



Revisión

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas

Miguel Ángel Martínez-García^{a,d,*}, Joaquín Durán-Cantolla^{b,d} y José María Montserrat^{c,d}^a Unidad de Neumología, Hospital General de Requena, Valencia, España^b Unidad de Trastornos de Sueño, Hospital de Txagorritxu, Vitoria, España^c Unidad de Sueño Multidisciplinaria, Servei de Pneumologia, Institut del Tòrax, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, España^d CIBER de enfermedades respiratorias, CIBERES, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de enero de 2010

Aceptado el 3 de mayo de 2010

On-line el 30 de junio de 2010

Palabras clave:

Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

SAHS

Epidemiología

Ancianos

Edad avanzada

Diagnóstico

Tratamiento

Impacto

Presión positiva continua de la vía aérea

CPAP

RESUMEN

La pirámide población está cambiando como consecuencia de la cada vez mayor longevidad de la población por lo que se hace prioritario conocer en profundidad aquellas enfermedades que impactan con mayor frecuencia en edades avanzadas. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) afecta al 15–20% de los individuos mayores de 65 años. Sin embargo, y a pesar de esta elevada prevalencia y que en nuestro país uno de 4 estudios de sueño se realiza en ancianos y que más del 60% de estos serán tratados con CPAP, apenas existen estudios específicos para este grupo de edad sobre el diagnóstico y manejo de esta enfermedad. Probablemente el incremento fisiológico con el paso del tiempo del número de trastornos respiratorios durante el sueño sea el mayor obstáculo a la hora de definir, diagnosticar y tratar el SAHS en los ancianos. En cualquier caso y mientras llegan evidencias científicas más sólidas tanto el Consenso Nacional de SAHS como las Normativas sobre el diagnóstico y tratamiento del SAHS recomiendan que, dentro de límites lógicos, la edad por sí misma no sea un obstáculo para ofrecer a los ancianos un trato diagnóstico y terapéutico semejante al ofrecido al resto de la población.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome in the Elderly

ABSTRACT

The population pyramid is changing due to the increasing longevity of the population, making it a priority to have better knowledge of those diseases that have an increasingly major impact in advanced age. Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) affects 15–20% of individuals over 65 years. However, despite this high prevalence and that one in four sleep studies are conducted on the elderly in this country and that more 60% of these were treated with CPAP, there are few specific studies in this age group on the diagnosis and management of this syndrome. The physiological increase of the number of sleep respiratory disorders with the passing of time may be the biggest obstacle when defining, diagnosing and treating SAHS in the elderly. In any case and while more solid scientific evidence is obtained, the National SAHS Consensus, as well as the Guidelines on the diagnosis and treatment of SAHS, recommend that, within logical limits, age itself should not be an obstacle to offering the elderly diagnostic help and treatment similar to that offered to the rest of the population.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Sleep apnea-hypopnea syndrome

SAHS

Epidemiology

Elderly

Advanced age

Diagnosis

Treatment

Impact

Continuous positive airway pressure

CPAP

Introducción

No cabe duda de que la pirámide poblacional está cambiando. Gracias al progresivo avance en el conocimiento médico y a la mejora en las condiciones sociales, la longevidad de la población va en aumento, por lo que, en especial en el Primer Mundo, los

individuos de edades más avanzadas están adquiriendo un protagonismo especial en el panorama sanitario. Un estudio reciente concluye que las personas nacidas a principios del siglo *xxi* en el mundo industrializado, tendrán una esperanza de vida por encima de los 100 años y, lo que parece más importante, con una buena calidad de vida en la mayoría de los casos¹. Con este panorama, que no solo es futuro sino que ya es también presente, y teniendo en cuenta que a pesar de todo, el inexorable paso del tiempo seguirá provocando que el mayor porcentaje de visitas médicas se produzcan en el último cuarto de vida, nos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miangel@comv.es (M.Á. Martínez García).

enfrentamos a una situación en la que habrá que dar respuesta a una demanda creciente de pacientes de edades avanzadas que además exigirán de forma justa un trato diagnóstico y terapéutico semejante al proporcionado a los más jóvenes. En este sentido, España deberá enfrentarse a esta situación de una forma precoz dado que ya es el segundo país del mundo, tras Japón, con una mayor supervivencia media al nacer, estimada en 2006, según el informe del Instituto Nacional de Estadística, en 77 años para los hombres y 83,5 años para las mujeres, 6 años más que la media de la Unión Europea y con un 21% de la población mayor de 65 años que llegará a ser superior al 35% en las próximas décadas². Lógicamente, aquellas enfermedades más prevalentes en la población con especial impacto en edades avanzadas, o aquellas en las que nuestro conocimiento actual sea deficitario, serán sobre las que de forma prioritaria se deberá incidir con una mayor tenacidad. El síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS) es un ejemplo claro de esta situación dado que aglutina ambas circunstancias: su elevada prevalencia y el amplio desconocimiento de su impacto en edades avanzadas. Aceptando en nuestro país una prevalencia actual de SAHS cercana al 20% en individuos de más de 65 años y el creciente peso epidemiológico de este grupo de población, se puede estimar que actualmente existen más de 1,7 millones de individuos con SAHS mayores de 65 años, cifra que se duplicará en las próximas 3 décadas. En la siguiente revisión se reparará la evidencia científica actual sobre el SAHS en edades avanzadas y se abordará la problemática que genera la presencia de una enfermedad muy prevalente pero escasamente conocida en una sociedad cada vez más envejecida.

El sueño también envejece

Algunos estudios epidemiológicos concluyen que más de la mitad de los individuos mayores de 65 años presentan algún tipo de trastorno crónico del sueño³. Es indudable e inevitable que las actividades fisiológicas se vayan deteriorando con el paso del tiempo, y el sueño no es una excepción a esta regla. En líneas generales tanto la estructura como la duración del sueño cambian con la edad. De acuerdo con los resultados extraídos de la muestra del *Sleep Heart Health Study* con más de 2.500 individuos estudiados, posiblemente los cambios más característicos que se producen en edades avanzadas sean el incremento en el porcentaje de sueño superficial y el decremento de sueño profundo, con escasas variaciones (disminuciones menores al 5%) en el porcentaje de sueño REM, pero con una disminución general del tiempo total de sueño, así como una disminución en la eficiencia del mismo y un incremento en el número de despertares («arousals»). Estos despertares pueden llegar a ser de hasta 15 episodios por hora de sueño, si bien con importantes diferencias de género, ya que en las mujeres los cambios, en general, no parecen tan acusados⁴. Parece que estas modificaciones en la calidad y cantidad del sueño dependientes de la edad responden a variaciones neurohormonales producidas por cambios tanto en la secreción endocrina del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal⁵⁻⁹, como de la actividad neurológica^{10,11}. Entre ellas cabría destacar una disminución en la concentración de hormona del crecimiento, variaciones en el eje hipocretina-orexina, cambios en la secreción de melatonina, aumento del cortisol nocturno o aumento de citoquinas inflamatorias como la interleukina-6 e implicación de los sistemas serotoninérgicos y GABAérgicos, así como la progresiva incapacidad de mantener la regulación homeostática que marca los ritmos circadianos de vigilia-sueño en los individuos de edades avanzadas¹². En este sentido con el incremento en la edad suele existir un avance de fase que, según algunos estudios, no depende únicamente de cambios endógenos sino también de cambios en el estilo de vida

con la edad y a factores externos como la dieta, la actividad física o la exposición a la luz que se van sucediendo a medida que pasa el tiempo^{12,13}. Por otro lado, la presencia de comorbilidades crónicas en especial el insomnio, el síndrome de piernas inquietas, las artropatías, el uso de hipnóticos, o el incremento en el número de trastornos respiratorios durante el sueño (TRS), más frecuentes en edades avanzadas, inciden en una mayor desestructuración del sueño en esta franja de edad¹⁴⁻¹⁷.

