

# Papel de la vía aérea superior en la patogenia del síndrome de apneas obstructivas del sueño

M. Carrera, F. Barbé y A.G.N. Agustí

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

## Introducción

El síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) se caracteriza por la repetición de episodios de colapso de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño, que interrumpen el flujo aéreo parcial (hipopneas) o totalmente (apneas). Las causas de este colapso son desconocidas, probablemente múltiples y podrían no ser las mismas en todos los individuos<sup>1</sup>.

En los sujetos normales, durante la vigilia, la resistencia al flujo aéreo de la VAS es baja. Durante el sueño esta resistencia aumenta fisiológicamente<sup>2</sup>, pero existe una gran variabilidad interindividual: desde algunos sujetos en los que apenas cambia respecto a la vigilia, hasta otros en los que la resistencia al flujo aéreo se multiplica por cinco<sup>3</sup>. Parece, por tanto, que existe un segmento de la población cuya VAS está constitucionalmente predispuesta al colapso<sup>3,4</sup>. Sin embargo, incluso en estos sujetos con mayor predisposición al colapso de la VAS durante el sueño, no se interrumpe el flujo aéreo. Son sujetos sanos, a menudo roncadores, que no presentan SAOS. Sólo cuando algún otro factor o factores (todavía desconocidos) se suman a la predisposición individual aparece el colapso<sup>5,6</sup>. La identificación de estos "otros" factores potencialmente implicados en el colapso de la VAS, su papel en la fisiopatología del SAOS y su importancia relativa han sido objeto de gran número de estudios en las últimas décadas. A continuación se revisan las principales líneas de investigación seguidas en este campo, la información disponible en estos momentos y las perspectivas que pueden abrirse en el futuro.

## Hipótesis etiopatogénicas

Los factores potencialmente implicados en la aparición del SAOS pueden reunirse bajo dos grandes epígrafes. Uno, referido a alteraciones de la estructura anatómica, y otro, que presta especial atención a las alteraciones en los mecanismos neuromusculares encargados de mantener la permeabilidad de la vía aérea.

## Alteraciones estructurales

Cualquier alteración anatómica que reduzca el calibre de la luz faríngea favorece su colapso. En ocasiones, estas alteraciones son evidentes durante la exploración física del paciente<sup>1</sup>. Éste es el caso de pacientes con malformaciones óseas<sup>7</sup> (micrognatia, síndrome de Pierre-Robin, cifoescoliosis) o de partes blandas<sup>8</sup> (hipertrofia amigdalara, macroglosia, síndrome de Down). Sin embargo, en la práctica clínica estos casos son poco frecuentes y la mayoría de los enfermos con un SAOS no presenta ninguna malformación estructural obvia. Por otra parte, la VAS también puede estar comprometida<sup>9</sup> por alteraciones más sutiles, de difícil identificación. Son las siguientes:

1. *Distribución de la grasa corporal.* Es frecuente describir a los enfermos con SAOS como sujetos obesos con el cuello corto y grueso. La obesidad es el trastorno metabólico más frecuente en el SAOS y su principal factor predisponente<sup>10</sup>. También se ha demostrado que estos enfermos tienen un mayor perímetro de cuello<sup>11,12</sup> y más grasa infiltrada en los músculos de esta región<sup>13</sup> que los sujetos sanos. Pero no todos los pacientes con SAOS son obesos y, de hecho, la grasa corporal total (habitualmente expresada como índice de masa corporal [IMC]) apenas se correlaciona con el índice de apneas-hipopneas<sup>14</sup>. Esto se debe a que el compromiso funcional de la VAS depende más de la forma en que se distribuye la grasa<sup>14-16</sup> que del IMC total. Se ha demostrado, así, que los enfermos con SAOS presentan importantes depósitos de grasa adyacentes a las paredes anterior y lateral de la faringe, que comprometen los diámetros anterolateral y transversal de su luz<sup>8,14</sup> y contribuyen a incrementar las resistencias dentro de la VAS<sup>17</sup>.

