



Archivos de Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Novedades en la epidemiología, la historia natural, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño

Concepción Hernández^{a,*}, Joaquín Durán-Cantolla^b, Patricia Lloberes^c y Mónica González

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España

^bUnidad Respiratoria de Trastornos del Sueño, Hospital Txagorritxu, Vitoria, Álava, España

^cServicio de Neumología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^dUnidad de Sueño y Ventilación, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

RESUMEN

Palabras clave:

Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS)
CPAP
Riesgo cardiovascular
Métodos diagnósticos
Mediadores inflamatorios

En la siguiente revisión se sintetizan los artículos más relevantes publicados en relación con el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) durante el presente año. El análisis de los múltiples factores que participan en el riesgo de enfermedad cardiovascular asociada al SAHS ocupa en la actualidad gran parte del interés de la comunidad científica. En este sentido, son numerosos los estudios que ponen de manifiesto el papel de los mediadores inflamatorios e inmunológicos, su relación con el daño endotelial y su influencia en la génesis de enfermedad cardiovascular en pacientes con SAHS. El papel de la CPAP en evitar este riesgo cardiovascular ha tenido resultados diversos. Si bien en la insuficiencia cardíaca no existen evidencias sobre el beneficio o perjuicio de su uso, en el accidente cerebrovascular se ha confirmado el SAHS como factor predisponente y el aumento de mortalidad constatado justificaría el intento de tratar el SAHS en estos pacientes. De igual modo, la reducción de las cifras de presión arterial encontradas en sujetos en tratamiento con CPAP reduciría el riesgo de enfermedad cardiocerebrovascular. Los conocimientos recientes que demuestran la expresión plurifototípica del SAHS permiten vislumbrar un futuro de enfermedad basado en diferentes fenotipos específicos, donde la tradicional sintomatología que definía el síndrome no limite su tratamiento. Conseguir un método diagnóstico fiable y coste-efectivo, que responda a las demandas del problema de salud pública que representa el SAHS, especialmente en sectores de la población que permanecen más infradiagnosticados y menos conocidos, como los niños, las mujeres y la población anciana, es otro de los retos que se refleja en los estudios publicados. En resumen, los crecientes conocimientos sobre la biología del SAHS, sus implicaciones cardiovasculares y su repercusión en la morbimortalidad de la población nos permitirán en los próximos años comprender la verdadera dimensión de esta enfermedad.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Innovations in the Epidemiology, Natural History, Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

ABSTRACT

Keywords:

Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS)
CPAP
Cardiovascular risk
Diagnostic methods
Inflammatory mediators

The following review summarises the most important articles published on sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) during the current year. The analysis of the many factors implicated in the risk of cardiovascular diseases associated with SAHS is currently of great interest to the scientific community. There are many studies on this subject that demonstrate the role of inflammatory and immunological mediators, their relationship with endothelial damage and their influence in the genesis of cardiovascular disease in patients with SAHS. The role of CPAP in preventing this cardiovascular risk has had varied results. Although there is no evidence of benefit or harm in its use in heart failure, in cerebrovascular accidents SAHS has been confirmed as a predisposing factor and the reported increase in mortality would justify the intention to treat SAHS in these patients. Likewise, the reduction in blood pressure found with CPAP treatment could reduce the risk of cardio-cerebrovascular disease. The recent knowledge that there is expression of multiple phenotypes of SAHS gives a glimpse in the future of a disease based on different specific phenotypes, where the traditional symptomatology that defined the syndrome does not limit its treatment. To obtain a reliable and cost-effective diagnostic method that responds to the demands of the

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: CONCEPCION.HERN@telefonica.net (C. Hernández).

public health problem that is SAHS, particularly in sectors of the population that remain under-diagnosed and less well known, such as children, women and the elderly population is another one of the challenges reflected in published studies. In short, the growing knowledge on the biology of SAHS, its cardiovascular implications and its effect on the morbidity and mortality of the population will enable us to understand the true dimension of this disease in the next few years.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y se asocia al deterioro de la calidad de vida y es causa de accidentes de circulación. A pesar de disponer de un tratamiento eficaz a través de la presión positiva continua por vía nasal (CPAP), se estima que entre uno y dos millones de españoles presentan un SAHS en sus formas más graves, de los que sólo se ha diagnosticado el 10%. Por ello, el SAHS es un problema de salud pública de primera magnitud que está generando un interés creciente en la comunidad científica. Las publicaciones disponibles sobre el SAHS son muy numerosas, con más de 1.600 artículos anuales incluidos en PubMed. Dentro de este ámbito, ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA es una de las revistas que más interés ha mostrado por este tema, con la publicación de un importante número de originales de alta calidad. Este artículo es una revisión de los temas y artículos de mayor relevancia sobre el SAHS publicados durante el año 2008 en las revistas de mayor impacto, que abarca desde la inflamación y el daño endotelial al riesgo cardiovascular y cerebrovascular y su modificación con CPAP. Asimismo se contemplan aspectos recientes relacionados con la mortalidad y el diagnóstico en todas las poblaciones, con especial mención a las mujeres, los ancianos y la población infantil.

Evidencias de riesgo cardiovascular asociado al SAHS: disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo y resistencia a la insulina

Dado que la asociación entre SAHS y enfermedad vascular clínicamente evidente es hoy en día un hecho, gran parte del interés se centra actualmente en estudiar si, incluso antes de que surja la enfermedad, los sujetos con SAHS presentan un aumento del riesgo cardiovascular y el papel del tratamiento con CPAP sobre este riesgo.

En esta línea, Dematteis et al¹ estudiaron cronológicamente los cambios funcionales y estructurales a nivel cardiovascular que se produjeron en un grupo de ratones sometidos a 8 h diarias de hipoxia intermitente durante 35 días seguidos. Encontraron que ya desde el primer día la presión arterial se elevaba durante los ciclos hipóxicos. A los 14 días, incluso en normoxia, se incrementaba la presión arterial con aumentos adicionales en los momentos de hipoxia y el valor de catecolaminas había aumentado significativamente. También existía un aumento de la respuesta vasopresiva a las catecolaminas a los 35 días. En los cambios estructurales destaca a los 14 días una disminución a nivel aórtico y cardíaco de PECAM-1, una molécula de adhesión célula a célula, implicada en la homeostasis cardiovascular y que puede interpretarse como un signo temprano de aterosclerosis.

Por otro lado, Cross et al² demostraron, en un grupo de pacientes con SAHS y sin morbilidad cardiovascular, que los pacientes con mayores desaturaciones tienen disminuida la capacidad de dilatación vascular (medida del flujo de sangre en el antebrazo tras una infusión en la arteria braquial de sustancias vasodilatadores, como la acetilcolina) y que esta disminución era directamente proporcional al índice de apneas-hipopneas (IAH) y al número de desaturaciones. Además, tras 6 semanas de tratamiento con CPAP mejoraba la capacidad de vasodilatación.