Es un hecho bien estudiado que el número de TRS aumenta con la edad de forma fisiológica, debido a una mayor tendencia al colapso de la vía aérea superior con el paso del tiempo. Entre los numerosos factores que podrían explicar este fenómeno destacan los relacionados en la *tabla 1*. El grado final de colapso no parece depender de forma exclusiva del papel de uno solo de estos factores sino que mejor, parece el resultado final de la interacción de todos ellos, lo que explicaría, en cualquier caso, la gran heterogeneidad fisiológica observada para una determinada edad y, con ello, la mayor dificultad para el clínico a la hora de decidir en un paciente de edad avanzada con exceso de TRS, qué porcentaje de los eventos es patológico y qué porcentaje es fisiológico, y aún más, si esta situación debe o no ser tratado a pesar de todo¹⁸⁻²⁰. Así, Bwiliise et al sugirieron un modelo heurístico con 2 formas de SAHS; por una parte aquel de naturaleza patológica que aparecería en edades medias de la vida y que correspondería a aquellos pacientes que son diagnosticados habitualmente de SAHS en las Unidades de Sueño, y por otro, aquel que aparecería a partir de los 60 años de edad, con cierto solapamiento con el anterior, y que sería causado de forma fisiológica por el propio envejecimiento y el incremento en la colapsabilidad faríngea consiguiente. En cualquier caso este modelo dual no ha sido confirmado de una forma adecuada (*fig. 1*)²¹.

Tabla 1

Posibles causas de una mayor colapsabilidad de la vía aérea en el individuo de edad avanzada

Aumento de la resistencia de la vía aérea al dormir
Disminución diámetro de la faringe por depósito de grasa mural
Disfunción muscular faríngea
Alteraciones del os reflejos dilatadores de la faringe
Alteración de la estructura del sueño
Mayor inestabilidad respiratoria durante el sueño (eventos centrales)
Periodo postmenopáusico en la mujer
Pérdida de dientes
Frecuentes comorbilidades que son factores de riesgo (ictus, insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo, etc.)

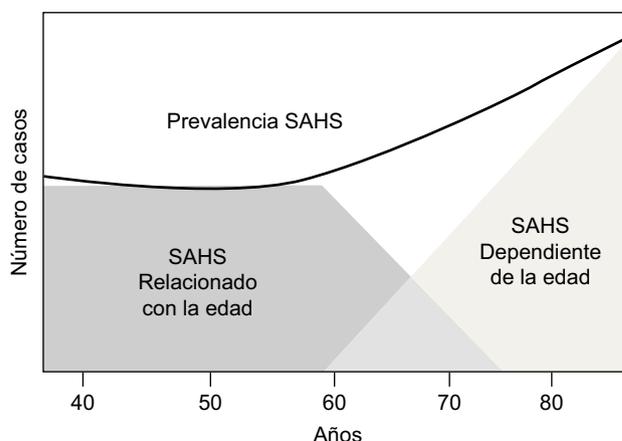


Figura 1. Hipótesis que propone 2 tipos de SAHS, uno relacionado con la edad y otro dependiente de la edad para explicar el incremento en la prevalencia de SAHS en los individuos de edad avanzada.

Epidemiología del SAHS en edades avanzadas

En la población general

Con el paso del tiempo, el incremento en la colapsabilidad de la vía aérea como consecuencia de diversos factores asociados de forma fisiológica a la edad, explica el aumento en el número de TRS observados¹⁸⁻²⁰, asociados o no a clínica secundaria a los mismos, tal y como ha sido puesto de manifiesto en diversos estudios epidemiológicos de base poblacional realizados en individuos de edad avanzada (tabla 2). Young et al²² constataron que el número de TRS aumenta de forma edad-dependiente hasta alcanzar un techo a partir de los 60 años, si bien este fenómeno de meseta no ha podido ser constatado por otros autores. En España, cabe destacar el estudio realizado por Durán et al²³ sobre una muestra de 428 individuos de la población general de entre 71-100 años. Este estudio reveló que el 67% de los hombres y el 62% de las mujeres presentaban un IAH ≥ 10 . Aceptando el diagnóstico de SAHS como la presencia de un IAH ≥ 10 con clínica compatible (hipersomnía diurna según una puntuación del cuestionario de Epworth > 10), el 20% de los varones y el 15% de las mujeres cumplían criterios para establecer el diagnóstico. Si bien este estudio, como el resto de los estudios que se detallan en la tabla 2, muestran un claro incremento en el número de TRS con síntomas, es importante clarificar que el cuestionario de Epworth, habitualmente utilizado a todas las edades para evaluar subjetivamente el grado de hipersomnía, no está validado para su uso en edades avanzadas. Además existe un incremento importante de individuos con hipersomnía no dependientes de la presencia de SAHS (comorbilidades, inactividad, obesidad, toma de psicotropos, alteraciones cognitivas, etc), y que un punto de corte de 10 en el IAH posiblemente caiga dentro del intervalo fisiológico para la mayoría de individuos. Aún con ello, Durán et al observaron que el 26% de los hombres y el 21% de las mujeres presentaban un IAH ≥ 30 , valor probablemente dentro del margen patológico incluso en individuos de edad avanzada, lo cual hace sospechar que efectivamente el SAHS presenta una elevada prevalencia en esta franja etaria, y que esta prevalencia tiende a igualarse entre hombres y mujeres en la tercera edad. Por otro lado, el incremento en el número de TRS se produce tanto a expensas de los de naturaleza obstructiva como central, especialmente de los primeros, si bien algunos autores

observan un incremento especialmente acusado en los eventos de tipo central²⁴⁻²⁷. Por último, Campos-Rodríguez et al no observaron que la edad fuera un factor determinante en el desarrollo de un SAHS localizado en la fase REM²⁸.

En las unidades de sueño

Algunos autores han observado que aquellos pacientes mayores de 65 años que son enviados por sospecha de SAHS a una unidad de sueño presentan un IAH similar a los individuos de menor edad, reflejo probablemente del semejante perfil clínico con el que son derivados^{15,29}. Recientemente ha sido completado un estudio en España con datos analizados de más de 50.000 estudios de sueño realizados entre 2002-2008 procedentes de 16 unidades de sueño que muestra que uno de cada 4 estudios de sueño (24,3%) son realizados en individuos mayores de 65 años, preferentemente varones (64,9%). Más del 70% de los mismos mostraron un IAH > 10 y de ellos alrededor del 70% fueron tratado con CPAP, porcentaje que fue aumentando de forma paulatina desde 2005, especialmente en varones de edad avanzada. Estos datos confirman que, a pesar de la escasa evidencia científica disponible sobre el diagnóstico, impacto y tratamiento del SAHS en edades avanzadas, la actividad asistencial en este grupo de edad no solo es importante sino que está creciendo en los últimos años³⁰.

¿Tienen los ancianos una clínica de SAHS diferente?

El cuadro clínico del SAHS es probablemente diferente en los ancianos en comparación con el observado en individuos jóvenes, como ocurre con otras muchas enfermedades. La forma de vivir, de contar o de sentir los síntomas quedan perfilados por las especiales características de los ancianos, aún más en una enfermedad en la que muchos de los síntomas deben de ser relatados por el compañero/a de cama, en ocasiones también de edad avanzada y con problemas neurosensoriales o el elevado porcentaje de individuos de edad avanzada que duermen solos. En este sentido, Young et al²² observaron que a partir de los 50 años, no solo disminuye de forma progresiva el número de roncodores, sino que además el porcentaje de mujeres que desconocen si roncan ya es mayor que el porcentaje de mujeres que saben que roncan mientras que en los hombres esta circunstancia aparece a partir de los 70 años, edad en el que el porcentaje de hombres que desconoce si ronca es del 26%. Algo semejante por lo tanto podríamos concluir con la identificación de las apneas presenciadas, ambos síntomas claves para determinar la probabilidad clínica «pretest» de SAHS e iniciar el algoritmo diagnóstico-terapéutico adecuado. Probablemente este fenómeno influya de una forma decisiva en una falta de consulta médica al respecto y por lo tanto en el infradiagnóstico del SAHS en el anciano.

En relación a la hipersomnía, síntoma clave para evaluar la gravedad del SAHS, existen importantes dificultades para establecer su existencia y en especial su relación con un posible SAHS en edades avanzadas por diferentes razones, entre las que destacan las siguientes:

- **Elevada prevalencia de hipersomnía en el anciano.** Algunos autores han observado que hasta el 20% de los ancianos presentan hipersomnía patológica durante el día. Bixler et al³¹ observaron en más de 16.500 individuos de la población general entre 20-100 años que la prevalencia de hipersomnía aumentaba de forma muy importante, e independientemente de otros factores de confusión, a partir de los 75 años.

