

Tratamiento médico del SAHS

El tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) tiene como objetivo resolver los signos y los síntomas de la enfermedad, y normalizar la calidad del sueño, el índice de apnea-hipopnea (IAH) y la desaturación de hemoglobina. Asimismo, se pretende reducir el riesgo de complicaciones sistémicas y, en el área de la salud pública, disminuir los costes directos e indirectos generados por esta enfermedad. Las propuestas del espectro terapéutico planteado para el SAHS no son excluyentes ni únicas, por lo que la aproximación al tratamiento del SAHS deberá ser multidisciplinaria.

Medidas generales

El objetivo de las medidas generales es, básicamente, reducir los factores de riesgo que favorecen o agravan un SAHS. Entre ellas se encuentran las que se describen a continuación:

– *Higiene de sueño.* Es imprescindible conseguir una adecuada higiene de sueño. Hay que tener en cuenta que la causa más frecuente de somnolencia excesiva durante el día es el mal hábito de sueño, condicionado por horarios de sueño irregulares y/o inadecuadas rutinas de sueño^{1,2}. Además, se ha observado que la privación de sueño reduce el tono muscular e incrementa la colapsabilidad de la Vía aérea superior (VAS)^{3,4}, por lo que puede agravar un SAHS preexistente. Por ello, la insuficiencia de sueño, definida como superar en 2 h la media de horas que se duerme en el tiempo laboral frente al tiempo de ocio², debe ser evitada. Asimismo, se debe asegurar un ambiente adecuado que favorezca y mantenga el sueño; para ello es necesario evitar una temperatura o unos colores inadecuados, disminuir los ruidos, etc.

– *Obesidad.* Aunque no está clara su patogenia en la enfermedad, es evidente que un porcentaje relevante de pacientes con SAHS es obeso y que la reducción de peso en estos pacientes se traduce en una mejoría del SAHS^{5,6}, con una disminución del número de apneas y una mejoría de la oxigenación nocturna⁷. Además, la propia obesidad es capaz de favorecer la aparición de una excesiva somnolencia diurna (ESD)⁸. Por desgracia, sólo una minoría de pacientes obesos con SAHS consigue reducir su peso, y aún son menos los que logran mantenerlo una vez reducido. Sin embargo, la pérdida ponderal en pacientes obesos puede ser curativa. Reducciones del 5-10% son capaces de disminuir el IAH y mejorar la sintomatología. La pérdida de peso precisa un cambio en los hábitos alimentarios y en el estilo de vida que la mayoría de los pacientes no cumple. No obstante, hemos podido comprobar que una simple y breve intervención

de enfermería en la consulta externa conseguía que el 11% de los pacientes obesos con SAHS perdiera más del 10% del índice de masa corporal (IMC) y lo mantuvieran estable al cabo de 2 años⁹. Por ello, insistir en la pérdida de peso en pacientes obesos o con sobrepeso es un objetivo al que no debemos rehuir⁷. Los pacientes con obesidad mórbida (IMC \geq 40) con fracaso multi-dieta pueden ser candidatos a tratamiento mediante cirugía de la obesidad (cirugía bariátrica)^{10,11}, cuya eficacia a corto plazo en el tratamiento del SAHS es evidente, aunque es más cuestionable a largo plazo¹². Además, hay que tener en cuenta que la mayoría de las técnicas de gastroplastia tienen un riesgo, que aún es mayor en pacientes con SAHS, y que conllevan importantes efectos secundarios. Por ello, su indicación en pacientes con SAHS debe ser sopesada cuidadosamente.

– *Alcohol.* Su consumo precipita y/o agrava un SAHS existente debido a la depresión de la actividad de la musculatura dilatadora faríngea, lo que favorece un desequilibrio entre las fuerzas dilatadoras y las constrictoras de la VAS. Además, las apneas son de mayor duración y las desaturaciones son más severas, lo que sugiere una depresión ventilatoria de los estímulos hipóxicos e hipericápnicos. Por todo ello es aconsejable que los sujetos con SAHS se abstengan de consumir alcohol, especialmente durante las horas vespertinas¹³.