2. *Área comprendida dentro de la mandíbula.* Los enfermos con SAOS sin micrognatia evidente tienen una arcada mandibular más pequeña que la de los sujetos sanos<sup>7</sup>. Por tanto, el área comprendida dentro de la mandíbula es menor, por lo que las partes blandas que contiene se desplazan hacia atrás y limitan el diámetro anteroposterior de la luz faríngea<sup>7</sup>.

3. *Disposición anatómica de la luz faríngea.* El área de la luz faríngea, medida en cortes tomográficos, es semejante en individuos sanos y enfermos con SAOS<sup>18</sup>. No obstante, existen diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a su forma (elíptica) y su disposición espacial: el eje mayor es coronal en los sujetos sanos y sagi-

Trabajo subvencionado, en parte, por FIS 95/1510, BAE 97/5490, ABEMAR y Carburos Metálicos.

Correspondencia: Dr. A.G.N. Agustí.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta.  
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.  
Correo electrónico: aagusti@hds.es

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 574-579)

tal en los pacientes con SAOS. Estas diferencias tienen importantes implicaciones fisiopatológicas, ya que los principales músculos dilatadores de la faringe (geniogloso, geniohioideo, *tensor palatini* y esternohioideo) se insertan en la pared anterior de la misma y actúan sobre el eje anteroposterior. Por ello, la contracción de estos músculos incrementa eficazmente el área de la VAS en los sujetos normales, pero no en enfermos con SAOS, en los que ese eje es predominante<sup>19</sup> (fig. 1).

En resumen, muchos pacientes con SAOS no tienen una alteración de la estructura craneofacial. Sin embargo, con frecuencia presentan otro tipo de alteraciones que, aunque no son capaces de colapsar la luz de la VAS, contribuyen a comprometerla y, además, dificultan la acción de los mecanismos funcionales encargados de dilatar su luz en caso de necesidad.

#### Alteraciones funcionales

**Factores locales.** Diversos fenómenos que se producen dentro del segmento colapsable de la VAS pueden contribuir a la aparición y/o prolongación de las apneas-hipopneas. Entre ellos cabe citar el establecimiento de fuerzas de tensión superficial entre la mucosa de paredes faríngeas opuestas<sup>20</sup>, las alteraciones de los reflejos dilatadores locales<sup>21,22</sup>, probablemente por lesión de las fibras aferentes<sup>23</sup>, y el incremento de la perfusión regional durante el sueño<sup>24</sup>, que reduce la compliancia de la VAS. Los datos que relacionan cada uno de estos factores locales con el SAOS son escasos y, en ocasiones, contradictorios. Su papel, en todo caso, parece marginal, por lo que actualmente no se consideran factores determinantes en la fisiopatología del SAOS.

**Factores neurológicos.** El sueño normal modifica la actividad respiratoria a través de diversos mecanismos: *a*) reduce la actividad (basal y en respuesta a estímulos externos) de los centros respiratorios, sobre todo en el sueño superficial<sup>25,26</sup>; ello se traduce en hipoventilación e hipercapnia, y *b*) reduce el tono de los músculos dilatadores de la faringe, pero no el del diafragma. Esta combinación de factores contribuye a aumentar la resistencia al flujo dentro de la vía aérea, así como el trabajo respiratorio<sup>27,28</sup>. En los enfermos con SAOS estos cambios fisiológicos (neurológico y muscular) son probablemente más intensos<sup>2</sup>, favoreciendo la aparición de las apneas. Como mecanismo de defensa ante ellas se produce un despertar (*arousal*)<sup>29</sup>, que activa los músculos de la VAS y repermabiliza la vía aérea<sup>30</sup>.