Jelic et al³ analizaron los grados de inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial y la capacidad de reparación del endotelio vascular y el efecto del tratamiento con CPAP sobre estos parámetros, en células frescas del endotelio venoso extraídas de un grupo de pacientes con SAHS sin morbilidad cardiovascular, en un estudio controlado con sujetos sanos. Encontraron que las proteínas reguladoras de la producción de óxido nítrico (NO sintetasa [NOS]) se encontraban disminuidas en los pacientes con SAHS y el tratamiento con CPAP durante 4 semanas producía un aumento significativo. Del mismo modo, los valores de ciclooxigenasa 2 (medida de inflamación) y de nitrotirosina (marcador de estrés oxidativo) se encontraban aumentados en pacientes SAHS y disminuían en pacientes con CPAP. El análisis de la reactividad vascular mediante el cálculo de la dilatación mediada por el flujo y la capacidad de regeneración endotelial medida por el número de células precursoras de endotelio vascular demostró que se encontraban disminuidos y aumentaban significativamente en los pacientes que recibían tratamiento. Los autores lanzan finalmente una pregunta: ¿pueden las terapias antiinflamatoria y antioxidante tener algún papel en el tratamiento del SAHS?

Recientemente se han publicado datos que muestran que en los pacientes con SAHS no obesos y libres de morbilidad cardiovascular existe un aumento de producción de leucotrieno (LT) B₄ por los polimorfonucleares y que los valores de LT_{B4} se correlacionan con la saturación media y mínima, y con el diámetro luminal de la carótida⁴. Finalmente, 3 meses de tratamiento con CPAP reduce los valores de LT_{B4}. Estos resultados sugieren que los LT_{B4} pueden ser un mediador de los cambios cardiovasculares preclínicos asociados a desaturaciones.

En la misma línea de trabajo, recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado y controlado en el que Arias et al⁵ miden algunos marcadores de inflamación y el efecto sobre ellos del tratamiento con CPAP durante 3 meses en un grupo de pacientes SAHS, libres de otro tipo de morbilidad. Se demuestra que los valores de receptor 1 para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (marcador de morbilidad cardiovascular) se encontraban aumentados en los pacientes con SAHS y que este aumento se reducía con el tratamiento con CPAP, aunque en otros marcadores de inflamación no encontraron diferencias significativas, ni basales ni tras tratamiento.

Por otro lado, se ha demostrado que la presión arterial central y la periférica responden de forma distinta ante medicación antihipertensiva. La Conduit Arterial Function Evaluation Study⁶ demostró que la mejoría en el seguimiento clínico (morbimortalidad) de algunos pacientes con ciertos antihipertensivos se podía atribuir a mejoría en la presión arterial central a pesar de no encontrarse cambios en la periférica. Una disparidad similar puede ocurrir tras el tratamiento con CPAP. En esta línea, Phillips et al⁷ utilizaron el análisis de la onda de flujo para estudiar el efecto en la rigidez arterial medida mediante el índice de aumentación (IxA), la presión central y la presión periférica en un grupo de 20 sujetos con SAHS antes de iniciar el tratamiento con CPAP, 2 meses después de iniciarlo y 7 noches después de retirarlo. Tras tratamiento con CPAPn, los pacientes reducían todas las presiones diastólicas (media, periférica y central), pero sólo se redujo la presión central sistólica y no la periférica sistólica. También se encontró una disminución significativa en el IxA y esta reducción se correlacionaba con el cumplimiento de la CPAPn. Los cambios tras retirar la CPAP no fueron significativos. Estos datos hablan a favor de que incluso en pacientes en los que el

uso de CPAP no muestra una reducción significativa de la presión arterial periférica, el CPAP puede ejercer un efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular, disminuyendo la rigidez arterial y la presión arterial central.

Es bien conocido que la inflamación sistémica es crucial en la génesis de la arteriosclerosis y también existen datos que demuestran que la inflamación desempeña un papel importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con SAHS. No es de extrañar que numerosos estudios hayan centrado su interés en este campo.

Kohler et al⁸ realizaron un estudio aleatorizado (CPAP terapéutico frente a subterapéutico) que analizaba los efectos del tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS moderado-severo sobre marcadores de la inflamación. A pesar de que en 2007 se publicaron los resultados de otro estudio aleatorizado donde se mostraba que el tratamiento con CPAP reducía los valores de proteína C reactiva (PCR) en pacientes sin comorbilidades, en este estudio no se encontró disminución con el tratamiento en los valores de PCR, interleucina (IL)-6, interferón gamma (IFN- γ) y adipocinas antiinflamatorias. Los autores justifican esta falta de resultados en dos posibles causas: los pacientes presentaban comorbilidades típicas en los pacientes SAHS y el corto período de tratamiento.

Sánchez et al⁹ analizaron también los valores plasmáticos de PCR y del fragmento terminal del precursor del péptido natriurético cerebral N-terminal (NTproBNP) (marcador de disfunción ventricular) en 42 pacientes con SAHS y un grupo control. Ambos estaban aumentados en pacientes con SAHS grave respecto a los sujetos con SAHS leve-moderado y los controles, pero sólo el NTproBNP está determinado por el CT₉₀, y no se encontraron relaciones entre los valores de PCR y los datos polisomnográficos.

Almendros et al¹⁰ estudian si el estrés mecánico producido por los colapsos y la reaperturas cíclicas de la vía aérea superior (VAS) de un grupo de ratas, mediante la aplicación de presiones negativas y positivas durante 5 h, inducían una activación de la cascada inflamatoria a nivel local. Encontraron una sobreexpresión de biomarcadores proinflamatorios en los tejidos del paladar blando y la laringe de las ratas, como la proteína inflamatoria de los macrófagos (PIM), causante del aumento de reclutamiento de macrófagos; el TNF- α , que es causante de disfunción endotelial; la IL-1 β , que induce la expresión de otras moléculas inflamatorias, o la molécula de adhesión P-selectina, que se expresa en el endotelio vascular y desempeña un papel importante en la extravasación de leucocitos a través de la barrera endotelial.

La resistencia a la insulina y las alteraciones en la homeostasis lipídica también pueden contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con SAHS. Gozal et al¹¹ estudiaron a un grupo de pacientes prepuberales obesos y no obesos con SAHS, analizando cifras de glucosa, insulina, apolipoproteína B y el nivel lipídico, antes y después de una amigdalectomía. Tanto en los pacientes obesos como en los no obesos, la amigdalectomía producía un aumento en los valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una disminución en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y apolipoproteína B, por lo que concluyen que el SAHS puede tener un papel patogénico en la homeostasis lipídica, independientemente de la obesidad. Sólo en los sujetos obesos el tratamiento produjo una disminución en los valores de insulina, lo que sugiere que el SAHS desempeña un papel en la resistencia insulínica, sólo en presencia de obesidad en población adolescente. Tamura et al¹² estudiaron a un grupo de 129 pacientes con SAHS sin obesidad (índice de masa corporal [IMC] = 25) a los que se les realizó la prueba de sobrecarga oral de glucosa y determinaron que el 30% de los pacientes presentaban diabetes mellitus (DM) y el 30% intolerancia hidrocabonada (IH). Un análisis de regresión múltiple mostró que el sexo varón y el IAH se asociaban tanto a la DM como a la IH. Aunque estos resultados podrían no ser aplicables a nuestro medio, ya que la población japonesa presenta menor obesidad que la caucásica, sugieren que el SAHS puede tener un papel patogénico en la regulación del metabolismo de la glucosa, incluso en pacientes sin