– *Tabaco.* Los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar roncopatía y se ha observado que ésta puede disminuir tras reducir el hábito¹⁴. Asimismo, se ha observado que los fumadores, en probable relación con fenómenos de irritación e inflamación de la VAS, que tiende a incrementar su resistencia, tienen mayor riesgo de desarrollar un SAHS¹⁵. Por ello, el abandono del tabaco debe ser una medida general que se debe tener en cuenta en estos pacientes; además, se debe evitar la probable ganancia ponderal secundaria.

– *Fármacos.* Las benzodiazepinas disminuyen la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia durante el sueño y también durante la vigilia. Es mejor evitar su empleo en pacientes con SAHS¹⁶. Por otra parte, se ha sugerido que los bloqueadores beta podrían producir un agravamiento del SAHS. Si es necesario utilizar inductores del sueño, es preferible emplear hipnóticos no benzodiazepínicos (zolpidem, zopiclona, zaleplón) que no produzcan alteraciones respiratorias durante el sueño y que tengan una vida media corta.

– *Hipotiroidismo.* El hipotiroidismo afecta al 0,5% de la población general y llega hasta el 7% en las muje-

res ancianas¹⁷. Además, la prevalencia de SAHS en sujetos con hipotiroidismo es más elevada que en la población general¹⁸. Se ha observado una significativa reducción del número de apneas e hipopneas en pacientes con hipotiroidismo y SAHS después del tratamiento sustitutivo no relacionado con otros factores¹⁸. Por ello, si ante un paciente con sospecha de SAHS hay indicios de que puede tener hipotiroidismo, se solicitará una determinación de las hormonas tiroideas.

– *Posición corporal.* Algunos pacientes sólo tienen SAHS al adoptar la posición de decúbito supino y todos los SAHS se agravan en esa posición, por lo que es mejor evitarla¹⁹. Se define un SAHS postural cuando el IAH en la posición en decúbito supino es al menos el doble que en decúbito lateral²⁰. Por tanto, la posibilidad de un SAHS postural deberá ser investigada en todos los pacientes con sospecha clínica y, en caso de confirmarse, deberá evitarse la posición en decúbito supino. Esto puede intentarse por medio de la colocación de una o varias pelotas en la espalda, fijadas con firmeza a una camiseta. Aunque parece tener una cierta eficacia en los casos más leves y a corto-medio plazo²¹, suele fallar a medio-largo plazo, bien porque el paciente deja de usarlas o, simplemente, porque se acostumbra a ellas. Otra alternativa es elevar la cabecera de la cama unos 30°, dado que se ha observado que reduce la resistencia de la VAS, lo que podría ser útil para reducir la severidad de un SAHS postural. Sin embargo, su efecto para reducir el IAH es escaso²².

Tratamiento farmacológico

En cuanto a la búsqueda de un potencial tratamiento farmacológico del SAHS, se han ensayado más de 100 medicamentos con escasos resultados²³, por lo que hasta el momento no constituyen una alternativa terapéutica eficaz. En general, los estudios han sido realizados con series pequeñas, con frecuencia no controladas, y no sabemos prácticamente nada acerca de sus efectos a largo plazo. Los más empleados han sido la protriptilina y la medroxiprogesterona. Sin embargo, sus efectos secundarios limitan su acción, por lo que deben considerarse una opción de último recurso.

En los últimos años se está investigando el papel de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina²⁴. En ratas se han obtenido resultados alentadores con ondansetrón, un antagonista selectivo de receptor 5-HT₃, y similares resultados se han observado en modelos animales con perros bulldog con el 5-HT₂ y 5HT_{1C}-2^{25,26}. Por tanto, la investigación farmacológica en SAHS podría centrarse en este grupo de sustancias, así como en el control farmacológico de las motoneuronas que regulan el tono de la VAS. Sin embargo, aún estamos lejos de encontrar la “pastilla” para el tratamiento del SAHS. Por ello, de momento no hay una indicación práctica del tratamiento farmacológico del SAHS y sólo de manera excepcional deberían emplearse medicamentos tras sopesar cuidadosamente el riesgo-beneficio.

