. Mechanical loads and the isovolumic and filling indices of left ventricular relaxation. *Progr Cardiovasc Dis.* 1990;32:333-46.

²¹⁵ Campos-Rodríguez F, Reina-González A, Reyes-Núñez N, et al. Características cardiovasculares y clínicas de los pacientes con apneas obstructivas del sueño sin somnolencia diurna excesiva. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:594-9.

²¹⁶ Peker Y, Glantz H, Thunström E, et al. Rationale and design of the Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnoea-RICCADSA trial. *Scand Cardiovasc J.* 2009;43(1):24-31.

²¹⁷ Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Longterm effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. Spanish Sleep and Breathing Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:718-26.

ANEXO 1

Cuestionario Unidad de Trastornos durante el Sueño

V **CUESTIONARIO** de Unidad de Trastornos Respiratorios durante Sueño. SERVICIO NEUMOLOGÍA. Hospital Universitario de Salamanca.

1.

Apellidos Nombre
Sexo Edad Nº Teléfono
Dirección
Nº Hª Clínica Fecha Nº Código

2. A continuación se le hacen unas preguntas que resultarán muy útiles para valorar su proceso. Por favor, tómese unos minutos para contestarlas pues son muy importantes para llegar al diagnóstico del proceso que a usted le preocupa.

¿Cuántas horas duerme por la noche?..... Entre las y las horas
¿Suele dormir "boca arriba"? Sí No
¿Toma alguna medicina para dormir? Sí No
¿Fuma? Sí No
¿Ha ganado peso de forma importante últimamente? Sí No
¿Bebe habitualmente alguna bebida alcohólica?(incluido vino o cerveza) Sí No
¿Ha tenido accidentes de tráfico o laborales por quedarse dormido/a? Sí No

3. Si sabe que padezca de alguna de las siguientes enfermedades señálela:

Hipertensión arterial Enfermedades cardíacas
Enfermedades cerebrales Enfermedades respiratorias
Enfermedades mentales Enfermedades de boca, nariz o garganta

4. Señale cuál es el principal problema por el que acude a esta consulta

Ronquido excesivo Paradas respiratorias por la noche
Sueño excesivo por el día Otra causa (Escribala)

¿Ronca usted? No Sí, pero poco Sí, bastante Sí, mucho

¿Alguien le ha dicho que en ocasiones deje de respirar mientras duerme? Sí No

¿Cree que tiene sueño excesivo durante el día? Sí No

5. ¿Se despierta con sensación de ahogo por la noche? Sí No

¿Se despierta con la boca seca? Sí No

¿Tiene dolor de cabeza al levantarse por la mañana? Sí No

¿Siente al levantarse que no ha descansado durante la noche? Sí No

¿Suda mucho por la noche? Sí No

¿Tiene que levantarse a orinar por la noche? Sí No

¿Ha notado problemas de impotencia o disminución del deseo sexual? Sí No

¿Ha notado cambios en su carácter, dificultades para hacer cálculo, concentrarse o poca agilidad mental? Sí No

¿Padece usted de insomnio? Sí No

6. ¿Cuándo se duerme tiene pesadillas como si las estuviese viviendo? Sí No

¿Ha tenido alguna vez estas pesadillas estando despierto? Sí No

¿Ha notado alguna vez, que durante una emoción intensa (enfado, risa, etc) se le han ido las fuerzas de parte de su cuerpo o de la totalidad e incluso ha caído al suelo? Sí No

¿Ha notado que no podía moverse aunque quisiera, estando despierto, justo antes o después de dormirse? Sí No

¿Mueve mucho las piernas mientras duerme? Sí No

¿Durante el día nota sensaciones dolorosas o molestas en las pantorrillas que se alivian al andar? Sí No

7. ¿Ha sido estudiado o recibido tratamiento anteriormente por el problema por el que consulta?
No He sido estudiado He recibido tratamiento ¿Cuál?.....

¿Cuál es su profesión? (escribala)..... ¿Está jubilado/a? Sí No

¿Cuál es su nivel de estudios? Elemental Medio Superior

¿Vive con alguien más en su domicilio? Sí No

¿Hay antecedentes en su familia de personas con sus mismos síntomas? Sí No

8. A continuación se le hace un cuestionario sobre la facilidad para quedarse adormilado, “dar una cabezada” o dormirse en una serie de situaciones (no solamente tener cansancio). Si no ha hecho alguna de estas cosas últimamente, procure imaginarse qué ocurriría.