Es posible que estas alteraciones en los mecanismos de control de la ventilación durante el sueño y/o la depresión de la capacidad de generar un *arousal*, como defensa ante ellos, estén implicadas en la fisiopatología del SAOS<sup>26,29,31</sup>. Esta hipótesis se ha estudiado indirectamente mediante el análisis de los efectos de la hipoxia-hipercapnia<sup>30,32,33</sup>, los fármacos depresores del sistema nervioso central<sup>34</sup>, la actividad de los mecanorreceptores<sup>29</sup>, la generación de presiones negativas intraluminales<sup>4,35,36</sup> o la sección de nervios periféricos<sup>37</sup> sobre la actividad de los músculos dilatadores de la VAS y la permeabilidad de su luz. En conjunto, los resultados de todos estos estudios

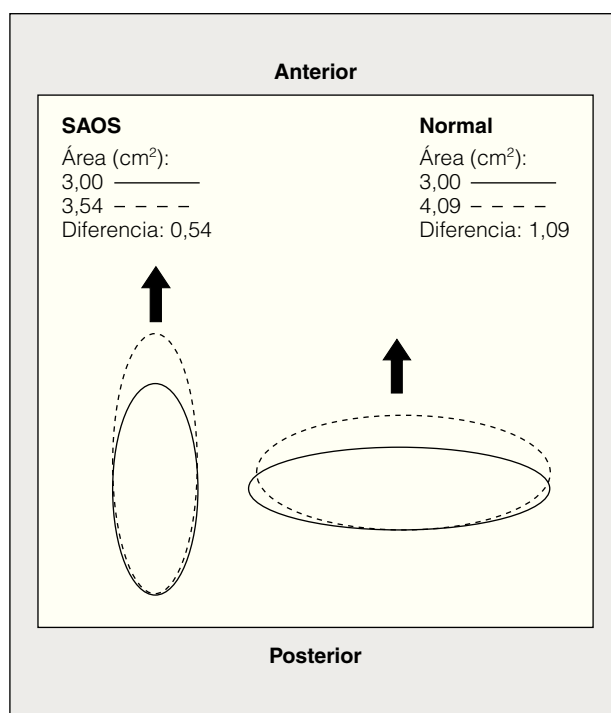


Fig. 1. El área de la vía aérea superior (VAS) es similar en los sujetos sanos y en los pacientes con síndrome de apneas del sueño. Sin embargo, la diferente disposición del eje anteroposterior hace que el mismo esfuerzo muscular produzca un incremento menor de dicha área en los pacientes que en los sujetos sanos (modificada de Leiter<sup>19</sup>).

sugieren que la capacidad de respuesta ante algunos estímulos es anormal en los pacientes con SAOS. Hasta el momento, sin embargo, no se ha podido demostrar ningún trastorno neurológico específico en esta enfermedad, probablemente por la dificultad para estudiar de manera directa la actividad de unos centros respiratorios mal definidos y difusamente distribuidos en el sistema nervioso central.

**Factores musculares.** El flujo inspiratorio se produce por la contracción del diafragma que, mediante la generación de una presión negativa en las vías aéreas, “succiona” aire del exterior. La presión negativa dentro de la vía aérea tiende a atraer las paredes de la VAS hacia el centro de su luz y a colapsarla. Para evitarlo, la vía aérea de conducción tiene un esqueleto rígido (óseo en la nariz, cartilaginoso en la tráquea y en el árbol bronquial), que impide su colapso durante la inspiración. La faringe es el único segmento que carece de este soporte, por lo que son los músculos regionales los encargados de estabilizar sus paredes<sup>38</sup>. En la VAS hay un gran número de músculos, con acciones a menudo complementarias y sinérgicas, que pueden modificar el tamaño y la configuración de la faringe<sup>39</sup>. Los principales músculos dilatadores de la faringe son el *tensor palatini*, el geniohioideo, el esternohioideo y, sobre todo, el geniogloso (GG)<sup>34</sup>. Durante la vigilia, el tono muscular es suficiente para mantener la permeabilidad de la luz y el flujo aéreo. El sueño, sin embargo, modifica la actividad muscular<sup>40</sup>, ya que disminuye la actividad tónica y