El papel del oxígeno como tratamiento complementario del SAHS continúa siendo controvertido^{27,28}. Inicialmente se desaconsejó al observar que producía una prolongación de la duración de las apneas en sujetos normocápnicos. Sin embargo, también se comprobó que había una reducción del número total de apneas, con la consiguiente disminución del porcentaje de tiempo en apnea. Su mecanismo de acción no está claro y se ha postulado un efecto a través de la estabilización del sistema del control ventilatorio. En general parece que no produce beneficio a sujetos con SaO₂ ≥ 90%, no modifica la arquitectura del sueño ni mejora el ESD. Sin embargo, su empleo podría considerarse en pacientes con SAHS e insuficiencia respiratoria cuya oxigenación no mejora a pesar del tratamiento con presión positiva continua de la vía respiratoria superior (CPAP). En este sentido, hay que decir que es muy inusual que un paciente presente una insuficiencia respiratoria sólo por un SAHS, especialmente si hay hipercapnia. En general, suele tratarse de pacientes con obesidad y que presentan otros problemas cardíacos o respiratorios asociados. No obstante, incluso en estos pacientes con comorbilidad asociada no es infrecuente que el tratamiento con CPAP revierta la insuficiencia respiratoria al suprimir el factor agravante del SAHS. Por ello, es aconsejable esperar unos 3 meses antes de instaurar el tratamiento con oxígeno, dado que muchas veces la CPAP es suficiente para controlar la hipoxemia. En todo caso, la prescripción de oxígeno a pacientes asintomáticos que, sin embargo, presentan alteraciones severas de la SaO₂ en relación con las apneas, es muy discutible. Además, desconocemos su efecto a largo plazo en pacientes con SAHS. Por ello, si se decide su empleo, es necesario que su eficacia se documente mediante una prueba de sueño que permita comprobar los valores de SaO₂ y, si es preciso, de PaCO₂.

Tratamiento médico de la nariz

La nariz desempeña un papel discutido en la fisiopatología del SAHS. La tendencia más extendida es la de que la obstrucción nasal es un coadyuvante en el desarrollo del SAHS y su resolución consigue una mejoría, pero no su curación^{29,30}. Houser et al³¹ realizaron en 2002 un estudio mediante rinometría acústica en 50 pacientes con rinitis alérgica (10 con SAHS y 40 sin SAHS) y demostraron que la mayor congestión nasal está relacionada con SAHS en una población con rinitis alérgica³².

En otros estudios, como el de Teculescu et al³² en Francia en 2001, en el que se administró un cuestionario a 300 varones empleados en una universidad local sobre clínica respiratoria nocturna y diurna, y en el que se realizó un estudio antropométrico y una pequeña exploración no invasiva, el modelo de regresión logística halló que entre las 8 variables independientes asociadas a ronquido destacaba el bloqueo nasal nocturno³². En otro estudio de similares características realizado por Young et al³³ en 2001, estos autores demostraron que la obstrucción nasal nocturna habitual supone un incremento de 3 veces en la posibilidad de roncar, con independencia del sexo, la edad, el IMC, el tabaquismo y el

asma, y sugirieron que esta relación puede tener una particular importancia, ya que la congestión nasal puede ser fácilmente controlada con tratamiento farmacológico.

En varios trabajos se señala la posibilidad de tratar la roncopatía crónica y la apnea del sueño moderada mediante fármacos tópicos nasales en pacientes con obstrucción nasal y rinitis, alérgica o no. Hay un gran acuerdo en que dicho tratamiento no reduce significativamente, en la gran mayoría de los casos, los valores objetivos de IAH, pero puede mejorar la calidad del sueño nocturno, su fragmentación y, en algunos casos, la tolerancia y el cumplimiento del tratamiento con CPAP.

En 2004, Kiely et al³⁴ realizaron un estudio cruzado y aleatorizado con placebo en 23 roncadores (13 con SAHS y 10 sin SAHS) y valoraron el efecto de la fluticasona tópica nasal en la resistencia nasal y en la reducción de valor del IAH. Estos autores hallaron diferencias significativas en ambos parámetros a favor de los tratados con este fármaco comparados con el grupo placebo.