Sentado/a y leyendo

- (0) Nunca me adormilaría
- (1) Pocas probabilidades de adormilarme
- (2) Moderadas posibilidades de adormilarme
- (3) Muchas posibilidades de adormilarme

Viendo la televisión

- (0) Nunca me adormilaría
- (1) Pocas probabilidades de adormilarme
- (2) Moderadas posibilidades de adormilarme
- (3) Muchas posibilidades de adormilarme

Sentado/a inactivo en un lugar público
(Teatro, cine, reunión, misa, etc)

- (0) Nunca me adormilaría
- (1) Pocas probabilidades de adormilarme
- (2) Moderadas posibilidades de adormilarme
- (3) Muchas posibilidades de adormilarme

Sentado/a hablando con alguien

- (0) Nunca me adormilaría
- (1) Pocas probabilidades de adormilarme
- (2) Moderadas posibilidades de adormilarme
- (3) Muchas posibilidades de adormilarme

Como pasajero/a en viajes de más de 1 hora

- (0) Nunca me adormilaría
- (1) Pocas probabilidades de adormilarme
- (2) Moderadas posibilidades de adormilarme
- (3) Muchas posibilidades de adormilarme

Descansando, echado/a por la tarde

- (0) Nunca me adormilaría
- (1) Pocas probabilidades de adormilarme
- (2) Moderadas posibilidades de adormilarme
- (3) Muchas posibilidades de adormilarme

En el coche, al pararse unos minutos en el tráfico
(semáforos, caravanas, etc)

- (0) Nunca me adormilaría
- (1) Pocas probabilidades de adormilarme
- (2) Moderadas posibilidades de adormilarme
- (3) Muchas posibilidades de adormilarme

Sentado/a después de una comida sin beber alcohol

- (0) Nunca me adormilaría
- (1) Pocas probabilidades de adormilarme
- (2) Moderadas posibilidades de adormilarme
- (3) Muchas posibilidades de adormilarme

E
P
W
O
R
T
H



9. A continuación se le van a describir unas situaciones. Por favor, elija la respuesta que, en general, mejor describa su situación actual en cuanto al la somnolencia. (Marque sólo una respuesta)

1. Me siento activo/a y vital. Estoy completamente alerta y despierto/a.
2. Funciono bien, pero no estoy al máximo. Puedo concentrarme.
3. Estoy relajado/a, despierto/a, aunque no completamente alerta. Puedo mantener el interés.
4. Siento la cabeza un poco “torpe”, como “embotada”, aunque no mucho. Me siento con poco ánimo.
5. Siento la cabeza bastante “torpe”. Estoy perdiendo el interés por permanecer despierto/a. No tengo ganas de hacer nada.
6. Me siento somnoliento/a, me gustaría tumbarme un poco, tengo que luchar para no dormirme, me siento aturdido/a, tengo dificultades para pensar con claridad.
7. Estoy durmiéndome todo el día, tengo la sensación de que me voy a quedar dormido/a en cualquier momento, casi no puedo permanecer despierto/a, he perdido mi resistencia para evitar dormirme.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Neuroanatomía del sueño	12
Figura 2. Neuroquímica del sueño	13
Figura 3. Núcleos del hipotálamo y otras regiones implicadas en el sueño	14
Figura 4. Fisiopatología del SAHS (1)	28
Figura 5. Control neuroquímico de motoneuronas de la vía aérea.....	30
Figura 6. Fisiopatología del SAHS(2)	31
Figura 7. Efectos del SAHS sobre ventrículo derecho y ventrículo izquierdo.....	46
Figura 8. Colocación de electrodos en el EEG.....	66
Figura 9. Dispositivo de CPAP	71
Figura 10. Esquema de los patrones de flujo mitral en la disfunción ventricular diastólica	90
Figura 11. Frecuencias perímetro de cuello	98
Figura 12. Distribución de frecuencia de puntuaciones en escalas de somnolencia	100
Figura 13. Diferencia NT-ProBNP según SAHS	129
Figura 14. Diferencia NT-proBNP según ESD.....	130
Figura 15. Diferencias NT-proBNP según nicturia.....	130
Figura 16. Diferencias NT-proBNP según isquemia silente	131
Figura 17. Correlación NT-proBNP y TEI B.....	132
Figura 18. Correlación NT-proBNP e índice cardiaco GP	133