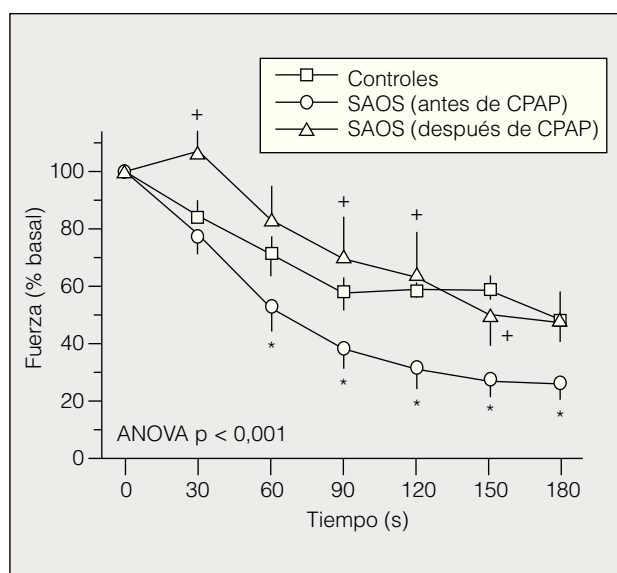


Fig. 2. Pérdida de fuerza del geniogloso (media  $\pm$  EEM) a lo largo del tiempo en respuesta a estímulos repetidos a 40 Hz en todos los sujetos estudiados. La fuerza fue normalizada respecto a la inicial; \* $p < 0,05$  entre pacientes con SAOS no tratados y controles; + $p < 0,05$  entre pacientes con síndrome de apneas del sueño (SAOS) tratados y no tratados<sup>53</sup>.

fásica de los músculos dilatadores de la VAS<sup>1,41</sup>, pero no modifica apenas la actividad diafragmática<sup>28</sup>. Por ello, durante el sueño, el diafragma crea presiones negativas similares a las de la vigilia, a las que deben oponerse unos músculos dilatadores de la faringe hipotónicos.

Cuanto más grande es este desequilibrio de fuerzas entre el diafragma y los músculos dilatadores de la VAS, mayor es el grado de oclusión faríngea que se produce durante el sueño. En los sujetos normales, este desequilibrio produce una disminución del calibre de la VAS sin traducción clínica<sup>2</sup>. Cuando la oclusión es mayor aparece el ronquido<sup>42</sup>. Finalmente, si la oclusión es completa, aparece la apnea. Por tanto, los músculos regionales de la faringe pueden desempeñar un papel primordial en la etiopatogenia del SAOS.

El GG es el principal músculo dilatador de la VAS. Su importancia para mantener permeable la VAS está avalada por múltiples datos electromiográficos (EMG). En los sujetos normales, el GG mantiene un cierto tono basal durante el día. Durante el sueño, el GG disminuye su nivel de actividad basal y también su capacidad de respuesta ante un pico de presión negativa dentro de la luz faríngea<sup>43</sup>. En los enfermos con SAOS, el tono basal diurno del GG está aumentado (respecto a los sujetos normales) y es proporcional al grado de resistencia al flujo aéreo intraluminal<sup>44</sup>, posiblemente tratando de evitar el colapso de la VAS<sup>1,45</sup>. Durante el sueño, el GG de los pacientes con SAOS también disminuye su tono y su capacidad de respuesta, favoreciendo el colapso de la VAS y la aparición de apneas. Durante un episodio de apnea, el GG incrementa progresivamente su actividad EMG hasta alcanzar un pico, que coincide con la reapertura de la luz faríngea y el restablecimiento del flujo aéreo<sup>46</sup>. Esta observación sugiere una implicación del GG, tanto en la aparición como en la resolución de las apneas.