Hughes et al³⁵, en 2003 también realizaron un estudio doble ciego con placebo en 22 pacientes con obstrucción nasal tratados con budesonida nasal y valoraron el efecto sobre la somnolencia diurna y la fatiga. Encontraron una clara mejoría de estos parámetros en el grupo de tratamiento en el que también mejoró la obstrucción nasal. Craig et al³⁶ realizaron un estudio de similares características en 1998, doble ciego y controlado, en 20 sujetos con rinitis alérgica y llegaron a las mismas conclusiones. En otros estudios, como los de Mclean et al³⁷ en 2005 o Staevska et al en 2004³⁸, se demostró que, además, se producía una mejoría en los microdespertares y en la arquitectura del sueño en estos pacientes tratados médicamente de su obstrucción nasal. Además, señalaron un punto interesante en la relación de los problemas nasales, anatómicos y funcionales con la tolerancia y el cumplimiento de la CPAP. De hecho, Esteller et al³⁹ también demostraron una relación significativa entre estas alteraciones y los efectos indeseables de la terapia con CPAP y el incremento del cumplimiento de este tratamiento con la resolución de los problemas de permeabilidad nasal.

El tratamiento médico de las enfermedades nasales debe formar parte del arsenal terapéutico del SAHS leve y la roncopatía patológica, y debe ser complementario a otros tratamientos en los casos de SAHS más graves. Este tratamiento en los casos de SAHS tratados con CPAP puede mejorar su tolerancia física o reducir la intensidad de la presión, al igual que la postura puede condicionar la intensidad de presión necesaria y, por tanto, debe tenerse en cuenta en el ajuste. La evaluación de qué casos o enfermedades son eventuales candidatos a ser tratados médicamente de enfermedad nasal se basa fundamentalmente en el interrogatorio del paciente y la exploración ORL, por lo que ésta siempre deberá hacerse (véase el apartado de exploración de la VAS y ORL de este documento).

Estimulación eléctrica

La idea de tratar el SAHS mediante la estimulación eléctrica transcutánea se conoce desde 1989, año en el

que Miki et al⁴⁰ publicaron sus resultados en 6 pacientes estimulados durante el sueño mediante 2 electrodos intradérmicos en la región submentoniana. La estimulación se realizaba en el momento de detectar la apnea. Con este sistema consiguieron reducir el IAH de 39,2 a 11,7 en dichos pacientes. Sin embargo, en estudios posteriores de los mismos autores o de Guillemainault en 1995 no se consiguió mejorar el nivel de SAHS ni de la estructura del sueño. La estimulación antes de la apnea tampoco mejoró estos resultados⁴¹.

Yang et al⁴², en el año 2000 publicaron un estudio con 19 varones afectados de SAHS que fueron tratados mediante estimulación eléctrica transcutánea submaxilar durante la noche. Estos autores observaron que la efectividad del tratamiento está condicionada al lugar de estrechamiento observado mediante endoscopia. Los mejores resultados, valorados con polisomnografía e interrogatorio, se obtienen en los casos en los que la obstrucción se localizaba en la región retrolingual, a diferencia de los casos con una obstrucción más alta o en varias zonas. Según estos autores no se produjeron alteraciones en los parámetros de sueño.

Mann et al⁴³, en 2002 encontraron en 14 voluntarios sanos que la estimulación transcutánea del geniogloso aumentaba significativamente el diámetro de la vía respiratoria alta como resultado del efecto de desplazar la lengua hacia delante.

Oliven et al⁴⁴ llevaron a cabo la estimulación de la parte anterior de la lengua mediante electrodos de superficie colocados en la zona sublingual. En el estudio participaron 6 pacientes afectados de SAHS y 7 personas sanas. Se midió la fuerza de protrusión de la lengua en vigilia y la resistencia de las vías respiratorias superiores durante el sueño. En estado de vigilia, la estimulación eléctrica produjo una fuerza de protrusión similar en pacientes y controles. Durante la noche, la estimulación eléctrica sublingual causó un descenso de la resistencia ventilatoria, tanto en los sanos como en los afectados de SAHS. Los mismos autores demostraron, unos años más tarde, que mediante este sistema se consiguen mejorías evidentes en las curvas de flujo/volumen y en los descensos de la presión crítica en pacientes con SAHS, tanto si los electrodos se implantan en el músculo geniogloso como si se hace directamente sobre el nervio hipogloso⁴⁵.

Edmonds et al⁴⁶ ensayaron otra modalidad terapéutica. Estos autores practicaron, en 8 pacientes con SAHS grave, una estimulación transcutánea submandibular y por encima y por debajo del hioides en intervalos de 45 min (duración del impulso: 0,3 ms, frecuencia de 50 Hz, intensidad del impulso 15-40 mA). No observaron ningún cambio en el IAH ni en la estructura del sueño. Tampoco hubo modificaciones en la tomografía computarizada (TC), y en los medidores de presión faríngea no se observaron indicios de que este tipo de estimulación eléctrica disminuyera el colapso de las vías respiratorias superiores.