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Prevalencia del SAHS	20
- Tabla 2. Síntomas y signos más frecuentes del SAHS.....	32
RESULTADOS:	
DESCRIPTIVO MUESTRA TOTAL (78 PACIENTES)	
- Tabla 3. Características de la muestra	60
- Tabla 4. Medidas de tendencia central y dispersión Edad, IMC y perímetro de cuello.....	98
- Tabla 5. Distribución hábitos tóxicos.....	98
- Tabla 6. Medidas de tendencia central y dispersión hábitos tóxicos.....	99
- Tabla 7. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial.....	99
- Tabla 8. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos.....	99
- Tabla 9. Medidas de tendencia central y dispersión puntuación en escalas de somnolencia.....	100
- Tabla 10. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG neurofisiológicas.....	100
- Tabla 11. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG oximétricas.....	101
- Tabla 12. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros PSG respiratorias.....	101
- Tabla 13. Medidas de tendencia central y dispersión NT-proBNP.....	102
- Tabla 14. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular sistólica.....	102
- Tabla 15. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular diastólica.....	102
- Tabla 16. Medidas de tendencia central y dispersión gasto cardiaco sistémico y pulmonar.....	103
- Tabla 17. Distribución variables SPECT- esfuerzo.....	103
- Tabla 18. Distribución isquemia miocárdica.....	103
DESCRIPTIVO MUESTRA NO SAHS SIN EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA	
- Tabla 19. Medidas de tendencia central y dispersión Edad, IMC y perímetro de cuello.....	104
- Tabla 20. Distribución hábitos tóxicos.....	104
- Tabla 21. Medidas de tendencia central y dispersión consumo de alcohol.....	104
- Tabla 22. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial.....	105
- Tabla 23. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos.....	105
- Tabla 24. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG neurofisiológicas.....	106
- Tabla 25. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG oximétricas.....	106

- Tabla 26. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG respiratorias.....	107
- Tabla 27. Medidas de tendencia central y dispersión NT-proBNP.....	107
- Tabla 28. Medidas de tendencia central y dispersión función ventricular sistólica.....	107
- Tabla 29. Medidas de tendencia central y dispersión función ventricular diastólica.....	108
- Tabla 30. Medidas de tendencia central y dispersión gasto cardíaco sistémico y pulmonar.....	108
- Tabla 31. Distribución variables SPECT-esfuerzo.....	109
- Tabla 32. Distribución isquemia miocárdica.....	109

DESCRIPTIVO MUESTRA NO SAHS CON EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA

- Tabla 33. Medidas de tendencia central y dispersión Edad, IMC y perímetro cuello.....	109
- Tabla 34. Distribución hábitos tóxicos.....	109
- Tabla 35. Medidas de tendencia central y dispersión hábitos consumo tabaco y alcohol.....	110
- Tabla 36. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial.....	110
- Tabla 37. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos.....	110
- Tabla 38. Medidas de tendencia central y dispersión puntuación escalas de somnolencia.....	111
- Tabla 39. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG neurofisiológicas.....	111
- Tabla 40. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG oximétricas.....	112
- Tabla 41. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG respiratorias.....	112
- Tabla 42. Medidas de tendencia central y dispersión NT-proBNP.....	113
- Tabla 43. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular sistólica.....	113
- Tabla 44. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular diastólica.....	114
- Tabla 45. Medidas de tendencia central y dispersión gasto cardíaco sistémico y pulmonar.....	114
- Tabla 46. Distribución variables SPECT-esfuerzo.....	114
- Tabla 47. Distribución isquemia miocárdica.....	114

DESCRIPTIVO MUESTRA SAHS SIN EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA

- Tabla 48. Medidas de tendencia central y dispersión Edad, IMC y perímetro de cuello.....	115
- Tabla 49. Distribución hábitos tóxicos.....	115
- Tabla 50. Medidas de tendencia central y dispersión consumo de tabaco y alcohol.....	115