Tabla 2
Estudios epidemiológicos de base poblacional más relevantes sobre SAHS realizados en población de edad avanzada

Estudio	Muestra (n)	Edad	IAH
Ancoli-Israel et al ²⁶	427	65-99	IA ≥ 5 : 28% V, 20% M IA ≥ 10 : 11% V, 10% M IA ≥ 20 : 6% V, 2% M
Zamarrón et al ²⁷	693	50-70	RDI ≥ 5 : 28,9% RDI ≥ 10 : 15,8% RDI ≥ 20 : 13,2%
Durán J et al ²³	428	71-100	IAH ≥ 5 : 81% V, 79% M IAH ≥ 10 : 67% V; 62% M IAH ≥ 20 : 44% V, 37% M IAH ≥ 30 : 26% V, 21% M
Bixler E et al ²⁵	75	65-100	IAH ≥ 5 : 24,8% IAH ≥ 10 : 23,9% IAH ≥ 20 : 13,3%
Young T et al ²³	3448	60-99	IAH < 5 : 44-49% IAH 5-14: 32-36% IAH > 15 : 19-20%
Hoch C et al ²⁴	105	65-85	IAH ≥ 5 : 35% V; 18% M IAH ≥ 10 : 22% V; 5% M

IA: Índice de apneas; IAH: índice de apneas-hipopneas; M: mujer; RDI: Respiratory Disturbance Index; V: varón.

- **Relación con múltiples factores.** Whitney et al³² estudiaron a 4.578 individuos mayores de 65 años y observaron que el exceso de hipersomnía se asociaba a múltiples factores, entre ellos: la propia edad, la obesidad, comorbilidades crónicas especialmente cardiorrespiratorias y aquéllas que provocaban dolor físico, presencia de depresión, uso de psicotropos, desestructuración del sueño, peor calidad de vida, actividad motora y clínica relacionada con el SAHS, si bien en este último caso fue una relación débil. Ello hace que la presencia de hipersomnía en el anciano tenga incluso menor especificidad que en el adulto a la hora de la sospecha clínica de SAHS.
- **Percepción de la hipersomnía como un síntoma «normal» del anciano.** Tanto el propio paciente como el equipo médico que lo atiende asumen frecuentemente como normal o relacionado con el deterioro fisiológico la presencia de una excesiva hipersomnía en el anciano. Este hecho hace que en ocasiones el paciente, no sea enviado a las unidades de sueño para su estudio si tiene una edad avanzada o que sea el propio paciente el que no consulte por esta circunstancia y por lo tanto sea una de las causas de infradiagnóstico o de diagnóstico tardío de SAHS en el anciano³³, especialmente en el sexo femenino³⁴.
- **Hipersomnía relacionada con el SAHS.** Sin embargo, algunos autores han observado como el grado de hipersomnía en el anciano derivado a una unidad de sueño es similar al de los pacientes a edades más jóvenes lo que apoya el hecho de que los ancianos son derivados por causas semejantes a los jóvenes (clínica típica) a pesar de que en entre los ancianos es muy frecuente la clínica «no típica» o paucisintomática (en relación a la hipersomnía) en aquellos con un perfil sospechoso de SAHS con más rasgos cardiovasculares o neurocognitivos^{15,29}.
- **Medición de la hipersomnía en el anciano.** Un obstáculo más es la ausencia de herramientas diagnósticas de uso extendido pero validadas específicamente en el anciano para la medición subjetiva de la hipersomnía. En este sentido el cuestionario de Epworth no está validado para su uso en edades avanzadas, por lo que algunas preguntas (como las relacionadas con la conducción) no tendrían sentido en un porcentaje elevado de ancianos que ya no conducen. Su uso debe realizarse con precaución³⁵.

Por lo tanto, se puede concluir que muchos de los datos clínicos y antropométricos como la roncopatía crónica, las apneas observadas, la presencia de hipersomnía, el índice de masa corporal, el perímetro del cuello o el perímetro de la cintura pelviana, que suelen relacionarse con la clínica típica de SAHS en el individuo de mediana edad, parecen tener un valor predictivo más limitado en el anciano tanto por la disminución de su especificidad como por la dificultad en su medición o la presencia con la edad de mecanismos adaptativos^{22,36}. En contrapartida, sin embargo, la presencia de un SAHS en el anciano parece relacionarse mejor con una serie de aspectos clínicos más específicos de este grupo de edad habitualmente de la esfera neurocognitiva y cardiovascular, especialmente la primera, y que pueden ser la forma de presentación de esta enfermedad en muchas ocasiones por lo que siempre han de ser tenidos en cuenta. En este sentido algunos autores han relacionado el SAHS en el anciano con la aparición o empeoramiento de síntomas depresivos^{37,38}, crisis epilépticas³⁹, glaucoma⁴⁰, nicturia no explicada⁴¹, caídas frecuentes⁴², demencia^{43,44} y posiblemente también un exceso de eventos cardiovasculares⁴⁵⁻⁴⁸. Por ello es probable que el concepto de elevada, media o baja probabilidad clínica «pretest» que se suele utilizar para clasificar a los pacientes enviados por sospecha clínica de SAHS no sea válido en el grupo de ancianos y deba ser revisado para su utilización en este grupo de edad⁴⁹.

Diagnóstico del SAHS en el anciano

La polisomnografía (PSG) completa es el «gold standard» actual para el diagnóstico del SAHS en todas las edades⁵⁰⁻⁵². La gran presión asistencial en los últimos años a causa de la creciente frecuencia de pacientes derivados por sospecha de SAHS y la escasa accesibilidad para algunos centros de la PSG han hecho que hayan proliferado algunos dispositivos que evitan las variables neurofisiológicas, simplificando con ello técnicamente la prueba con una pérdida de eficacia diagnóstica asumible bajo determinadas circunstancias⁵³. Sin embargo, en pacientes con patología cardiopulmonar de base, inestabilidad del sueño, toma de psicotropos capaces de modificar la arquitectura del sueño, la posibilidad de diagnósticos alternativos al SAHS o clínica sugestiva de SAHS a pesar de la negatividad de la prueba de sueño simplificada, se recomienda la realización de un estudio completo mediante PSG⁵³. En el paciente anciano, se reúnen frecuentemente muchas de estas circunstancias que impactan sobre la duración y la arquitectura del sueño, lo que hace que, siempre que sea posible, sea preferible la realización de una PSG completa para el diagnóstico del SAHS⁵⁴. Por otro lado, la frecuencia de eventos centrales^{24,25} y la prevalencia de síndrome de piernas inquietas⁵⁵ en el paciente de edad avanzada son mayores que en el individuo joven lo que suponen otros inconvenientes a la hora de utilizar un dispositivo simplificado, habitualmente no validado para este tipo de eventos o sin posibilidad de electromiogramas tibiales. Aún con ello, y debido a las dificultades logísticas ya comentadas para la realización de una PSG en muchos centros, la realización de una prueba simplificada sería aceptable en algunos casos y circunstancias de falta de accesibilidad o en los ancianos de menor edad con clínica sugestiva de SAHS sin comorbilidades cardiopulmonares significativas o en el seno de estudios epidemiológicos. Si la decisión es la de utilizar un dispositivo simplificado es posible que la realización de estudios domiciliarios tenga una especial relevancia en edades avanzadas dado que permite que el paciente descanse en su ambiente habitual, si bien tiene la desventaja de la menor habilidad del anciano en el manejo del dispositivo y los frecuentes despertares por nicturia o alteraciones neurocognitivas y por lo tanto en un probable aumento de estudios no válidos. A pesar de que la variabilidad noche a noche de los resultados de la PSG es mayor en individuos de edad avanzada⁵⁶, se acepta que, al igual que en los jóvenes, la realización de una sola PSG completa válida es suficiente para establecer el diagnóstico. La mayoría de estudios en los que se basan los algoritmos diagnósticos de decisión (probabilidad clínica pretest y pruebas diagnósticas) han sido construidos en base a estudios realizados en varones de entre 30-70 años para después ser extrapolados al resto de la población adulta (mujeres y ancianos), por lo que el diagnóstico del SAHS en el anciano, que además suele presentar una clínica atípica, es otro de los retos científicos a resolver en los próximos años. Son necesarios estudios que confirmen la validez de los dispositivos simplificados en esta franja de edad bajo determinadas circunstancias.