Hay que tener en cuenta que hay unas limitaciones para modificar los parámetros eléctricos. Si el estímulo supera un determinado umbral, que es variable en cada individuo, se produce un microdespertar (*arousal*), con

la consiguiente alteración de la estructura del sueño debido a la estimulación, lo que no es útil para disminuir la sintomatología del SAHS⁴⁷.

En resumen, en la bibliografía actual no hay datos de que la estimulación eléctrica durante el sueño produzca un efecto inmediato y claro sobre el SAHS con mejoría del IAH, tanto si se practica con estimulador intramuscular transmucoso como transcutáneo⁴⁷. Por esta razón parece interesante el concepto del entrenamiento diurno de la musculatura del suelo de la boca. En este caso, el efecto no aparece de forma inmediata, sino con una cierta latencia. Un primer caso clínico describe una mejoría del IAH en un paciente con un SAHS leve (IAH de 13,2) después de una estimulación eléctrica diaria en vigilia en la zona submentoniana durante tan sólo 2 semanas. El IAH postratamiento fue de 3,9, mientras que un tratamiento placebo en el mismo paciente no obtuvo un efecto comparable⁴⁸.

En 2003, Verse et al⁴⁷, mediante un sistema denominado Silent One (aparato comercializado en Alemania) practicaron, además de la estimulación nocturna, un entrenamiento de la musculatura del suelo de la boca y de los músculos suprahioides durante el día. Estos autores estudiaron a 15 pacientes (14 varones y 1 mujer) con edades comprendidas entre 37 y 74 años. Los resultados de su estudio indican que se trata de una modalidad terapéutica de fácil aplicación para los pacientes y con muy pocos efectos indeseables. Se consiguió una reducción estadísticamente significativa del IAH de 8 puntos de promedio, de 29,2 a 21,2 ($p < 0,05$), tras una aplicación de 4-5 semanas. No obstante, la curación del SAHS con el Silent One se consigue en pocos casos. En concreto, sólo en 3 pacientes (20%) hubo una reducción del IAH $\geq 50\%$ y sólo 2 pacientes (13,3%) cumplieron criterios de curación (reducción del IAH $\geq 50\%$ a un valor < 10). La somnolencia diurna (escala de Epworth) se redujo levemente de 10,7 a 9,4, lo que tuvo significación estadística ($p < 0,01$). Además, se consiguió una reducción altamente significativa del ronquido. En la escala analógicavisual hubo una reducción promedio de $7 \pm 2,2$ a $3,4 \pm 2$ ($p < 0,005$).

Hay otro aparato de reciente introducción también en el mercado alemán, el Apnoe Stim. Acerca de este aparato se dispone de los datos de 40 pacientes tras una aplicación de 5 semanas⁴⁸. En contraposición al Silent One, el Apnoe Stim trabaja con un electrodo intraoral y un electrodo adhesivo cutáneo submentoniano. La pauta terapéutica consiste en una aplicación durante el día (en vigilia) de 30 min, 2 veces al día, sin aplicación nocturna. Después del tratamiento se constató un descenso del IAH no significativo de $31,8 \pm 20,4$ a $20,4 \pm 19,7$. No obstante, en casi el 65% de los pacientes se produjo una reducción del IAH $\geq 50\%$. No quedan claras las razones por las que, a pesar de una tasa de respuesta del 65%, el IAH para todo el grupo no se redujo de forma más clara y estadísticamente significativa. Por desgracia, faltan en esta publicación los datos individuales de cada paciente, epidemiológicos y de la polisomnografía antes y después del tratamiento, lo que no permite más interpretaciones de los resultados.

Otro estudio reciente e interesante es el de Randerath et al⁴⁹ realizado en 2004. Estos autores investigan la efi-

cia de la neuroestimulación eléctrica de los músculos linguales a modo de entrenamiento durante el día. Para ello realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 67 casos con un IAH entre 10 y 40 (33 tratados y 34 con placebo), de los que completan el estudio 57. El entrenamiento diurno consiste en sesiones de 20 min, 2 veces al día durante 8 semanas. Sus resultados son efectivos para reducir el ronquido, pero no se observan diferencias significativas en cuanto a la disminución del IAH⁴⁹.