## Situación actual

Los trabajos revisados anteriormente sugieren diferentes anomalías anatómicas y funcionales detectadas en los enfermos de SAOS. Sin embargo, son datos sin relación evidente entre sí y sin que se conozca el papel que cada uno desempeña en la génesis de la enfermedad. En 1996, un grupo canadiense-americano<sup>47,48</sup> propuso una teoría que trata de explicar la fisiopatología del SAOS de forma integradora. Según estos autores, existe un segmento de la población cuya vía aérea estaría anatómicamente comprometida y predispuesta al colapso. Para evitarlo, el tono basal de sus músculos dilatadores de la faringe estaría aumentado tanto de día como de noche. Además, durante el sueño se producirían episodios intermitentes de reclutamiento masivo de la actividad de dichos músculos dilatadores, necesarios para interrumpir cada una de las apneas que se producen. La hiperactividad muscular, crónicamente mantenida, podría inducir cambios adaptativos en estos músculos. Para poder generar más fuerza, sus fibras musculares deberían hipertrofiarse y, asimismo, debería aumentar el porcentaje relativo de fibras tipo II<sup>49</sup>, menos resistentes que las de tipo I, pero capaces de generar más fuerza (necesaria para vencer el colapso de la vía aérea durante las apneas). Estos cambios adaptativos tendrían, no obstante, efectos secundarios indeseables: a) la hipertrofia muscular ocupa más espacio, lo que comprometería la luz faríngea aún más, y b) la mayor fuerza generada por las fibras de tipo II y su hiperactividad mantenida acabarían por dañar algunas fibras musculares, que serían sustituidas por tejido fibroso. Este tejido también ocupa espacio y resta eficacia a la contracción muscular. Todo ello comprometería aún más la luz faríngea, favoreciendo la tendencia al colapso.

Resultados experimentales obtenidos en perros "bulldog" (que constitucionalmente padecen SAOS) demostraron la presencia de alteraciones histológicas compatibles con esta teoría<sup>48</sup>. Sin embargo, en los pacientes con SAOS no se había demostrado la existencia de daño muscular histológico ni se había presentado evidencia directa de que las propiedades contráctiles de los músculos dilatadores de la faringe estuviesen alteradas. Los resultados existentes se basaban en registros EMG, cualitativos e indirectos, pero nunca se había estudiado directamente (*in vitro*) la contractilidad y la fatigabilidad de estos músculos en pacientes con SAOS y en sujetos control. Esta situación ha cambiado en los últimos años. Así, en 1996, Sériès et al demostraron que el GG de los enfermos con SAOS tiene una mayor proporción de fibras de tipo IIA (respecto a las IIB) que el de los roncadores simples<sup>50</sup>, y que su músculo de la úvula tiende a fatigarse más y a tener más fibras de tipo II que el mismo músculo de los roncadores simples<sup>51</sup>. Aunque estos resultados tienden a confirmar la teoría expuesta, presentan dos limitaciones importantes: a) se utiliza a roncadores como grupo control, cuando los roncadores no pueden ser considerados como sujetos normales; de hecho, incluso, podrían ser considerados en un estadio inicial del SAOS<sup>52</sup>, y b) realizan sus estudios electrofisiológicos en biopsias de úvula, músculo que no ha demostrado

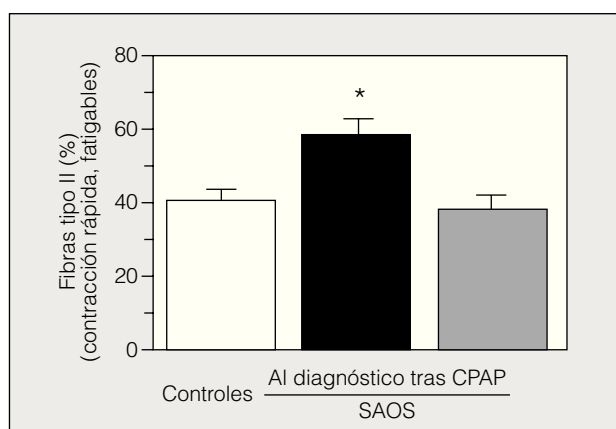


Fig. 3. El porcentaje de fibras musculares de tipo II (más rápidas, pero más fatigables) está aumentado en el geniogloso de los pacientes con síndrome de apneas del sueño respecto a los controles. El tratamiento con CPAP permite el restablecimiento de la composición muscular normal.