Impacto del SAHS en el anciano. Un dilema que continua

Existen muy pocos estudios con un suficiente nivel de evidencia científica que analicen el impacto de la existencia de un exceso de TRS o de síntomas de SAHS en el anciano. Probablemente los principales problemas estriban en que se desconoce cuál es el punto de corte en el IAH que puede ser considerado como patológico, si el IAH es la mejor forma de identificación del SAHS en el anciano, qué porcentaje de TRS son debidos a la propia edad y no impactan negativamente en el

anciano o finalmente qué síntomas/signos clínicos debemos tomar en consideración. De estos escasos estudios, las conclusiones que se extraen son confusas y en ocasiones contradictorias.

Impacto sobre la calidad de vida

Algunos estudios han puesto de manifiesto que tanto la presencia de un exceso de TRS como de hipersomnia diurna, si bien son menos específicos de SAHS en el anciano, son capaces sin embargo de deteriorar la calidad de vida del mismo. Stepnowsky et al⁵⁷ observaron que el impacto sobre la calidad de vida era evidente a partir de un IAH > 15 mientras que Baldwin et al⁵⁸ en un amplio grupo de 6.440 individuos con una edad media superior de 63 años (aunque no exclusivamente ancianos) en el seno del *Sleep Heart Health Study* mostraron que este impacto era significativo con un punto de corte por encima de 30 utilizando un cuestionario general de calidad de vida (SF-36). De la misma forma estos autores observaron que la presencia de hipersomnia diurna (Epworth > 11) también se relacionaba con un descenso en todas las dimensiones del cuestionario. En este sentido, un estudio reciente realizado sobre 198 pacientes que acudieron por sospecha de SAHS y en los que se confirmó este diagnóstico (98 de ellos mayores de 65 años) comparables según la puntuación del cuestionario de Epworth (alrededor de 12 puntos) y en el IAH (entre 37-40) reveló que aquellas variables que influían de forma significativa en la calidad de vida de los individuos jóvenes por orden de importancia eran la hipersomnia, la edad, el IMC y el IAH, pero que en el anciano el impacto de la presencia de comorbilidades y la propia edad era muy superior al de las variables relacionadas con el SAHS, quedando la hipersomnia en cuarto lugar si bien producía descensos significativos sobre todo en la dimensión física del cuestionario de calidad de vida¹⁵. Otros estudios sin embargo no han evidenciado tal relación, así recientemente Kezirian et al no observaron ninguna asociación entre los valores en el cuestionario de Pittsburg (PSQI) o el cuestionario FOSQ y el IAH en 2.849 individuos varones con una edad media de 76,4 años, tras ajustar los resultados por el tiempo total de sueño⁵⁹.

Impacto cardiovascular

De aquellos estudios que analizan el impacto del SAHS en la esfera cardiovascular, muy pocos están realizados de forma exclusiva en pacientes con edad avanzada. Desde un punto de vista fisiopatológico, Chung et al⁶⁰ han observado que en individuos mayores de 60 años con SAHS, el IAH se correlacionó con los niveles de proteína C reactiva, conocido factor de riesgo cardiovascular⁶¹. En el mismo sentido Roche et al recientemente observaron en 851 pacientes (58,5% mujeres) con una edad media de 68 años, una correlación significativa entre el valor de la PCR y la presencia de un índice de desaturación de la oxihemoglobina (ODI) > 10 pero no con el IAH, apoyando el hecho de la importancia de la hipoxemia intermitente en esta asociación⁶². Por otra parte, Nieto et al⁶³ en una amplia cohorte de pacientes ancianos (n=1.037) de entre 68-96 años extraídos de la cohorte del *Sleep Heart Health study/Cardiovascular Health Study* mostraron que tanto el IAH como la hipoxemia, especialmente esta última, se asociaron a una disfunción endotelial cuantificada mediante el análisis del flujo de la arteria braquial, si bien esta relación fue especialmente intensa por debajo de los 80 años, lo que pone de evidencia que si bien existe cierta plausibilidad biológica para explicar una posible relación entre el SAHS y un exceso de eventos cardiovasculares entre los ancianos, es posible que a la vez exista algún factor protector o resistente en los individuos de mayor edad al efecto de las apneas e hipoxemia, como ha sido sugerido por

algunos autores al intentar explicar la menor mortalidad generada por el SAHS en edades avanzadas^{64,65} y ratificado en estudios animales⁶⁶. En el campo de los estudios clínicos realizados exclusivamente en ancianos, algunos autores han observado que la presencia de TRS centrales (pero no obstructivos) se relacionaron con una peor función cardíaca sistólica y la presencia de fibrilación auricular, mientras que los eventos obstructivos se asociaron con una mayor intensidad a extrasistolia ventricular nocturna⁶⁷⁻⁶⁹. Por último, Endershow et al observaron en 70 individuos (57% mujeres) con una edad media de 74,9 años que la presencia de un IAH > 15 se asoció, tras ajustarlo para diferentes variables de confusión, con un incremento en las cifras tensionales nocturnas tanto sistólicas como diastólicas⁶⁹. Asimismo cabría destacar algunos grandes estudios que analizan el impacto cardiovascular del SAHS y que no excluyen a pacientes de edad avanzada⁷⁰⁻⁷² en los que en general se observa un incremento en el riesgo cardiovascular incluso en pacientes con SAHS leve-moderado, si bien como han puesto de manifiesto análisis a posteriori de alguno de estos estudios, este riesgo parecía más pronunciado en los pacientes con menor edad⁷³. Mención aparte merecen los estudios que analizan la relación entre SAHS y el ictus, dado que esta enfermedad aparece fundamentalmente en ancianos, Muñoz et al analizaron⁴⁸, tras 6 años de seguimiento, a 394 individuos entre 70-100 años constatando que la presencia de un IAH > 30 suponía un riesgo ajustado de ictus 2'5 veces mayor. Los resultados son semejantes en aquellos estudios tanto transversales como longitudinales que no excluyen a los pacientes ancianos pero en los que son predominantes^{45,46,74-76}. Sin embargo otros autores no observan una relación significativa entre un exceso de TRS o de sintomatología de SAHS con una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares o hipertensión arterial al analizar cohortes amplias de sujetos con una edad mayor de 60 años⁷⁷⁻⁷⁹.

Impacto sobre la mortalidad

El análisis de la mortalidad general es uno de los factores clave a la hora de valorar el impacto del SAHS sobre los individuos de edad avanzada. Sin embargo, hasta el momento, los resultados ofrecidos por la literatura son contradictorios. Dado que los últimos grandes estudios sobre mortalidad general en SAHS no incluyen a sujetos mayores de 65 años^{80,81}, quizá el estudio de mayor calado sea el liderado por Lavie et al⁶⁴ sobre 14.583 individuos varones entre 20-95 años seguido durante algo más de 4,5 años en los que observó que la presencia de un IAH > 30 (con respecto a los individuos con un IAH < 10) presentaban un exceso de mortalidad solo identificable en varones menores de 50 años ajustado por edad e IMC. Una circunstancia sorprendente en este estudio en cualquier caso fue que los individuos de más de 70 años presentaban una mortalidad incluso menor que los individuos de igual edad de la población general. Estos hechos son explicados por los autores por la existencia de algún mecanismo protector de las consecuencias de las apneas en individuos de edad avanzada^{64,65,73}, si bien no puede ser descartado que la diferencia de mortalidad sea debida a diversas limitaciones en la metodología de los estudios relativas a sesgos de gravedad, por diferentes adherencias al tratamiento con CPAP, o por cambios en el número de TRS a lo largo del tiempo en individuos seguidos durante años en el seno de estos estudios en los que se toma el valor del IAH al comienzo del estudio para generar conclusiones al final del mismo tras años de seguimiento. Otros estudios han encontrado resultados semejantes como He et al en su clásico estudio sobre mortalidad, uno de los pioneros sobre el tema, al observar un exceso de mortalidad entre aquellos individuos con un IAH > 20, si bien dependiente de la edad dado que solo era

significativa en individuos por debajo de los 50 años⁸² u otros estudios más recientes en los que, si bien observaron un exceso de mortalidad en individuos con un exceso de TRS^{70,83,84}, análisis a posteriori parecen indicar que dicha mortalidad se centra fundamentalmente en individuos de menor edad que no siguieron el tratamiento con CPAP⁷⁰.