En resumen, parece ser que la estimulación eléctrica transcutánea o transmucosa durante el día y a modo de entrenamiento de los músculos encargados de mantener la VAS abierta podría ser una alternativa terapéutica para los casos con roncopatía o SAHS leve, sin efectos secundarios ni alteraciones de los parámetros de sueño. Sin embargo, los estudios no son aún concluyentes para plantear una aplicación generalizada de estos sistemas. De forma complementaria debe señalarse que los aparatos de estimulación eléctrica estarían contraindicados de forma absoluta en pacientes con estimulación cardíaca permanente.

Otros tratamientos

El reflujo gastroesofágico (RGE) es una afección muy común en la población general que, entre otras enfermedades, también se ha relacionado con el SAHS⁵⁰⁻⁵⁵. Sin embargo, no se ha podido demostrar si hay una relación causal entre el SAHS y RGE, o si son dos entidades muy prevalentes que comparten factores de riesgo comunes y, por tanto, pueden ser concurrentes en un mismo individuo⁵⁶⁻⁵⁸. Por otro lado, algunos estudios han sugerido un beneficio cruzado de los tratamientos con inhibidores de la bomba de protones^{59,60} y también se ha observado una reducción del RGE en pacientes con SAHS o sin él mediante el tratamiento con CPAP⁵².

El factor determinante en la aparición del RGE es la incompetencia del esfínter esofágico inferior, que facilitaría un flujo de contenido gástrico retrógrado en presencia de un aumento del gradiente de presión entre la cavidad abdominal y la torácica. Dadas las presiones negativas extremas que inducen los pacientes con SAHS, sería razonable asumir que esta población tiene un mayor riesgo para la aparición de RGE^{50,55,61}. Por otro lado, el RGE puede favorecer la aparición de SAHS y se han sugerido alteraciones en la actividad neuromuscular faríngea o laríngea por efecto directo del jugo gástrico sobre los tejidos laringofaríngeos, o por la actividad neural mediada por reflejos sobre la laringe y la faringe similares a los observados en el pulmón cuando sucede un broncospasmo reflejo en presencia de reflujo^{53,61}. Este riesgo aumentado se podría asociar con un retraso del aclaramiento ácido durante la noche secundario a la supresión de los mecanismos normales de aclaramiento esofágico: salivación y peristaltismo esofágico^{61,62}. Se ha demostrado que la migración proximal de ácido instilado en el esófago distal está significativamente favorecida durante el sueño⁶¹.

En algunos estudios se han obtenido reducciones significativas del IAH con el tratamiento médico antirre-

flujo^{59,60}. En otros, sin embargo, se considera que el tratamiento del RGE no parece reducir la gravedad del SAHS y sí, en cambio, mejora la de los microdespertares^{51,63}. Por todo ello, es posible que en el futuro pueda considerarse el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones como una alternativa terapéutica en casos seleccionados de SAHS.

Es posible que otros tratamientos también puedan tener un papel futuro en el tratamiento del SAHS. Así, la diálisis puede reducir la severidad del SAHS en pacientes con insuficiencia renal⁶⁴. En estudios recientes se ha sugerido que la programación del marcapasos a frecuencias más altas en pacientes subsidiarios de este tratamiento podría reducir el IAH⁶⁵, aunque en otros estudios no se ha evidenciado esta acción⁶⁶. Por otra parte, dado el importante papel de los mecanismos inflamatorios en las complicaciones relacionadas con el SAHS, sería teóricamente posible que los fármacos que pueden reducir los componentes inflamatorios, como la aspirina^{67,68} y las estatinas⁶⁹⁻⁷², tuvieran un efecto beneficioso o protector en pacientes con SAHS.