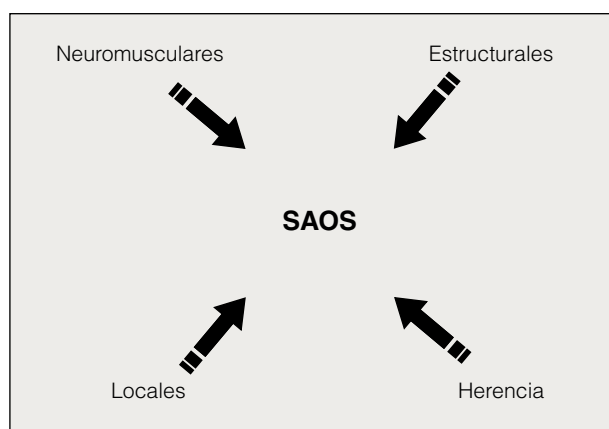


Fig. 4. El síndrome de apneas del sueño puede considerarse como una vía final a la que es posible acceder por diferentes conductos. Es probable que cada una de estas vías esté influida por alguna/s de la/s otras (las alteraciones estructurales dificultan la acción muscular, la herencia influye en la morfología ósea) y que la enfermedad resulte de la coexistencia de dos o más de ellas.

estar especialmente implicado en la fisiopatología del SAOS.

Tratando de evitar estas limitaciones, nuestro grupo<sup>53</sup> ha evaluado *in vitro* las propiedades contráctiles e histoquímicas del GG, el principal músculo dilatador de la faringe<sup>46,54</sup>. Para ello, estudió a un grupo de pacientes con SAOS (en el momento del diagnóstico, antes de iniciar ningún tratamiento) y un grupo control de sujetos sanos (no roncadores) sin esta enfermedad. Además, se estudió un tercer grupo de enfermos con SAOS tratados con CPAP durante, al menos, un año. Este tercer grupo permitiría estudiar el efecto de la CPAP (el tratamiento de elección en el SAOS) sobre las propiedades del músculo GG. Las principales observaciones de este trabajo fueron: *a*) la fatigabilidad *in vitro* del GG está aumentada en los enfermos con SAOS (fig. 2); *b*) esto se debe a una mayor proporción de fibras de tipo II, más potentes pero menos resistentes que las de tipo I (fig. 3), y *c*) la estructura y la función del GG se normalizan después de un año de tratamiento con CPAP (fig. 2). Que las alteraciones electrofisiológicas e histológicas observadas sean corregibles con CPAP sugiere que son una consecuencia de los episodios de colapso de la vía aérea superior y no su causa, lo que apoya la hipótesis integradora comentada con anterioridad.

### Futuro

Las cuestiones sin respuesta son numerosas. El papel de la herencia en la etiopatogenia del SAOS es poco conocido<sup>55-57</sup>. La relación de la edad, la raza o el sexo con el SAOS es notoria, pero sólo parcialmente entendida<sup>58</sup>. La distribución de la grasa depende de factores hereditarios (30-35%) y adquiridos, de los que sólo existen datos parciales<sup>59</sup>. Aún está por explicar cómo el SAOS conduce a la aparición de complicaciones cardiovasculares. Es posible que las técnicas de biología molecular ayuden en el futuro a contestar alguna de estas preguntas<sup>60</sup>.