obesidad. Finalmente, Gozal y Kheirandish-Gozal¹³ han publicado un artículo donde revisan las evidencias a favor y en contra de que el estrés oxidativo o la inflamación puedan desempeñar un papel en la producción de enfermedad cardiovascular en los pacientes con SAHS. Aunque se encuentran algunos estudios con resultados discordantes, tomando todos los datos en conjunto, concluyen que sí existe asociación entre estrés oxidativo y la enfermedad cardiovascular en pacientes con SAHS, y explican estas discrepancias por las comorbilidades de los sujetos en los distintos estudios. Además, en los pacientes con SAHS hay una reducción en los valores de NO y esto lleva a una disminución de la respuesta vasodilatadora dependiente del NO, como se demostró en el estudio de Jelic et al³. Por todo ello, aunque existen pequeñas discrepancias en los trabajos que analizan parámetros de inflamación sistémica en pacientes con SAHS, éstas parecen explicarse por diferencias metodológicas en la selección de los pacientes, así como por la influencia de la obesidad en los valores de PCR. Aun así, pueden afirmar que el SAHS se asocia a un aumento de los marcadores de la inflamación y que éstos disminuyen con el tratamiento con CPAP.

SAHS y enfermedad cardiovascular

Insuficiencia cardíaca

Dos excelentes revisiones publicadas este año^{14,15} ponen de manifiesto que, aunque existen datos en la literatura científica que sugieren que el SAHS puede empeorar el pronóstico de los pacientes con fallo cardíaco deteriorando la fracción de eyección ventricular, en otros estudios no se muestra con claridad que el SAHS disminuya la supervivencia a largo plazo o que el tratamiento con CPAP mejore algún parámetro de función cardíaca, lo que muestra la necesidad de más estudios en este campo.

Para comparar el efecto del tratamiento con presión positiva con dos niveles de presión (BIPAP) frente a CPAP en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y SAHS, Khayat et al¹⁶ realizaron un estudio en el que se aleatorizó a 24 pacientes con SAHS e IC a recibir alguno de los dos tratamientos. El principal hallazgo fue que la fracción de eyección ventricular mejoraba un 7,9% más con el BIPAP que con el CPAP. Esta diferencia no se explicaba ni por la mayor adhesión a la BIPAP ni por la mejoría en los parámetros polisomnográficos.

El índice de rendimiento miocárdico (IRM) relaciona la función sistólica y diastólica del ventrículo, proporcionando más información sobre la disfunción ventricular que las medidas aisladas de ambas funciones. Moro et al¹⁷ estudiaron a un grupo de 105 pacientes con SAHS sin comorbilidades cardiovasculares y encontraron que estos pacientes tenían mayor IRM que un grupo de sujetos control.

García-Touchard et al¹⁸ han publicado una interesante revisión sobre las implicaciones de la apnea de sueño central (ASC) en los pacientes con IC y observan que existen datos contradictorios en la literatura científica sobre si la presencia de ASC contribuye a la morbimortalidad de los pacientes con IC. Respecto a la presentación y el diagnóstico, no se encuentran síntomas específicos relacionados con la ASC y aunque el diagnóstico definitivo debe realizarse mediante polisomnografía, no se ha determinado ni a quién ni cuándo hay que realizarla.

Por lo tanto, y ante la ausencia de estudios controlados, no está claro si el tratamiento de la ASC en pacientes con IC mejora la calidad de sueño o cualquier parámetro cardiovascular. Por todo ello, no existe un tratamiento estandarizado de estos pacientes. Sin embargo, disponemos de evidencias que demuestran que, optimizando el tratamiento farmacológico para la IC, se consigue reducir el número de apneas. Si después de realizar este paso persiste una ASC, sobre todo en pacientes con evidencia de mala calidad de sueño, deberán intentarse tratamientos como: a) aporte suplementario de O₂ nocturno que ha demostrado ser igual de eficaz que el CPAP en la reducción del número de apneas; b) teofilina oral que, como estimulante

de la respiración, ha demostrado mejorías en el número de apneas y desaturaciones, aunque existen dudas sobre su potencial efecto arritmogénico; c) CPAP que, aunque en un pequeño estudio previo demostró disminuir la mortalidad en pacientes con ASC e IC, en el CANPAP, el mayor estudio controlado y aleatorizado, no obtuvo los mismos resultados, aunque sí existía una disminución del 50% de las apneas, así como un pequeño aumento de la función ventricular y de la capacidad de ejercicio. En todo caso, es posible que en los próximos meses dispongamos de nuevas evidencias con los resultados de dos grandes ensayos clínicos internacionales que se quieren poner en marcha en el 2009 y que nos pueden aclarar mejor el papel de los nuevos equipos de tratamiento con auto-CPAP para la ASC y respiración de Cheynes-Stokes.

Hipertensión pulmonar

Hay pocos datos sobre la prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) en pacientes con IC derecha (ICD) debida a hipertensión pulmonar (HTP). Ulrich et al¹⁹ publicaron datos donde mostraban que el 45% de los pacientes de su estudio (pacientes estables con http) tenían un IAH > 10. Aunque la respiración de Cheyne-Stokes y la ASC eran los TRS más frecuentes, también se apreció apnea del sueño obstructiva en el 11% de los pacientes, frecuencia mayor que la que corresponde a pacientes del mismo sexo (femenino) y edad de la población general. Además, los pacientes con un IAH > 10 no referían mayor somnolencia medida por la escala de Epworth que los pacientes con un IAH < 10. En las dos recientes revisiones^{14,15} anteriormente mencionadas, se pone de manifiesto que, aunque es difícil definir el papel del SAHS en la génesis de la HTP, debido fundamentalmente a problemas metodológicos, en la última clasificación clínica de la HTP se identifica el SAHS como uno de los trastornos respiratorios asociado a HTP. Respecto a los efectos que la CPAP puede tener sobre la HTP, se ha encontrado que disminuye la presión en la arteria pulmonar, tanto en los SAHS con HTP como en los que no la presentan, lo que hace necesario nuevos estudios aleatorizados con mayor número de pacientes para demostrar efectos mayores y más definitivos.