Otros autores, sin embargo, si bien con estudios de menor tamaño, han llegado a conclusiones diferentes. Así, Ancoli-Israel et al⁸⁵ observaron en 426 individuos que aquellos individuos de entre 65-95 años (edad media al inicio del estudio 72,5 años) con un IAH > 30 seguidos durante 11 años presentaban una mayor mortalidad, si bien el IAH no fue un factor directo de mortalidad sino probablemente el exceso de patología cardiovascular que inducía, que sí se relacionó directamente con este exceso de mortalidad. Por otra parte nuestro grupo de trabajo siguió durante 5 años a un grupo de 223 pacientes que habían sufrido un ictus con una edad media superior a los 73 años observando que aquellos con un SAHS no tratado (IAH > 20) presentaban una mortalidad entre 1,6-2,7 veces superior al grupo de pacientes sin SAHS o con SAHS tratado de forma efectiva con CPAP⁴⁵. Resultados semejantes fueron encontrados por Parra et al al seguir durante una media de 2 años a 161 pacientes con una edad media de 72 años que habían sufrido un ictus y observar que por cada incremento de 1 punto en el IAH se evidenciaba un incremento del 5% de mortalidad⁸⁶.

En resumen, las evidencia actuales invitan a pensar que si bien un exceso de TRS (en especial un IAH > 30) supone un incremento en la mortalidad general y especialmente cardiovascular, este efecto es menor en individuos de edad avanzada, en los que este exceso de mortalidad se desvanece. Si bien no podemos descartar sesgos metodológicos, especialmente sesgos de gravedad en los estudios, algunos autores han señalado que la explicación podría residir en que los efectos cardiovasculares del SAHS afectan fundamentalmente a jóvenes en los que podrían producir este exceso de mortalidad y que por lo tanto los individuos de mayor edad serían supervivientes con una menor tasa de mortalidad y de alguna forma resistentes a la acción dañina de las apneas, hipopneas y desestructuración del sueño producido por el SAHS.

Impacto neurocognitivo

Si bien la presencia de un SAHS ha demostrado presentar efectos negativos sobre diferentes parámetros neurocognitivos en la población general que mejoran tras el tratamiento con CPAP (vigilancia psicomotora, déficit en el grado de atención, ejecución de labores, capacidad motora, habilidades de construcción, velocidad de respuesta ante estímulos)^{87,88}, nuevamente los resultados de la literatura se muestran contradictorios al estudiar al grupo específico de ancianos, dado que tanto el deterioro de estas funciones producido por la propia edad como la presencia de enfermedades neurocognitivas en el anciano son en ocasiones variables de confusión insalvables. Phillips et al^{89,90} observaron tras 3 años de seguimiento en 92 individuos mayores de 50 años que la presencia de un IAH > 5 no producía deterioro cognitivo significativo si bien los resultados negativos de este estudio podrían atribuirse a un escaso tiempo de seguimiento y a un punto de corte excesivamente bajo en el IAH. Por otro lado Cohen-Zion et al⁹¹ observaron en 140 ancianos, sin embargo, que el IAH se asociaba a un deterioro cognitivo objetivable mediante el cuestionario Mini-Mental. Dentro del apartado de deterioro cognitivo merecen especial atención 2 enfermedades y su relación en el anciano con un exceso de TRS: la demencia (en especial la enfermedad de Alzheimer) y la depresión. Tanto la demencia como un exceso de TRS son muy frecuentes en el anciano por lo que ambas enfermedades puede coexistir en el mismo

individuo^{92,93}, si bien más allá del cruce de prevalencias, algunos autores encuentran una relación entre ambas enfermedades con una base fisiopatológica plausible centrada en la fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente nocturna^{94,95}. En este sentido, algunos estudios ha observado una relación entre la gravedad del SAHS y la presencia de enfermedad de Alzheimer^{96,97} con un impacto negativo sobre la memoria en especial en aquellos pacientes portadores del genotipo APOE epsilon4⁹⁸. Por último en relación con el diagnóstico de depresión o síntomas depresivos, si bien se ha relacionado en ancianos con la presencia de un exceso de TRS^{99,100}, no existen hasta la fecha estudios con un suficiente nivel de evidencia que confirmen esta relación. Analizando en conjunto los resultados de la literatura la idea que subyace podría ser que la relación entre el IAH y un impacto negativo sobre la esfera neurocognitiva en el anciano podría producirse a partir de IAH > 30, o un índice incluso menor si se acompaña de hipersomnia patológica.

Impacto económico

Independientemente de las importantes dudas relacionadas con el impacto del SAHS en el individuo anciano, Tarasiuk et al¹⁰¹ demostraron al comparar a 158 ancianos (67-89 años) con 1.166 individuos control más jóvenes (40-64 años) con una proporción 1:1 de pacientes con y sin SAHS y seguidos durante 2 años que aquellos pacientes con SAHS generaban un gasto sanitario previo al diagnóstico 1,8 veces mayor que aquellos individuos sin SAHS y que a su vez los ancianos con SAHS provocaban un gasto 1,9 veces mayor que los jóvenes con SAHS. Un análisis multivariado puso de manifiesto que gran parte del gasto de los ancianos con SAHS se relacionaron con enfermedades cardiovasculares y la toma de psicotropos.

Opciones terapéuticas

Si bien en general la evidencia científica alcanzada en el estudio del SAHS en el anciano es escasa, como ya ha sido comentado, en relación a los aspectos terapéuticos es especialmente preocupante. A pesar de que el primer tratamiento con CPAP se prescribió hace ya más de un cuarto de siglo y de que en nuestro país uno de cada 4 estudios de sueño son realizados en individuos mayores de 65 años, con más del 70% de ellos en tratamiento con CPAP³⁰, no existe ningún ensayo clínico que demuestre la efectividad de este tratamiento sobre los aspectos fundamentales referidos a síntomas o efecto sobre la estructura del sueño en pacientes de edad avanzada¹⁰². Por ello, las decisiones actuales se basan en la evidencia obtenida a partir de la extrapolación de los resultados de ensayos clínicos sobre la eficacia del tratamiento con CPAP en adultos jóvenes o en aquellos estudios en los que participan también ancianos, pero sin un análisis específico de este grupo de edad. Por ello el Censo Nacional sobre el SAHS publicado en 2005 acepta que la edad no debe de ser por sí sola un obstáculo para el tratamiento con CPAP en pacientes de edad avanzada con SAHS, siempre dentro de límites razonables⁴⁹, mientras que no aparezcan estudios con un nivel de evidencia suficiente que demuestren lo contrario.