- Tabla 51. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial.....	116
- Tabla 52. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos.....	116
- Tabla 53. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG neurofisiológicas.....	117
- Tabla 54. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG oximétricas.....	117
- Tabla 55. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG respiratorias.....	118
- Tabla 56. Medidas de tendencia central y dispersión NT-proBNP.....	118
- Tabla 57. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular sistólica.....	118
- Tabla 58. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular diastólica.....	119
- Tabla 59. Medidas de tendencia central y dispersión gasto cardíaco sistémico y pulmonar.....	119
- Tabla 60. Distribución variables SPECT-esfuerzo.....	119
- Tabla 61. Distribución isquemia miocárdica.....	120
DESCRIPTIVO SAHS CON EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA	
- Tabla 62. Medidas de tendencia central y dispersión edad, IMC y perímetro de cuello.....	120
- Tabla 63. Distribución hábitos tóxicos.....	120
- Tabla 64. Medidas de tendencia central y dispersión consumo de tabaco y alcohol.....	121
- Tabla 65. Medidas de tendencia central y dispersión tensión arterial.....	121
- Tabla 66. Distribución de síntomas nocturnos y diurnos.....	121
- Tabla 67. Medidas de tendencia central y dispersión puntuación en escalas de somnolencia.....	122
- Tabla 68. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG neurofisiológicas.....	122
- Tabla 69. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG oximétricas.....	123
- Tabla 70. Medidas de tendencia central y dispersión variables PSG respiratorias.....	123
- Tabla 71. Medidas de tendencia central y dispersión NT-proBNP.....	124
- Tabla 72. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular sistólica.....	124
- Tabla 73. Medidas de tendencia central y dispersión parámetros función ventricular diastólica.....	124
- Tabla 74. Medidas de tendencia central y dispersión gasto cardíaco sistémico y pulmonar.....	125
- Tabla 75. Distribución variables SPECT-esfuerzo.....	125
- Tabla 76. Distribución isquemia miocárdica.....	125

ANÁLISIS UNIVARIANTE

- Tabla 77. Significación estadística variables cuantitativas en pacientes con SAHS respecto a la ESD.....	127
- Tabla 78. Significación estadística variables cualitativas en pacientes sin SAHS respecto a la ESD.....	128
- Tabla 79 Significación estadística variables cuantitativas en pacientes sin SAHS respecto a la ESD.....	129
- Tabla 80. Diferencia medias NT-proBNP de variables cualitativas.....	130
- Tabla 81. Significación de correlaciones entre NT-proBNP y variables cuantitativas.....	132

PRIMER MODELO ANÁLISIS MULTIVARIANTE

- Tabla 82. Primer bloque de regresión logística con variable constante.....	135
- Tabla 83. Prueba Omnibus sobre coeficientes del modelo.....	136
- Tabla 84. Coeficientes de determinación.....	137
- Tabla 85. Variables en la ecuación o función logística.....	139

SEGUNDO MODELO ANÁLISIS MULTIVARIANTE

- Tabla 86 Primer bloque de regresión logística con variable constante.....	141
- Tabla 87 Prueba Omnibus sobre coeficientes del modelo.....	141
- Tabla 88 Coeficientes de determinación.....	142
- Tabla 89 Variables en la ecuación o función logística.....	143

TERCER MODELO ANÁLISIS MULTIVARIANTE

- Tabla 90. Primer bloque de regresión logística con variable constante.....	144
- Tabla 91. Prueba de Omnibus sobre coeficientes del modelo.....	144
- Tabla 92. Coeficientes de determinación.....	144
- Tabla 93. Variables en la ecuación de regresión logística.....	145

DISEÑO ANTES-DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

- Tabla 94. Descripción de las variables del tratamiento con CPAP.....	146
- Tabla 95. Significación diferencia de medias IMC antes-después.....	147
- Tabla 96. Medias NT-proBNP en somnolientos antes-después.....	147
- Tabla 97. Significación diferencia de medias NT-proBNP en somnolientos antes-después.....	147
- Tabla 98. Medias NT-proBNP en no somnolientos antes-después.....	148
- Tabla 99. Significación diferencia de medias NT-proBNP en no somnolientos antes-después.....	148