Insuficiencia renal

La morbimortalidad cardiovascular sigue siendo la primera causa de defunción en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), a pesar de los avances en la hemodiálisis y en el control de los factores de riesgo cardiovascular, por lo que la presencia de TRS en pacientes con IRC es un tema de gran interés. Se piensa que las desaturaciones que se producen en los TRS puedan contribuir a que se mantenga esta mortalidad. Para averiguar la prevalencia de TRS en un grupo de pacientes con IRC y en espera de un trasplante renal, Jurado Gámez et al²⁰ estudiaron a un grupo de 23 pacientes en lista de espera para trasplante renal y encontraron una alta prevalencia del SAHS (48%). Estos autores recomiendan mantener un alto índice de sospecha de SAHS en estos pacientes e intentar tratamientos con CPAP al menos en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Somers et al¹⁵ revisaron los mecanismos por los que el SAHS pudiera actuar en el origen y la progresión de la enfermedad, que se pueden resumir en que el SAHS produce un aumento del riesgo y de las complicaciones cardiovasculares.

Accidente cerebrovascular

La interrelación existente entre el SAHS y los accidentes cerebrovasculares (ACV) está demostrada por los datos que confirman al SAHS como factor predisponente para presentar un ACV, de la misma forma que un ACV predispone a presentar/empeorar el SAHS. Sahlin et al²¹ realizaron poligrafías cardiorrespiratorias a 132 pacientes que habían presentado un ACV 23 (8) días después de éste. Después de 10 años de seguimiento, encontraron que 116 de los 132 pacientes

habían fallecido y que el riesgo de muerte fue 1,76 veces superior en pacientes con apneas obstructivas (IAH > 15), ajustando para los posibles factores confundentes. Por el contrario, este riesgo no se incrementaba si el paciente presentaba apneas centrales (IAH > 15). Los autores concluyen que, dado el aumento de mortalidad que se refleja, sería necesario intentar tratamiento con CPAP y, si fuera necesario, con otras modalidades terapéuticas, como las prótesis de avance mandibular, en caso de que estos pacientes presenten SAHS.

A la misma conclusión llegan Somers et al¹⁵ después de revisar la bibliografía publicada, que encuentra de forma unánime un aumento de la mortalidad y de nuevos ACV en pacientes con SAHS coexistente, aunque el tratamiento con CPAP, debido probablemente a la falta de cumplimiento propia de estos pacientes, no ha demostrado mejoría del pronóstico.

Hipertensión arterial

Las dos revisiones publicadas este año^{14,15} ponen de manifiesto los numerosos datos que existen en la literatura científica que asocian la hipertensión arterial (HTA) al SAHS. En los pacientes con SAHS no existen las bajadas de presión arterial nocturnas presentes en los sujetos sanos y que, por lo tanto, les predisponen a presentar HTA. Además, estudios longitudinales como el de Wisconsin muestran que el riesgo de presentar HTA a los 4 años de seguimiento se correlaciona con el IAH, y numerosos estudios clínicos identifican el SAHS como factor de riesgo para presentar HTA. El peso de la evidencia ha llevado a llevado al Joint National Committee on the Detection and Management of Hypertension a identificar al SAHS como una causa detectable y tratable de HTA²². Finalmente, los datos obtenidos, procedentes de 21 estudios controlados, demuestran un efecto moderado aunque variable del tratamiento con CPAP en reducir las cifras de presión arterial en pacientes con SAHS. Este efecto, que se cifra en torno a una reducción de 2 mmHg, no sólo es estadísticamente significativo, sino clínicamente relevante y reduce el riesgo de aparición posterior de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y defunción. Los estudios sugieren que serían los pacientes con SAHS más grave, las HTA de más difícil control y el mejor cumplimiento del tratamiento con CPAP son los factores que predicen una mejor respuesta tensional.

Somnolencia y morbimortalidad

Hasta muy recientemente, la presencia de somnolencia era uno de los factores que determinan la necesidad de tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS, por lo que en los últimos tiempos se ha focalizado la atención en el estudio de las implicaciones que puede tener la presencia de somnolencia en la morbimortalidad de estos pacientes, y los resultados continúan siendo discordantes.

Los datos sobre la cohorte de pacientes de Wisconsin publicados recientemente²³ analizan la mortalidad a los 18 años en sujetos con SAHS en función de la somnolencia medida por la escala de Epworth e indican que la mortalidad es similar en pacientes con y sin somnolencia. Por ello, los autores recomiendan que en sujetos con SAHS grave no se limite el tratamiento a pacientes con somnolencia.

Kapur et al²⁴ han publicado recientemente nuevos datos del Sleep Heart Health Study (6.046 pacientes), donde demuestran que la presencia de somnolencia diurna aumenta la asociación entre la HTA y el IAH, sobre todo para los IAH mayores [odds ratio [OR], intervalo de confianza [IC] del 95% para la presencia de HTA en sujetos con IAH > 30 = 2,83 frente a sujetos con IAH de 15-29,9 = 1,94]. En un modelo de regresión logística ajustado para todos los factores confundentes, tanto el IAH ($\beta = 0,07$; $p = 0,017$) como la somnolencia ($\beta = 0,219$; $p = 0,07$) se asociaban a la presencia de HTA. Por último, la asociación entre HTA y el IAH se modificaba de forma más importante cuando la somnolencia se medía con la frecuencia subjetiva de sueño que cuando se medía con la escala de somnolencia de Epworth.

Robinson et al²⁵ realizan un estudio para intentar identificar los predictores de la disminución de presión arterial en un grupo de pacientes con SAHS tras tratamiento con CPAP. En un análisis de regresión múltiple, encontraron que sólo la presión arterial basal, el IMC al inicio, así como el cambio en la somnolencia medida por la escala de Epworth, predecían la disminución en la presión arterial. Los autores justifican estos resultados considerando la somnolencia como un marcador fragmentación de sueño (aunque los datos en la literatura científica son contradictorios a este respecto), con la consiguiente descarga catecolaminérgica y activación simpática.

Finalmente, Kohler et al²⁶ publicaron los datos de un trabajo donde se midió la posible disfunción endotelial en 64 pacientes con SAHS (IAH = 23) mínimamente sintomáticos (Epworth = 8) frente a un grupo control. Encontraron que los pacientes con SAHS tenían alteradas distintas medidas de función endotelial: dilatación mediada por flujo significativamente disminuida en los pacientes con SAHS, así como aumentada la rigidez de la pared arterial, medida por el IxA. Estos cambios no se asociaron a unas presiones arteriales periféricas mayores que en los sujetos control sin SAHS. Por todo ello, los autores concluyen que los pacientes con SAHS mínimamente sintomáticos pueden presentar un aumento del riesgo cardiovascular, aunque no exista un aumento de presión arterial periférica. Estos autores aportan un nuevo enfoque a la hora de estudiar la relación entre la somnolencia y el riesgo cardiovascular, ya que no se limitan a medir las fases clínicas del daño vascular, sino que miden las fases preclínicas de la enfermedad.

Mortalidad

Durante el año 2008 se han publicado los resultados más recientes de 2 estudios prospectivos sobre población general que demuestran que los pacientes con SAHS moderado-severo sin tratamiento tienen un aumento de la mortalidad.