Ensayos clínicos aleatorizados

Para el estudio pormenorizado de la información relevante que ofrece la literatura sobre el efecto del tratamiento con CPAP en el individuo de edad avanzada fue realizada una búsqueda en la base de datos Medline con los siguientes términos: «CPAP or continuous positive airway pressure» en el título del manuscrito

restringiendo la búsqueda a los ensayos clínicos aleatorizados en los que participaran de forma exclusiva o parcial individuos de al menos 65 años de edad con elección manual posterior de aquellos relevantes para la presente revisión. La pauta general fue la falta de inclusión de individuos mayores de 60-70 años en los ensayos clínicos y dentro del grupo de estudios en los que sí que estaban incluidos, se observó un mayor número de ellos acerca del efecto de la CPAP sobre diferentes aspectos de la patología cardiovascular en la última década mientras que los estudios relacionados con la efectividad del tratamiento con CPAP sobre la sintomatología relacionada con SAHS se remontaban a unos años anteriores. Fueron finalmente identificados 38 ensayos clínicos relevantes¹⁰³⁻¹⁴¹ de los que 8 utilizaron comprimidos como grupo control, 22 usaron sham-CPAP (con presiones por debajo de 2 cmH₂O), 7 compararon la CPAP con un tratamiento conservador y 1 incluyó a individuos sanos como grupo control. Como resultado global podría comentarse que en lo referente al efecto sobre las variables clínicas y de estructura del sueño, en general el tratamiento con CPAP disminuyó de forma significativa el número de TRS, produciendo una normalización de la arquitectura del sueño con disminución de la fase I de sueño superficial e incremento de las fases de sueño profundo. Ello produjo una mejoría en los síntomas relacionados con el SAHS en especial la hipersomnia, salvo en individuos sin hipersomnia valorada mediante pruebas objetivas y en las formas leves de la enfermedad. Más controvertidos resultan los resultados referentes al efecto de la CPAP sobre las variables neurocognitivas en los que algunos estudios muestran mejorías con CPAP y otros no, sobre variables como la memoria, funciones ejecutivas, procesos cognitivos o mantenimiento de la atención. En este sentido, cabe destacar, el estudio de Chong et al¹¹³ que observaron una mejoría significativa de la hipersomnia tras 6 semanas de tratamiento con CPAP en 39 pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer con una edad media de 78 (7,04) años; rango (53-91), que además mostraron una buena tolerancia al dispositivo de alrededor de 5 h/noche. En lo referente al efecto sobre la calidad de vida los resultados también son inconsistentes utilizando como medidas el SF-36, un cuestionario de calidad de vida general o el Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) específico del impacto de la hipersomnia, a pesar de que como ya se ha indicado en general el efecto de la CPAP sobre la medición de la hipersomnia fue positiva.

Dentro del análisis del efecto de la CPAP sobre diferentes aspectos de la esfera cardiovascular se encuentran los 2 únicos estudios que fueron realizados de forma exclusiva en pacientes con más de 60 años. Zhang et al¹²² incluyeron a pacientes con una rango de edad entre 60-74 años observando que aquellos con SAHS (IAH medio 37 [9,6]) con respecto a controles sanos no presentaban un deterioro de diversas variables analíticas entre las cuales se encontraban el hematocrito, viscosidad sanguínea, agregación plaquetaria, la coagulabilidad sanguínea y los niveles de fibrinógeno. Por otro lado Hsu et al¹²⁴ no observaron efecto del tratamiento con CPAP sobre la somnolencia, calidad de vida o recuperación neurológica en 30 pacientes con un rango de edad entre 65-81 años con ictus y un IAH > 30 tras ser aleatorizados a recibir CPAP o tratamiento conservador durante 8 semanas si bien la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes fue muy pobre (media de 1,3 h/noche). Para el resto de estudios, que no excluyeron a los ancianos, los resultados son dispares. Algunos estudios muestran descensos en las cifras tensionales sistólicas y/o diastólicas con el tratamiento con CPAP mientras que otros no observan este efectos. Cabe destacar en este sentido 3 estudios españoles finalizados recientemente sobre el efecto de la CPAP sobre diferentes parámetros y que no excluyen a pacientes ancianos. Barbé et al¹³⁷ y Durán et al¹³⁸ concluyen un descenso aproximado de 2 mmHg en las cifras tensionales, en especial en

individuos con buena tolerancia a la CPAP independientemente de los síntomas. Por otro lado Parra et al¹³⁹ no observaron un efecto apreciable del tratamiento con CPAP sobre la recuperación funcional, calidad de vida y mortalidad a 2 años en un grupo amplio de individuos con una edad media de 64,04 años (rango: 34-80 años) en fase aguda de un ictus. En cualquier caso es necesario recalcar que sería necesario el análisis de la distribución de los pacientes por edades para valorar de forma adecuada los resultados en especial aquellos relacionados con el efecto de la CPAP sobre las cifras de hipertensión arterial y su impacto sobre la morbimortalidad posterior en el anciano.

Estudios observacionales

De la misma forma que en los ensayos clínicos, existen muy pocos estudios que analicen el efecto de la CPAP en individuos de edad avanzada de forma exclusiva o casi exclusiva utilizando estudios observacionales. La mayoría de ellos se refieren a subgrupos de individuos afectados de enfermedades que impactan sobre todo en edades avanzadas como los trastornos neurocognitivos o la enfermedad cerebrovascular. Aloia et al¹⁴¹ observaron en un grupo reducido de pacientes mayores de 55 años con SAHS (IAH > 10) que el uso de CPAP durante 3 meses producía una mejoría de algunos parámetros neuropsicológicos como la capacidad de atención y diferentes habilidades psicomotoras y verbales. Por otra parte, Martínez-García et al¹⁵ observaron que a pesar de que el impacto del SAHS sobre la calidad de vida en pacientes mayores de 65 años era menor que en individuos de menor edad, el tratamiento con CPAP mejoró de forma significativa algunos aspectos de la calidad de vida tanto en individuos ancianos como en jóvenes al compararlo con los parámetros de normalidad obtenidos en población general de igual edad y sexo, fundamentalmente a través de una mejoría de la hipersomnia. Desde el punto de vista cardiovascular, además del extenso estudio de Marín et al⁷⁰ sobre un efecto positivo del tratamiento con CPAP sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales en pacientes con SAHS que toleraron la CPAP, cabe destacar 2 estudios realizados sobre una cohorte acumulada de pacientes tras sufrir un ictus seguidos durante 2 años⁴⁵ y 5 años⁴⁶ en los que se observó que el tratamiento con CPAP redujo respectivamente tanto la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares (especialmente un segundo ictus) como de mortalidad hasta llegar a unas cifras semejantes a aquellos pacientes sin SAHS o con enfermedad leve.

Cumplimiento de la CPAP

Un aspecto importante en el tratamiento con CPAP en el anciano es el nivel de cumplimiento de este tratamiento que pueden alcanzar. El paciente anciano puede presentar una serie de características que se han asociado a un peor cumplimiento como vivir solo, menor sintomatología en especial hipersomnia, menos destreza o alteración de las capacidades cognitivas, comorbilidades, deficiencias neurológicas¹⁴². Sin embargo los estudios realizados al respecto han puesto de evidencia que el grado de cumplimiento de la CPAP no es peor que en individuos más jóvenes, incluso en pacientes con deterioro neurocognitivo. Por otro lado Kostikas et al observaron que la presión necesaria en individuos ancianos es de 2,5 mmHg menor por término medio para una gravedad de SAHS semejante, quizá reflejo de la menor resistencia las vías aéreas a su dilatación por factores externos por el menor tono muscular de base, o de la mayor distensibilidad pulmonar, lo cual probablemente sea la causa de una adherencia semejante a los jóvenes a pesar de estas características negativas para el cumplimiento¹⁴³.

Tabla 3

Características comparativas del SAHS en los ancianos con respecto a individuos de menor edad

Fisiopatología	Mayor colapsabilidad de las vías aéreas
Prevalencia	Mayor prevalencia de eventos respiratorios durante el sueño Mayor prevalencia de SAHS
Clínica	Menor especificidad de los síntomas típicos Mayor frecuencia de síntomas atípicos
Diagnóstico	Preferible por PSG completa Métodos abreviados en individuos de menos edad sin comorbilidades significativas
Impacto	Mayor impacto neurocognitivo ¿Menor impacto cardiovascular? Menor impacto sobre la calidad de vida Incremento del coste sanitario
Tratamiento	Menor evidencia científica El mismo que en los jóvenes Buena tolerancia a CPAP Mayor dificultad de tratamientos alternativos
Pronóstico	Menor impacto sobre la mortalidad

Conclusiones

Si bien es digna de admiración y necesaria la investigación básica o aplicada compleja tanto en el SAHS como en otras disciplinas, no debemos ni podemos dejar más de lado la búsqueda de respuestas a preguntas básicas con un impacto directo en nuestra práctica clínica diaria. En este sentido, descubrir qué es y cómo debemos realizar el manejo diagnóstico y terapéutico del SAHS en el anciano es un excelente ejemplo. Por otro lado, acercarse a estas respuestas probablemente no sea especialmente complejo, dado que disponemos de la materia prima: el elevado número de ancianos en nuestro país, y las variables a investigar no son otras que las fundamentales o básicas en un estudio de investigación: impacto, diagnóstico y efecto del tratamiento. Tal y como recomienda tanto el Consenso Nacional sobre SAHS como la reciente Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del SAHS deberíamos tomar en consideración algunos aspectos importantes referentes al SAHS en el anciano: realizar siempre una anamnesis que incluya aspectos específicos del anciano; no considerar que la hipersomnia es un síntoma fisiológico inherente del anciano, ya que una excesiva hipersomnia diurna es siempre patológica independientemente de la edad del paciente y por último no negar métodos diagnósticos o terapéuticos en el paciente con sospecha de SAHS aduciendo motivos relativos únicamente a la edad del paciente (tabla 3). El resto, y hasta que se consiga una mejor evidencia científica, deberemos dejárselo a nuestro sentido común.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374:1196-208.
- Instituto Nacional de Estadística (INE) 2008. Disponible en: www.ine.es. Última visita. Diciembre 2009.
- Schubert CR, Karen MS, Cruickshanks KJ, Dalton DS, Klein BEK, Klein R, et al. Prevalence of sleep problems and quality of life in an older population. *Sleep*. 2002;25:48-52.
- Redline S, Kirchner HL, Quan SF. The effect of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med*. 2004;164:406-18.

- Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman T. Middle aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1489-95.
- Prinz PN, Moe KE, Dulberg EM. Higher plasma IGF-1 levels are associated with increased delta sleep in healthy older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50A:222-6.
- Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000;284:861-8.
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol*. 2002;59:1553-62.
- Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels. Physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2087-95.
- Shiromani PJ, Lu J, Wagner D. Compensatory sleep response to 12 h wakefulness in young and old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278:125-33.
- Basheer R, Shiromani PJ. Effects of prolonged wakefulness on c-fos and AP1 activity in young and old rats. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001;89:153-7.
- Kendall AR, Lewy AJ, Sack RL. Effects of aging on the intrinsic circadian period of totally blind humans. *J Biol Rhythms*. 2001;16:87-95.
- Duffy JF, Zeitzner JM, Rimmer DW. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:e297-303.
- Collop NA. The significance of sleep-disordered breathing and obstructive sleep apnea in the elderly. *Chest*. 1997;112:867-8.
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Montserrat JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med*. 2009;10:104-11.
- Launois SH, Pépin JL, Lévy P. Sleep apnea in the elderly: A specific entity? *Sleep Med Rev*. 2007;11:87-97.
- Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:761-89.
- White DP, Lombard RM, Cadieux RJ, Zwillich CW. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol*. 1985;58:365-71.
- Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007;131:1702-9.
- Harrington JJ, Lee-Chong T. Sleep and older adults. *Clin Chest Med*. 2007;28:673-84.
- Bliwise DL. Normal aging. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 26-42.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:893-900.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, De La Torre G, Solles J, Goicolea A, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea-hypopnoea and related clinical features in the elderly. A population based-study in the general population aged 71-100. WFSRS. World Conference Sleep odyssey 2001. Punta del Este. Uruguay.
- Hoch CC, Reynolds CF, Monk TH, Buysse DJ, Yeager AL, Houck Pr, et al. Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep*. 1990;13:501-11.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. Prevalencia and severity. *Am Respir J Crit Care Med*. 1998;157:144-8.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fel R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-95.
- Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Álvarez JM, Golpe A, Rodríguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50 to 70 year old individuals. A survey. *Respiration*. 1999;66:317-22.
- Campos-Rodríguez F, Fernández Palacín A, Reyes Núñez N, Reina González A. Características clínicas y polisomnográficas del síndrome de apneas durante el sueño localizado en la fase REM. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:330-4.
- Levy P, Pepin JL, Malauzat D, Emeriau JP, Legar JM. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep*. 1996;19(3 suppl):s29-38.
- Martínez-García MA, Amilibia J, Chiner E, Queipo C, Diaz de Atauri J, Carmona-Bernal C, et al. Apnea del sueño en individuos de edad avanzada. Actividad asistencial (2002-2008) en España. *Arch Bronconeumol*. 2010. 10.1016/j.arbres.2010.06.007.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population simple: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4510-5.
- Whitney CW, Enrogh PL, Newman B, Bonekat W, Foley D, Quan SF. Correlates of daytime sleepiness in 4578 elderly persons: the Cardiovascular Health Study. *Sleep*. 1998;21:27-36.
- Collop NA. The significance of sleep-disordered breathing and obstructive sleep apnea in the elderly. *Chest*. 1997;112:867-8.
- Roure N, Mediano O, Durán-Cantolla J, García Río F, de la Peña M, Capote F, et al. Influencia del sexo en las variables clínicas y polisomnográficas del síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:685-8.

35. Chiner E, Arriero J, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño. Arch Bronconeumol. 1999;35:422-7.
36. Hernández C. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño sin somnolencia. Arch Bronconeumol. 2009;45:240-4.
37. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5201 older adults. Sleep. 1996;19:531-8.
38. Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. Acta Neurol Scand. 2007;116:277-88.
39. Annette M, Chihorek, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. Neurology. 2007;69:1823-7.
40. Abdal H, Pizzimenti JJ, Purvis CC. The eye in sleep apnea syndrome. Sleep Med. 2006;7:107-15.
41. Endershaw YW, Jonson TM, Kutner MH, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and nocturnal in older adults. J Am Geriatr Soc. 2004;52:957-60.
42. Brassington GS, King AC, Bliwise DL. Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adults aged 64-99 years. J Am Geriatr Soc. 2000;48:1234-40.
43. Kadotani H, Kadotani T, Young T, Peppard PE, Finn L, Colrain IM, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. JAMA. 2001;285:2888-90.
44. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: The Sleep Heart Health Study. Neurology. 2004;63:664-8.
45. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:36-41.
46. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. Chest. 2005;128:2123-9.
47. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:375-80.
48. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. Stroke. 2006;37:2317-21.
49. Consenso Nacional sobre el Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol. 2005;41(supl 4):1-110.
50. Cusida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep. 2005;28:499-521.
51. Hernández C, Durán-Cantolla J, Lloberes P, González M. Novedades en la epidemiología, la historia natural, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol. 2009;45(Supl 1):3-10.
52. Camarasa A, Gonzalez Vergara D, Serrano Rebollo JC, Barbe F. El síndrome de apnea-hipopnea del sueño en 2009. Arch Bronconeumol. 2009;45(Supl.3):14-21.
53. Misra S, Malow BA. Evaluation of sleep disturbances in older adults. Clin Geriatr Med. 2008;24:15-26.
54. Norman D, Loredó JS. Obstructive sleep apnea in older adults. Clin Geriatr Med. 2008;24:151-65.
55. Mosko SS, Dickel MJ, Paul T, LaTour T, Dhillon S, Granim A, et al. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident seniors. J Am Geriatr Soc. 1988;36:502-8.
56. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J. Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. Sleep. 1998;11:340-8.
57. Stepnowsky C, Johnson S, Dimsdale J, Ancoli-Israel S. Sleep apnea and health-related quality of life in African-American elderly. Ann Behav Med. 2000;22:116-20.
58. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto J, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. Sleep. 2001;24:96-105.
59. Kezirian EJ, Harrison SL, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud K, Goldberg AN, et al. Behavioral correlates of sleep-disordered breathing in older men. Sleep. 2009;32:253-61.
60. Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Ahn HJ. Endothelial dysfunction and inflammatory reactions of elderly and middle-aged men with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2009;13:11-7.
61. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino Sr R, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008;1:92-7.
62. Roche F, Gaspoz JM, Pichot V, Picard-Kossovsky M, Maudoux D, Garcin A, et al. Association between C-reactive protein and unrecognized sleep-disordered breathing in the elderly. Eur Respir J. 2009;33:797-803.
63. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:354-60.
64. Lavie P, Lavie L, Herer P. All cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. Eur Respir J. 2005;27:1-7.
65. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. Med Hypotheses. 2006;66:1069-73.
66. Bianchi G, Di Giulio C, Rapino C, Rapino M, Antonucci A, Cataldi A. P53 and p66 proteins compete for hypoxia-inducible factor 1 alpha stabilization in young and old rat hearts exposed to intermittent hypoxia. Gerontology. 2006;52:17-23.
67. Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, et al. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. Arch Intern Med. 2009;169:1147-55.
68. Johansson P, Alehagen U, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in an elderly community-living population: Relationship to cardiac function, insomnia symptoms and daytime sleepiness. Sleep Med. 2009;10:1005-11.
69. Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64:280-5.
70. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365:1046-53.
71. Butcher NJ, Sanner BM, Borgel J, Rup LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1274-80.
72. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Farnham JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA. 2000;283:1829-36.
73. Lavie P. Mortality in sleep apnea syndrome: a review of the evidence. Eur Respir Rev. 2007;16:203-10.
74. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Monhesin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005;353:2034-41.
75. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:375-80.
76. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution and long-term clinical outcome. Stroke. 2006;37:967-72.
77. Phillips BA, Berry DT, Lipke-Molby TC. Sleep-disordered breathing in healthy, aged persons. Fifth and final year follow-up. Chest. 1996;110:654-8.
78. Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Oyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5201 older adults. Sleep. 1996;19:531-8.
79. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. Circulation. 2005;111:614-21.
80. Marshall NS, Wong KKH, Lui PY, Cullen SRJ, Knuiam MW, Grustein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton Health Study. Sleep. 2008;31:1079-85.
81. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. Sleep. 2008;31:1071-8.
82. He J, Kryger MH, Zorich FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. Chest. 1988;94:9-14.
83. Martí S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnea/hipopnea syndrome patients: impact of treatment. Eur Respir J. 2002;20:1511-8.
84. Campos-Rodríguez F, Peña-Griñán N, Reyes-Núñez N, De La Cruz-Morón I, Pérez-Ronchel J, De La Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome treated with positive airway pressure. Chest. 2005;128:624-33.
85. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al. Morbidity, mortality and sleep disordered breathing in community dwelling elderly. Sleep. 1996;19:277-82.
86. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quintó L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. Eur Respir J. 2004;24:267-72.
87. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: partial reversibility after continuous positive airway pressure. Brain Res Bull. 2003;61:87-92.
88. Sforza E, Haba-Rubio J, De Bilbao F, Rochat T, Ibanez V. Performance vigilance task and sleepiness in patients with sleep-disordered breathing. Eur Respir J. 2004;24:279-85.
89. Phillips BA, Berry DT, Schmitt FA, Magan LK, Gerhardstein DC, Cook YR. Sleep-disordered breathing in the healthy elderly. Chest. 1992;101:345-9.
90. Phillips BA, Berry DT, Schmitt FA, Harbison L, Lipke-Molby T. Sleep-disordered breathing in healthy aged persons: two- and three-year follow-up. Sleep. 1994;17:411-5.
91. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Johnson S, Marler M, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S. Cognitive changes and sleep disordered breathing in elderly: differences in race. J Psychosom Res. 2004;56:549-53.
92. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. J Am Geriatr Soc. 1991;39:258-63.

93. Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep*. 1994;17:77-83.
94. Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:426-33.
95. Spira AP, Blackwell T, Stone KL, Redline S, Cauley JA, Ancoli-Israel S, et al. Sleep-disordered breathing and cognition in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:45-50.
96. Hoch CC, Reynolds III CF, Nebes RD, Kupfer DJ, Berman SR, Campbell D. Clinical significance of sleep-disordered breathing in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:138-44.
97. Erkinjuntti T, Partinen M, Sulkava R, Telakivi T, Salmi T, Tilvis R. Sleep apnea in multiinfarct dementia and Alzheimer's disease. *Sleep*. 1987;10:419-25.
98. O'Hara R, Schröder CM, Kraemer HC. Nocturnal sleep apnea-hypopnea is associated with lower memory performance in APOE epsilon4 carriers. *Neurology*. 2005;65:642-4.
99. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*. 2009;13:437-44.
100. Hoch CC, Reynolds CF, Kupfer DJ, Houck PR, Berman SR, Stack JA. Sleep-disordered breathing in normal and pathologic aging. *J Clin Psychiatry*. 1986;47:499-503.
101. Tarasiuk A, greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Reuveni H. The effect of obstructive sleep apnea on morbidity and health care utilization of middle-aged and older adults. *JAGS*. 2008;56:247-54.
102. Weaver TE, Chasens ER. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults. *Sleep Med Rev*. 2007;11:99-111.
103. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykityn IJ, Kay A, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:773-80.
104. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:656-64.
105. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994;343:572-5.
106. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 1997;52:114-9.
107. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 1998;53:341-5.
108. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:344-8.
109. McArdle N, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure on sleep architecture in the sleep apnea-hypopnea syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1459-63.
110. Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:495-501.
111. Barbe F, Mayorals LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:1015-23.
112. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73.
113. Chong M, Ayalon L, Marler M, Loreda J, Corey-Bloom J, Palmer B, et al. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in mild-moderate Alzheimer's disease patients with sleep disordered breathing. *Journal of Geriatric Society of America* (in press).
114. Hack M, Davies RJ, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C, et al. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2000;55:224-31.
115. Henke KG, Grady JJ, Kuna ST. Effect of nasal continuous positive airway pressure on neuropsychological function in sleep apnea-hypopnea syndrome A randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:911-7.
116. Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet*. 1999;353:2100-5.
117. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farre R, Vilagut G, Navajas D, 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.
118. Nelesen RA, Yu H, Ziegler MG, Mills PJ, Clausen JL, Dimsdale JE. Continuous positive airway pressure normalizes cardiac autonomic and hemodynamic responses to a laboratory stressor in apneic patients. *Chest*. 2001;119:1092-101.
119. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204-10.
120. Profant J, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. A randomized controlled trial of 1 week of continuous positive airway pressure treatment on quality of life. *Heart Lung*. 2003;32:52-8.
121. Redline S, Adams N, Strauss ME, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:858-65.
122. Zhang X, Yin K, Wang H, Su M, Yang Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep apnea in the prethrombotic state. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116:1426-8.
123. Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001;120:887-93.
124. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med*. 2004;5:125-31.
125. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbe F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:939-43.
126. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2004;5:777-82.
127. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. CPAP does not reduce blood pressure in non-sleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006;27:234-8.
128. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:461-7.
129. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*. 2008;32:1488-96.
130. Ruttanaumpawan P, Gilman MP, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Sustained effect of continuous positive airway pressure on baroreflex sensitivity in congestive heart failure patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2008;26:1163-8.
131. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2007;30:669-76.
132. Lim W, Bardwell WA, Loreda JS, Kim EJ, Ancoli-Israel S, Morgan EE, et al. Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:380-6.
133. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62:969-74.
134. Haensel A, Norman D, Natarajan L, Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of a 2 week CPAP treatment on mood states in patients with obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *Sleep Breath*. 2007;11:239-44.
135. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest*. 2006;129:1459-67.
136. To KW, Chan WC, Choo KL, Lam WK, Wong KK, Hui DS. A randomized crossover study of auto-continuous positive airway pressure versus fixed-continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2008;13:79-86.
137. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-Term Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Hypertensive Patients With Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:18-26.
138. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Rubio R, Terán J, Alonso M, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) on Patients with recently diagnosed of systemic hypertension (SH) and obstructive sleep apnea-hypopnea (OSAH). American Thoracic Society International Conference 2008; 177: A805 May 16-21 Toronto, Ontario, Canada.
139. Parra O, Sánchez-Armengol MA, Bonnin M, Arboix A, Gil Peralta A, Campos F, et al. Utilidad del tratamiento con CPAP nasal en pacientes con primer episodio de ictus y síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS). Estudio multicéntrico (PII de sueño). Resultados preliminares. *Arch Bronconeumol*. 2008;44 (Espec. Congr.):206.
140. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Florentino L, Natarajan L, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: A randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:2076-81.
141. Aloia MS, Illiczyk N, Di Dio P. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. *J Psychosom Res*. 2003;56:549-53.
142. Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Veden P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27:134-8.
143. Kotsikas K, Browne HAK, Ghiassi R, Adams L, Simonds AK, Morrell MJ. The determinants of therapeutic levels of continuous positive airway pressure in elderly sleep apnea patients. *Respir Med*. 2006;100:1216-25.