ABREVIATURAS UTILIZADAS

A	Velocidad onda A
AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACV	Accidente cerebrovascular
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
ANP	Péptido natriurético atrial
AP	Arteria pulmonar
BNP	Péptido natriurético cerebral
cm	Centímetros
CPAP	Presión continua positiva en vía aérea
CRF	Capacidad residual funcional
CT90	Porcentaje del tiempo que la SpO ₂ está por debajo del 90%
Dd	Diámetro diastólico ventrículo izquierdo
DI/hora	Índice de desaturaciones por hora
DR	Rafe serotoninérgico
Ds	Diámetro sistólico ventrículo izquierdo
E	Velocidad onda E
EAO	Estenosis aórtica
ECG	Electrocardiograma
ECLIA	Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
EOG	Electroóculograma
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERAM/RERA	Eventos respiratorios asociados a microdespertares
ESD	Excesiva somnolencia diurna
FA	Fracción de acortamiento de ventrículo izquierdo
FE	Fracción de eyección
FE2D%	Fracción de eyección ventrículo izquierdo en modo 2D
GABA	Ácido gamma aminobutírico
GP	Gasto cardiaco pulmonar
gr	Gramos
GS	Gasto cardiaco sistémico
HTA	Hipertensión arterial
HTAP	Hipertensión arteria pulmonar
Hz	Hertzios
IAH	Índice de apnea hipopnea
IAo	Insuficiencia aórtica
IAR/RDI	Índice de alteración respiratoria
IC	Intervalo de confianza
IL-6	Interleucina 6
IM	Insuficiencia mitral
IMC	Índice de masa corporal
IP	Insuficiencia pulmonar
IPA	Índice paquetes/año
IT	Insuficiencia tricuspídea
IVT	Integral de la velocidad de salida ventrículo izquierdo
keV	kiloelectrónvoltios
LC	Locus coeruleus

LEHR	Baja energía alta resolución
MBq	Megabequerelios
mCi	Milicurios
MDF	Músculos dilatadores de la faringe
MHz	Mega hertzios
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
NADPH	Nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido
NREM	Sin movimiento ocular rápido (<i>Non rapid eye movement</i>)
NT-proBNP	Fracción N-terminal péptido natriurético cerebral
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
ORL	Otorrinolaringológica
PAPestim	Presión estimada en arteria pulmonar
paq	Paquetes
PC	Perímetro de cuello
PCI	Periodo de contracción isovolumétrica
PCR	Proteína C reactiva
PE	Periodo de eyección
pg	Picogramos
PKA	Proteinkinasa adenosin monofosfato cálcico dependiente
PmedAP	Presión media en arteria pulmonar
PSG	Polisomnografía
PVT	Test de vigilancia motora
REM	Movimiento ocular rápido (<i>rapid eye movement</i>)
RGT	Núcleo tuberomamilar histaminérgico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SAE	Sociedad Americana de Ecocardiografía
SAHS	Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño
SEPAR	Sociedad Española de Patología Respiratoria
SPECT	Tomografía computerizada por emisión de fotón único
SpO ₂	Saturación de oxígeno (medida por pulsioximetría)
SSS	Escala de somnolencia de Stanford
SWS	<i>Slow wave sleep</i>
TA	Tensión arterial
TacelPulm	Tiempo aceleración en arteria pulmonar
TdecelE	Tiempo deceleración onda E
TEI A	Tiempo entre el cese y el comienzo del flujo mitral
TEI B	Tiempo de eyección aórtico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo
Tei	Función ventricular global o índice de rendimiento miocárdico
TIV	Tabique interventricular
TLMS	Tiempo de latencia múltiple de sueño
TMV	Tiempo de mantenimiento de la vigilancia
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
TSVI	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
TTR	Tiempo total de registro
TTS	Tempo total de sueño
UBE	Unidades de bebida estándar

UTS	Unidad de Trastornos del Sueño
VAS	Vía aérea superior
VD	Ventrículo derecho
Vd	Volumen diastólico
VED	Volumen fin de diástole
VES	Volumen fin de sístole
VI	Ventrículo izquierdo
VLPO	Área preóptica ventrolateral
Vs	Volumen sistólico
VD	Volumen telediastólico ventrículo izquierdo
VTS	Volumen telesistólico ventrículo izquierdo
χ^2	Prueba "chi" cuadrado