Por un lado, Young et al²³ demostraron que, en los individuos con SAHS severo (IAH > 30) del grupo de la cohorte de sueño de Wisconsin, la mortalidad por cualquier causa aumenta 2,7 veces respecto a los pacientes que no tienen SAHS (IAH < 5) y si se excluye a pacientes que habían usado CPAP la mortalidad se incrementa hasta 3,8 veces. En el trabajo de Marshall et al²⁷, realizado también en una población general de Australia (Estudio de Salud de Busselton), se demuestra que, tras 14 años de seguimiento, en los sujetos con SAHS moderado-severo (IAH > 15) la mortalidad por cualquier causa se incrementa de 4,4 a 6,2 veces respecto a los sujetos que no tienen SAHS y a los que presentan SAHS leve (IAH < 15), dependiendo de las variables controladas.

Estos datos, junto con los estudios publicados previamente sobre pacientes de cohortes clínicas, llevan a la conclusión de que los pacientes con SAHS leve (IAH < 15) no presentan un aumento de la mortalidad. Pero más confusos son los datos sobre la mortalidad en los pacientes con SAHS moderado (IAH = 15-30), ya que en estos pacientes de la cohorte de Wisconsin, aunque el riesgo de muerte era un 50% mayor que en los sujetos sin SAHS, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. Por otro lado, en el estudio de Wisconsin se midió la mortalidad por causa exclusivamente cardiovascular en sujetos sin experiencia con la CPAP, que resultó 5 veces mayor en pacientes con SAHS grave. Esta mortalidad por causa cardiovascular no se encontraba incrementada si no se excluía a los pacientes que habían usado la CPAP, lo que sugiere que el uso de CPAP puede tener un efecto protector contra las muertes, sobre todo, de causa cardiovascular.

En ambos trabajos se argumenta que los estudios epidemiológicos poblacionales tienen la ventaja de que queda abolido el sesgo de la referencia de los pacientes. Por el contrario, tienen la desventaja de que hay un pequeño número de pacientes con SAHS: en la cohorte de Busselton 18 sujetos de 380 presentaban IAH > 15 y sólo 3 un IAH > 30, mientras que en la cohorte de Wisconsin 145 de 1.522 presentaban un IAH > 15 y 63 un IAH > 30. Además, como ambos

estudios usaron distintas estrategias para el diagnóstico del SAHS, los resultados no pueden ser comparados directamente²⁸.

Somers et al¹⁵ extrajeron de la evidencia científica una importante conclusión. Entre los pacientes que presentaron muerte súbita de origen cardíaco, aquellos en los que se pudo probar que no presentaban SAHS tenían más posibilidad de fallecer entre las 6 y las 11, la tradicional ventana de vulnerabilidad cardiovascular. En cambio, en los que presentaban SAHS, más de la mitad de las defunciones ocurrieron durante las horas de sueño, de las 22 a las 6, lo que indica que la presencia de SAHS puede modificar las horas de mayor riesgo cardiovascular.

Problemas diagnósticos

El consumo de recursos sanitarios y las listas de espera en el proceso diagnóstico del SAHS son muy importantes, por lo que existe especial interés en conseguir la máxima eficacia en este diagnóstico, minimizando los recursos empleados. En este contexto, Alonso et al²⁹ realizaron la validación de un aparato de poligrafía respiratoria (PR) en domicilio en comparación con la polisomnografía (PSG) convencional en 45 pacientes con sospecha de SAHS. Encontraron que la PR domiciliar era un método diagnóstico fiable y no existía diferencia cuando se comparaban los resultados de ambas pruebas; además, los costes eran casi 3 veces inferiores a los de la PSG.

Otro de los métodos habituales para optimizar los recursos en el diagnóstico del SAHS es la realización de estudios de noche partida, en los que en una sola noche se realiza el diagnóstico y la titulación del CPAP. Este tipo de estudio plantea dos incógnitas: a) ¿tiene la primera mitad del sueño nocturno las mismas características que el sueño nocturno completo?, ¿podemos diagnosticar en las primeras horas de la noche lo que ocurre durante toda la noche?, y b) ¿podemos mejorar los problemas respiratorios de la primera mitad de la noche mejorando los parámetros de la segunda mitad? Para contestar a estas preguntas, Ciftci et al³⁰ realizaron un estudio en el que se comparaban los parámetros polisomnográficos de las primeras 3 horas de la noche (PSG₁) con las horas restantes (PSG₂) y con la noche total (PSG_T). Encontraron que el tiempo de sueño en fase III-IV fue significativamente mayor y el tiempo en fase REM, menor en la PSG₁ que en la PSG₂ y la PSG_T. Respecto al IAH durante la PSG₁, los valores fueron mayores que en la PSG₂, aunque similares a los de la PSG_T. En cambio, se mostró una estrecha correlación entre el IAH de la PSG₁ con la PSG₂ y la PSG_T. Se concluye, por tanto, que el diagnóstico de SAHS usando la primera parte de la noche es fiable, así como la graduación de CPAP en la segunda parte.

Dentro de las estrategias diseñadas para disminuir las listas de espera y ahorrar costes, está la graduación automática en domicilio de la CPAP. Aunque ya se ha demostrado que el empleo de la auto-CPAP para titular la presión arroja resultados superponibles al obtenido con la titulación mediante PSG convencional, existe controversia acerca de cuál es el número de noches mínimas para obtener una correcta graduación. Los datos del estudio de Roldan et al³¹ pueden arrojar algo de luz sobre este tema. Estos autores evaluaron a 100 pacientes en los que se realizó una graduación automática en domicilio de la CPAP durante 2 noches y encontraron que el estudio de 2 noches no aporta un mayor número de estudios satisfactorios (88%) frente a sólo la primera noche (80%), con el consiguiente aumento en el número de estudios que se pueden realizar siguiendo el protocolo de sólo una noche de titulación.

En el caso de los niños, existen pocos datos en la literatura científica respecto a la utilidad de la PR. Alonso et al³² evaluaron la validez de la PR realizada en el laboratorio de sueño en 53 niños con sospecha de SAHS y encontraron que en comparación con la PSG no existían diferencias significativas en el número de eventos respiratorios y las correlaciones eran significativas para todos los pares relacionados. Además, la eficacia diagnóstica de la PR era superior al 85% y la especificidad del 91,7%. Finalmente, el mejor índice de eventos respi-

ratorios en la PR era de 4,6 para todos los valores de IAH en la PSG (1, 3 y 5).

Algunos datos de la literatura científica, afirman que el riesgo de muchas secuelas atribuidas a los TRS parece incrementarse a medida que se incrementa el IAH. Debido a que en este índice se incluyen tanto apneas como hipopneas, parece asumirse de forma implícita que ambos eventos tienen el mismo impacto en las consecuencias de la enfermedad. A pesar de que las hipopneas constituyen el mayor número de eventos respiratorios en los TRS, existe una importante controversia acerca del mejor criterio para definir estas hipopneas. Por todo ello, Punjabi et al³³ llevaron a cabo un estudio sobre 6.106 sujetos pertenecientes al Sleep Heart Health Study a los que se le realizó una PSG domiciliaria usando diferentes cortes en el nivel de desaturación para medir las hipopneas ($\geq 4\%$, $\geq 3\%$, $\geq 2\%$, o cualquier desaturación) o usando la presencia de *arousal*, independientemente del grado de desaturación. Se determinó la prevalencia de enfermedad cardiovascular mediante anamnesis. Los resultados demuestran que el número de hipopneas representaba la mayor contribución al IAH con un IH = 4,7 frente al IAH = 6,8. Además, independientemente del IAH, el IH se asociaba a la prevalencia de enfermedad cardiovascular. Por último, las hipopneas definidas con el grado de desaturación $\geq 4\%$ eran las que se asociaban a mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (OR = 1,41 para un IH > 7,69). Cuando los autores definían las hipopneas por la presencia asociada de un *arousal*, independientemente del nivel de desaturación, no se encontraba correlación con la enfermedad cardiovascular. Los autores concluyen que la mejor definición de hipopnea es la que presenta una desaturación $\geq 4\%$.