Esta aproximación no ha sido estudiada y podría convertirse en una alternativa terapéutica en pacientes que no toleraran la CPAP. En otras palabras, si el SAHS mediante la activación de diferentes mecanismos inflamatorios y de otro tipo es capaz de producir daño cardiovascular y cerebrovascular, es posible que la administración de fármacos, aunque no actuara directamente en la corrección del SAHS, evitara la aparición de fenómenos intermedios de riesgo y, por tanto, redujera el riesgo final de complicaciones. Todo esto es todavía muy especulativo, pero las evidencias fisiopatológicas sugieren que todas las posibilidades deben estar abiertas y deberían ser investigadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep a population based study in adults. *Sleep*. 2001;24:392-400.
- Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. Excessive daytime sleepiness associated with insufficient sleep. *Sleep*. 1983; 6:319-25.
- Guilleminault C, Rosekind M. The arousal threshold: sleep deprivation, sleep fragmentation, and obstructive sleep apnea. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1981;17:341-9.
- Leiter JC, Hruth SL, Barlett D. The effect of sleep deprivation in activity of genioglossus muscle. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132: 1242-5.
- Harman EM, Wynne JM, Block AJ. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest*. 1982;82:291-4.
- Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Gujawarty KS, Weiler SJ, Walsleben JA, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest*. 1984;85:435-6.
- Shneerson J, Wright J. Lifestyle modification for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). The Cochrane Library. 2002.
- Vgonzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martín LF, Kales A. Obesity without apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med*. 1998;158:1333-7.
- Tomás L, Estirado C, Zorrilla V, Rubio R, Aizpuru F, Durán J. Reducción de peso en pacientes obesos con trastornos respiratorios durante el sueño. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:24.
- Charuzi I, Ovnat A, Pelser J, Saltz H, Weitzman S, Lavie P. The effect of surgical weight reduction on sleep quality in obesity-related sleep apnea syndrome. *Surgery*. 1985;97:535-8.
- Peiser J, Lavie P, Ovnat A, Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidity obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann Surg*. 1984;199:112-5.
- Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction surgery. *Chest*. 1994;106:1702-4.
- Scrina L, Broudy M, Nay KN, et al. Increased severity of obstructive sleep apnea alter bedtime alcohol ingestion: diagnosis potential and proposed mechanism of action. *Sleep*. 1982;5:318-28.
- Wetter D, Young T, Bidwall T, et al. Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994;154:2219-24.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-39.
- Dolly FR, Block AJ. Effects of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med*. 1982;73:239-43.
- Sawin CT. Hypothyroidism. *Med Clin North Am*. 1985;69:989-1004.
- Rajogopal KR, Abbrecht PH, Derderias SS, Pickett C, Hofeldt F, Tellis CJ, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984;101:471-4.
- Prachartam N, Hans MG, Strhol KP, et al. Upright and supine cephalometric evaluation of obstructive sleep apnea syndrome and snoring subjects. *Angle Orthod*. 1994;64:63-73.
- Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D, Alder G. A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep*. 1991;14:546-52.
- Penzel T, Moller M, Becker HF, Knaack L, Peter JH. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep*. 2001;24:90-5.
- Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1999;115:771-81.
- Grunstein RR, Hedner J, Grote L. Treatment options for sleep apnea. *Drugs*. 2001;61:237-51.
- Veasey SC. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med*. 2003;2:21-9.
- Veasey SC, Panckeri KA, Hoffman EA, Pack AI, Hendricks JC. The effects of serotonin antagonists in an animal model of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:776-86.
- Veasey SC, Chachkes J, Fenik P, Hendricks JC. The effects of ondansetron on sleep-disordered breathing in the english bulldog. *Sleep*. 2001;24:155-60.
- Smith PL, Haponik EF, Bleecker ER. The effects of oxygen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:958-63.
- Gold AR, Schwartz AR, Bleecker ER, Smith PL. The effects of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:925-9.
- Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, Landsberg R, Vaidyanathan K, Caldarelli D. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:71-4.
- Mirza N, Lanza DC. The nasal airway and obstructed breathing during sleep. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999;32:243-62.
- Houser SM, Mamikoglu B, Aquino BF, Moinuddin R, Corey JP. Acoustic rhinometry findings in patients with mild sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126:475-80.
- Teculescu D, Hannhart B, Cornette A, Montaut-Verient B, Virion JM, Michaely JP. Prevalence of habitual snoring in a sample of French males. Role of "minor" nose-throat abnormalities. *Respiration*. 2001;68:365-70.
- Young T, Finn L, Palta M. Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2001;161:1514-9.
- Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax*. 2004;59:50-5.
- Hughes K, Glass C, Ripchinski M, Gurevich F, Weaver TE, Lehman E, et al. Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 2003;58:380-5.
- Craig TJ, Teets S, Lehman EB, Chinchilli VM, Zwillich C. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:633-7.