Otro problema al que nos enfrentamos en el diagnóstico del SAHS es el alto índice de pacientes sin diagnóstico al que probablemente contribuya la falta de sospecha diagnóstica en algunos colectivos como los médicos de atención primaria (MAP). Martínez-García et al³⁴ publicaron recientemente un estudio en el que se comparaban las derivaciones por sospecha de SAHS que realizó un grupo de MAP que recibió un plan de formación especializada frente a las derivaciones de otro grupo de MAP sin formación específica. Los resultados mostraron que el porcentaje de población asignada que fue derivada aumentó en 2,38 veces, hubo un incremento de 2,36 veces en el porcentaje de población diagnosticada de SAHS y de 1,85 veces en pacientes con SAHS graves. Además, la concordancia entre información recogida por los MAP y por los especialistas mejoró significativamente.

Es conocida la mayor prevalencia del SAHS en los varones respecto a las mujeres, con una relación de 2-3:1. Sin embargo, en el estudio de Roure et al³⁵ se pone de manifiesto que en las series clínicas la proporción varón:mujer suele ser muy superior a los datos que nos ofrecen las series poblacionales, lo que suele explicarse por diferencias en la percepción de los síntomas. Además, las mujeres en el estudio de Roure son mayores que los varones en el momento del diagnóstico, debido probablemente a que los cambios hormonales propios de la menopausia predisponen al SAHS. Esto nos lleva a una importante llamada de atención en el sentido de que el SAHS «también existe en la mujer». La ignorancia de este problema entre la población y entre los médicos está llevando a que no sólo se diagnostican muchas menos mujeres que varones, sino que cuando se realiza el diagnóstico de SAHS en la mujer suelen ser pacientes con SAHS mucho más severo y con mayor comorbilidad asociada.

Niños

La prevalencia de SAHS en edades pediátricas se estima en torno al 3-6% según las series. La experiencia sugiere que la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo, el diagnóstico y el tratamiento en niños con SAHS son distintos del de los adultos.

La asociación entre obesidad y SAHS está bien documentada en adultos, pero en el caso de los niños existen controversias. En esta línea de trabajo, Xu et al³⁶ han publicado los resultados de un estudio

en el que se comparaban los datos polisomnográficos y clínicos de un grupo de niños obesos con otros controles de peso normal, y encontraron que los niños obesos tenían un IAH mayor y menor eficacia de sueño y SaO_2 mínima. Además, la prevalencia de SAHS en los niños obesos era significativamente mayor que en los controles, tuviesen o no hipertrofia adenoamigdal. Tanto la obesidad como la hipertrofia amigdal o adenoidea eran factores de riesgo independientes para presentar SAHS. Finalmente, la obesidad se correlacionaba de forma directa con el IAH y de forma inversa con la SaO_2 mínima.

Aunque está menos estudiada en niños la asociación entre HTA y SAHS, Li et al³⁷ publicaron los resultados de un estudio sobre 306 niños seleccionados de forma aleatoria entre distintos centros escolares. Los niños con SAHS (IAH > 1) tenían mayores presiones arteriales que los niños sin SAHS, tanto durante el sueño como diurno. Los valores de presión arterial se incrementaban con la gravedad del SAHS. Los niños con SAHS moderado-grave (IAH > 5) tenían alto riesgo de presentar HTA (OR = 3,9 para HTA sistólica y OR = 3,3 para HTA diastólica). Se encontró una asociación significativa entre el índice de desaturaciones/h y el IAH con la presión arterial.

Al margen de las medidas dietéticas, el tratamiento de primera línea en niños con SAHS es la amigdalectomía. Dado que no se conocían los factores predictores de recurrencia del SAHS después de la intervención quirúrgica, Amin et al³⁸ realizaron el seguimiento de un grupo de niños con SAHS frente a un grupo control. Se les realizó una PSG antes de la intervención, 6 semanas, 6 meses y un año después. El IAH disminuyó significativamente en la PSG de las 6 semanas, pero, aunque todos los niños tenían tendencia a ir aumentando progresivamente el IAH en las siguientes PSG, se encontró una correlación entre el IAH preintervención y a los 6 meses y al año, lo que sugiere que los datos en la PSG preoperatoria predicen el resultado a un año. En un análisis multivariante observaron que el IMC preoperatorio, la ganancia en el IMC postoperatorio y la raza afroamericana predecían la probabilidad de recurrencia de los SAHS. Los autores sugieren que la ventana de observación después de la intervención quirúrgica debería ampliarse a un año y no darse por resuelto el problema a las pocas semanas, como suele hacerse en la práctica clínica, ya que nos encontramos ante una enfermedad crónica.

Edad

En las personas de más edad se encuentran aumentados el número de *arousals* como consecuencia de un sueño más fragmentado, así como un aumento en el número de apneas. A pesar de ello, los sujetos de mayor edad con SAHS no parecen tener aumentado el riesgo de HTA ni el de mortalidad, comparados con sujetos de la misma edad y sin SAHS.

Goff et al³⁹, con la hipótesis de que la reducida morbimortalidad cardiovascular de los sujetos con SAHS de mayor edad se debe a una menor respuesta cardiovascular a los *arousals* que en los sujetos más jóvenes, estudiaron un grupo de adultos jóvenes y sanos, y los compararon con un grupo de sujetos sanos mayores de 60 años. A todos se les realizó una PSG y durante el estadio 2 de sueño se les producían *arousals* mediante tonos de 1 s. Los resultados demostraron que el aumento de presión arterial (sistólica, diastólica y media) secundario a los *arousals* era menor y más tardío en las personas de más edad. Estos resultados están en consonancia con otras publicaciones de los últimos años, que sugieren que el mayor riesgo de los pacientes con SAHS está en las edades medias. Sin embargo, esto no quiere decir que los pacientes ancianos estén exentos de presentar las consecuencias de un SAHS, como se ha observado en otros estudios, donde los pacientes ancianos también tienen un mayor riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular. Por todo ello, aunque debemos poner especial énfasis en el diagnóstico y el tratamiento del SAHS en las edades medias, no debe sustraerse del beneficio del tratamiento con CPAP a un paciente con un SAHS basado, exclusivamente, en un criterio de edad.

Otros tratamientos

Aunque la CPAP es un tratamiento bien tolerado, con un porcentaje de cumplimiento elevado si se compara con otros tratamientos crónicos, la tolerancia disminuye en los pacientes con SAHS leves-moderados y en sujetos asintomáticos. Por ello, existe un gran interés en comprobar la utilidad de otros tratamientos. Marshall et al⁴⁰ evaluaron si los resultados favorables encontrados con una medicación antidepressiva, el mirtazapina, en un estudio publicado en 2007 se confirmaban. Para ello realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo utilizando distintas dosis del medicamento y comprobaron que el IAH no se reducía con la medicación, sino, muy al contrario, el efecto encontrado era la ganancia de peso en los pacientes, empeorando de forma significativa el IAH.

Otra de las opciones terapéuticas, fundamentalmente en pacientes roncadores con o sin somnolencia y en pacientes con SAHS leve-moderado, son los dispositivos de avance mandibular (DAM). Tradicionalmente, estos DAM se realizaban a medida por un dentista o técnico dental, con el consiguiente problema del alto coste y consumo de tiempo. Por ello se han ensayado DAM prefabricados de material termoplástico, con resultados más o menos satisfactorios. Vanderveken et al⁴¹ realizaron un estudio aleatorizado y controlado, en el que se comparaba el efecto de los DAM con los DAM prefabricados en un grupo de pacientes con SAHS leve-moderado (IAH = 13 ± 11). Considerando a todos los pacientes, sólo los DAM a medida reducían de forma significativa el IAH. Además, durante el uso de los DAM a medida se obtuvo una respuesta parcial o completa en un 66% de los pacientes en comparación con el 31% en los pacientes con los DAM prefabricados. Además, en el 63% de los pacientes en los que fracasó el DAM prefabricado, este resultado fue satisfactorio cuando se aplicó un DAM a medida. Con respecto al ronquido, éste mejoró subjetivamente en el 66% de los pacientes con DAM a medida frente a sólo un 37% en el grupo de los DAM prefabricados. Finalmente, el 82% de los pacientes prefirió el DAM a medida. Por todo ello, los autores concluyen que es preferible el uso de DAM realizados a medida por un dentista, a pesar de su mayor coste.

Modalidades de tratamiento con PAP

Tanto la CPAP como la BIPAP se usaron en el tratamiento del síndrome de hipoventilación-obesidad. Y, aunque algunos pacientes responden al tratamiento con CPAP, otros no lo hacen, e incluso puede empeorar al abolir las apneas. Existen datos en la literatura científica que muestran que el 10% de los pacientes que acuden a un laboratorio de sueño tienen hipercapnia y la prevalencia aumenta con el incremento de la obesidad. Debido al empleo de los métodos diagnósticos simplificados y a las titulaciones domiciliarias mediante auto-CPAP, es posible que muchos de estos pacientes no sean identificados en un principio y sean tratados con CPAP. Por todo ello, Piper et al⁴² compararon el tratamiento con CPAP frente a BIPAP en un estudio aleatorizado sobre grupo de pacientes con síndrome de hipoventilación-obesidad confirmado. Se excluyó del estudio a los pacientes que, a pesar del tratamiento con CPAP, presentaron: a) desaturaciones > 80% durante más de 10 min en ausencia de apneas; b) aumento en la PaCO₂ transcutánea > 10 mmHg durante los episodios de REM, y c) incremento de la tarde a la mañana en PaCO₂ > 10 mmHg si la PaCO₂ era > 55 mmHg durante la vigilia. Los autores obtuvieron unos resultados similares a los 3 meses de seguimiento con ambos tratamientos en la disminución de PaCO₂, el cumplimiento del tratamiento y en la disminución de la somnolencia, por lo que el papel actual de la BIPAP no queda claro en estos pacientes y serán precisos más estudios. En este sentido, también están apareciendo en el mercado sistemas de auto-BIPAP en la idea de mejorar la tolerancia de la CPAP y pacientes malos cumplidores o con efectos secundarios. Su papel aún no está esclarecido, pero podrían tener alguna utilidad en un grupo seleccionado de pacientes.

Miscelánea

El SAHS se caracteriza por alteraciones cognitivas, del estado de ánimo y una elevada activación simpática aun después del tratamiento. Es razonable pensar que las alteraciones funcionales se deben, al menos en parte, a un daño en las estructuras neuronales, pero sabemos poco de su naturaleza. Existen datos en la literatura científica que muestra que esto puede, en parte, deberse a daños en la sustancia blanca y gris de los pacientes con SAHS, pero no hay estudios sobre la estructura de los axones neuronales. Macey et al⁴³, con la hipótesis de que las alteraciones funcionales de los pacientes con SAHS se deben en parte a daños en los axones, estudiaron a un grupo de pacientes con SAHS y a un grupo control a los que les realizaron una difusión de tensión de imagen que mostraba el número, la cohesión y la mielinización de las fibras axonales. Los autores encontraron alteraciones en los axones de varias zonas de la materia blanca en los sujetos con SAHS cuando los compararon con los controles. A la vista de sus resultados propusieron, como posibles mecanismos de lesión: a) la hipoxia intermitente, que producida de forma experimental en animales ha demostrado producir daños estructurales; b) el proceso inflamatorio y oxidativo producido por los episodios de hipoxia-reoxigenación; c) la perfusión cerebral de estos pacientes, crónicamente dañada durante los episodios apneicos, lo que produce un posible daño isquémico, y d) finalmente argumentan que una posibilidad no probada hoy día es que estos daños fuesen previos al desarrollo del SAHS.

La disfunción eréctil es una situación prevalente en pacientes con SAHS, y su frecuencia y gravedad parecen correlacionarse con la gravedad del SAHS. Se ha sugerido que la hipoxia intermitente (HI) puede desempeñar un papel en esto. Soukhova-O'Hare et al⁴⁴ estudian a un grupo de ratas a las que someten a HI de 5 a 24 semanas. Encontraron que tanto las erecciones espontáneas, como cualquier tipo de actividad sexual, disminuían significativamente respecto a los controles, sin que existiera cambio en los valores de testosterona. Además, existía una disminución de la expresión de la NOS que, según sugieren los autores, podrían mediar la disfunción eréctil producida por la HI.