37. McLean HA, Urton AM, Driver HS, Tan AK, Day AG, Munt PW, et al. Effect of treating severe nasal obstruction on the severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2005;25:521-7.
38. Staevska MT, Mandajieva MA, Dimitrov VD. Rhinitis and sleep apnea. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4:193-9.
39. Esteller E, Matión F, Segarra JJ, Sanz JM, Ademà E, Estivill. Efectos adversos derivados del tratamiento con CPAP y su relación con la nariz. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004;55:17-22.
40. Miki H, Hida W, Chonan T, Kikuchi Y, Takashima T. Effects of submental electrical stimulation during sleep on upper airway patency in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1285-9.
41. Guillemainault C, Powell NB, Bowman B, Stoohs R. The effect of electric stimulation on obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1995;107:67-73.
42. Yang H, Meng XG, Zhu YZ, Li H, Deng AC, Shun LY. Clinical study of effects of submaxillary transcutaneous electrical stimulation of genioglossus on obstructive sleep apnea syndrome. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2000;14:250-2.
43. Mann EA, Burnett T, Cornell S, Ludlow CL. The effect of neuromuscular stimulation of the genioglossus on the hypopharyngeal airway. *Laryngoscope*. 2002;112:351-6.
44. Oliven A, Schnall RP, Pillar G, Gavriely N, Odeh M. Sublingual electrical stimulation of the tongue during wakefulness and sleep. *Respir Physiol*. 2001;127:217-26.
45. Oliven A, O'Hearn DJ, Boudewyns A, Odeh M, De Backer W, Van de Heyning P, et al. Upper airway response to electrical stimulation of the genioglossus in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2003;95:2023-9.
46. Edmonds LC, Daniels BK, Stanson AW, Sheedy II PF, Shepard JW. The effects of transcutaneous electrical stimulation during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;146:1830-6.
47. Verse T, Schwab J, Hormann K, Stuck BA, Maurer JT. Submental transcutaneous electrical stimulation for obstructive sleep apnea. *HNO*. 2003;51:966-70.
48. Wiltfang J, Klotz S, Wiltfang J, et al. First results on daytime submandibular electrostimulation of suprahyoid muscles to prevent night-time hypopharyngeal collapse in obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28:21-5.
49. Randerath WJ, Galetke W, Domanski U, Weitkunat R, Rühle KH. Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27:254-9.
50. Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? *Chest*. 2002;121:1730-3.
51. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2000;108:120-5.
52. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991;101 Suppl 53:1-78.
53. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med*. 2003;163:41-5.
54. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest*. 2002;121:158-63.
55. Demeter P, Vardi VK, Magyar P. Study on connection between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *Orv Hetil*. 2004;145:1897-901.
56. Graf KI, Karaus M, Heinemann S, Korber S, Dorow P, Hampel KE. Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *J Gastroenterol*. 1995;33:689-93.
57. Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest*. 2002;121:1748-53.
58. Morse CA, Quan SF, Mays MZ, Green C, Stephen G, Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:761-8.
59. Senior BA, Khan M, Schwimmer C, Rosenthal L, Benninger M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2001;111:2144-6.
60. Xiao G, Wang Z, Ke M, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux and the effect of anti-reflux therapy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1999;38:33-6.
61. Orr WC. Sleep-related breathing disorders. Is it all about apnea? *Chest*. 2002;121:8-11.
62. Teramoto S, Kume H, Ouchi Y. Nocturnal gastroesophageal reflux: symptom of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing. *Chest*. 2002;122:2266-7.
63. Steward DL. Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing. *Laryngoscope*. 2004;114:1525-8.
64. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea inpatients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001;344:102-7.
65. Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah C, Hocini M, Raheison CH, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 2002;34:404-12.
66. Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Lévy P. Overdrive atrial pacing not improves obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2005;25:343-7.
67. Kennon S, Price CP, Mills PG, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1266-70.
68. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines inpatients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;100:793-8.
69. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
70. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. The C-lesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 1999;100:230-5.
71. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein with 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*. 2002;106:1447-52.
72. Ansell BJ, Watson KE, Weiss RE, Fonarow GC. FisCRP and HDL effects of statins trial (CHEST): rapid effect of statin therapy on C-reactive protein and high-density lipoprotein levels: a clinical investigation. *Heart Dis*. 2003;5:2-7.