Conclusiones

El SAHS es una entidad que está asociada a HTA y, muy probablemente, puede ser causa de ésta. Las evidencias sobre la relación entre SAHS y enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y mortalidad son progresivamente más robustas y aún lo serán más en los próximos años. La definición clásica del SAHS basada en un IAH anormal asociado con síntomas, generalmente excesiva somnolencia diurna y complicaciones relacionadas con ésta no explicadas por otras causas, responde a un fenotipo específico de la entidad. Sin embargo, todos los estudios sugieren que el SAHS tiene una expresión plurifenotípica, donde hay sujetos que responden a la definición clásica, mientras que en otros puede haber complicaciones sin síntomas o incluso sólo tener un IAH elevado sin mayores complicaciones. Algunos estudios comienzan a aportar datos para identificar las fases iniciales del SAHS que nos permitan hacer una prevención temprana de sus consecuencias. No obstante, aún no está plenamente establecido el papel del tratamiento con CPAP en las fases preclínicas de la enfermedad, aunque todo parece indicar que el tratamiento temprano de los casos de SAHS tendría un efecto protector en sus consecuencias. En el momento actual, la mayoría de los estudios sugieren que un IAH ≥ 30 es un factor relevante de riesgo para la salud, independientemente de la presencia o ausencia de sintomatología clínica. Es muy posible que en un futuro cercano, como ya se está intentando con otras muchas entidades, el desarrollo de la medicina personalizada nos permitirá identificar a los pacientes para los que un IAH elevado supondrá un riesgo determinado de salud que podamos cuantificar y diferenciar de aquellos otros que, por sus características genéticas, estarán más protegidos frente a las consecuencias del SAHS. No obs-

tante, en el momento actual, deberemos continuar guiándonos por el riesgo epidemiológico y éste indica que un IAH elevado implica un daño potencial para la salud.

Es importante reseñar que tenemos un gran desconocimiento sobre las consecuencias del SAHS sobre la salud en la población anciana, en mujeres y niños, por lo que son necesarios estudios que investiguen específicamente estos aspectos. Dada la gran prevalencia del SAHS y el elevado nivel de infradiagnóstico en las edades medias y, especialmente, en estos sectores de la población, necesitamos desarrollar y evaluar la aplicación de equipos de diagnóstico mucho más simples que sean coste-efectivos y que nos permitan abordar el SAHS desde una perspectiva mucho más global.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dematteis M, Julián C, Guillermet CH, Sturm N, Lantuejoul S, Mallaret M, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodelling in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:227-35.
- Cross MD, Mills NL, Al-Abri M, Riha R, Vennelle M, Mackay TW, et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2008;63:578-83.
- Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117:2270-8.
- Lefebvre B, Pépin JL, Baguet JP, Tamisier R, Roustit M, Riedweg K, et al. Leukotriene B4: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea? *Eur Respir J*. 2008;32:113-20.
- Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Herranz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. Continuous positive airway pressure decreases elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor- α receptor 1 in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. 2008;32:1009-15.
- CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
- Phillips CL, Yee B, Yang Q, Villaneuva AT, Hedner J, Berend N, Grunstein R. Effects of continuous positive airway pressure treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central BP. *Chest*. 2008;134:94-100.
- Kohler M, Ayers L, Pepperell JCT, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2008; 0: thx.2008.097931v1.
- Sánchez A, Schwartz AR, Sánchez PL, Fenández JL, Ramos J, Martín-Herrero F, et al. Marcadores hemodinámicos e inflamatorios del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño e hipoxemia nocturna. Efectos del tratamiento nasal con presión positiva continua de la vía aérea nasal. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:531-9.
- Almendros I, Carreras A, Ramírez J, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur Respir J*. 2008;32:399-404.
- Gozal D, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1142-9.
- Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, Kadota J. Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2008;102:1412-6.
- Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. Oxidative stress, inflammation and much more. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:369-75.
- Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:200-6.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American heart association/american college of cardiology foundation scientific statement from the American heart association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing council. *Circulation*. 2008;118:1-32.
- Khayat RN, Abraham WT, Patt B, Roy M, Hua K, Jarjoura D. Cardiac effects of continuous and bi-level positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a pilot study. *Chest*. 2008; 0: 08-0346v1-0.
- Moro JA, Almenar L, Fernández-Fabrellas E, Ponce S, Blanquer R. Disfunción miocárdica silente en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Valor del índice de rendimiento miocárdico. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:418-23.
- García-Touchard A, Somers VK, Olson LJ, Caples SM. Central sleep apnea: implications for congestive heart failure. *Chest*. 2008;133:1495-504.
- Ulrich S, Fischler M, Speich R, Bloch KE. Sleep-breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;133:1375-80.
- Jurado Gámez B, Martín-Malo A, Fernández Martín MC, Rodríguez-Benot A, Pascual N, Muñoz Cabrera L, et al. Trastornos del sueño en pacientes en lista de espera de trasplante renal. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:371-5.
- Sahlín C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. A 10-year follow up. *Arch Intern Med*. 2008;168:297-301.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National heart, lung, and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; national high blood pressure education program coordinating committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- 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.
- Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ, for the Sleep Heart Health Study Group. Sleep-disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep*. 2008;31:1127-32.
- Robinson GV, Langford BA, Smith DM, Stradling J. Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA). *Thorax*. 2008;63:855-9.
- Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJO, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:984-8.
- Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31:1079-85.
- Pack AI, Platt AB, Pien GW. Does untreated obstructive sleep apnea lead to death? *Sleep*. 2008;31:1067-8.
- Alonso ML, Terán J, Cordero J, González M, Rodríguez L, Viejo JL, et al. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria domiciliar para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Análisis de costes. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:22-8.
- Ciftci B, Ciftci TU, Guven SF. Polisomnografía de parte de la noche y polisomnografía de toda la noche: comparación entre la primera y la segunda parte de la noche. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:3-7.
- Roldán N, Sampol G, Sagalés T, Romero O, Jurado MJ, Ríos J, et al. Análisis de coste-eficacia de la graduación automática de la presión positiva continua de la vía aérea en el domicilio: ¿una o 2 noches? *Arch Bronconeumol*. 2008;44:664-70.
- Alonso ML, Terán J, Cordero J, Navazo AI, Ordax E, Masa JF, et al. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:318-23.
- Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. An outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1150-5.
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, Amorós C, Quiles L, Chiner-Vives E, et al. Eficacia de un plan de formación en atención primaria sobre el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:15-21.
- Roure N, Mediano O, Duran-Cantolla J. Influencia del sexo en las variables clínicas y polisomnográficas del síndrome de apneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:685-8.
- Xu Z, Jiaqing A, Yuchuan L, Shen K. A case-control study of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in obese and nonobese Chinese children. *Chest*. 2008; 133:684-9.
- Li AM, Au CT, Sung RYT, Ho C, Ng PC, Fok TF, et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax*. 2008; 63:803-9.
- Amin R, Anthony L, Somers V, Fenchel M, McConnell K, Jefferies J, et al. Growth velocity predicts recurrence of sleep-disordered breathing 1 year after adenotonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:654-9.
- Goff E, O'Driscoll D, Simonds AK, Trinder J, Morell MJ. The cardiovascular response to arousal from sleep decreases with age in healthy adults. *Sleep*. 2008; 31:1009-17.
- Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, Buchanan PR, Wong KKH, Crompton R, et al. Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008; 31:824-31.
- Vanderveken OM, Devolter A, Markklung M, Boudewyns AN, Braem MJ, Okkerse W, et al. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:197-202.
- Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Eur Respir J*. 2008;63:395-401.
- Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008;31:967-77.
- Soukhova-O'Hare GK, Shah ZA, Lei Z, Nozdrachev AD, Venkateswara Rao C. Erectile dysfunction in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:644-50.