Empiezan a aparecer trabajos que evalúan el papel del óxido nítrico<sup>61,62</sup>, la leptina<sup>63</sup>, el factor de necrosis tumoral y otras citocinas<sup>64</sup>. Sus resultados no son espectaculares, pero han abierto una nueva e importante vía de investigación. La CPAP es un tratamiento engorroso, que debe mantenerse de por vida. La búsqueda de fármacos eficaces en el tratamiento del SAOS ha sido poco productiva hasta el momento, pero es un campo de investigación activo en la actualidad<sup>65</sup>. Entre esos fármacos, los antagonistas de la serotonina parecen especialmente prometedores en el tratamiento del SAOS<sup>66-70</sup>.

### Conclusiones

Diversos factores están implicados en la fisiopatología del SAOS: alteraciones en la estructura anatómica, trastornos neurológicos y alteraciones neuromusculares. La influencia de cada uno de estos factores es diferente en cada sujeto, pero ninguno es capaz de causar la enfermedad por sí solo. Conceptualmente, se puede describir el SAOS como una vía final común a la que se accede por diferentes caminos (fig. 4), de modo que la enfermedad resultaría de la coincidencia de dos o más de estas vías en un mismo individuo.

### Agradecimiento

Los autores agradecen a Lola R. Mayoralas (psicóloga de la Unidad del Sueño) y C. Santos (Unidad de Investigación) su ayuda técnica en nuestro laboratorio.

### BIBLIOGRAFÍA

- Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 541-549.
- Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 56: 133-137.
- Wiegand L, Zwillich C, White DP. Collapsibility of the human upper airway during normal sleep. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1800-1809.

4. Sforza E, Petiau C, Weiss T, Thibault A, Krieger J. Pharyngeal critical pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 149-157.
5. Pendlebury ST, Pepin JL, Veale D, Levy P. Natural evolution of moderate sleep apnoea syndrome: significant progression over a mean of 17 months. *Thorax* 1997; 52: 872-878.
6. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 586-593.
7. Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE, Woodson H, Suratt PM. Mandible enclosure of upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 195-200.
8. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2: 613-622.
9. Bradley TD, Brown IG, Gossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986; 315: 1327-1331.
10. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 462-466.
11. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1228-1231.
12. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3: 509-514.
13. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 724-728.
14. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 280-283.
15. Grunstein RR, Wilcox I. Sleep-disordered breathing and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology* 1994; 8: 601-628.
16. Whittle IT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999; 54: 323-328.
17. Koenig JS, Thach B. Effects of mass loading on the upper airway. *J Appl Physiol* 1998; 64: 2294-2299.
18. Rodenstein DO, Doooms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culée C et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1990; 45: 722-727.
19. Leiter JC. Upper airway shape. Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 894-898.
20. Jokic R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick F. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1522-1525.
21. Wheatley JR, White DP. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. *Sleep* 1993; 16: S87-S89.
22. Deegan PC, Mulloy E, McNicholas WT. Topical oropharyngeal anesthesia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1108-1112.
23. Friberg D, Gazelius B, Hokfelt T, Nordlander B. Abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apneics and habitual snorers. *Regul Pept* 1997; 71: 29-36.
24. Rowley JA, Zahn BR, Babcock MA, Badr M. The effect of rapid eye movement (REM) sleep on upper airway mechanics in normal human subjects. *J Physiol (London)* 1998; 510: 963-976.
25. Krieger J. Breathing during sleep in normal subjects. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. Principles and practice of sleep medicine (2.<sup>a</sup> ed.). Londres: Saunders Co, 1994; 212-223.
26. Dempsey JA, Smith CA, Harms CA, Chow C, Saupé KW. Sleep-induced breathing instability. *Sleep* 1996; 19: 236-247.
27. Chase MH, Morales FR. The control of motoneurons during sleep. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. Principles and practice of sleep medicine (2.<sup>a</sup> ed.). Londres: WB Saunders Co., 1994; 163-175.
28. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983; 54: 773-777.
29. Berry RB, Gleason K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* 1997; 20: 654-675.
30. Henke KG, Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA. Load compensation and respiratory muscle function during sleep. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1221-1234.
31. Block JA, Faulkner JA, Hughes RL, Remmers JE, Thach B. Factors influencing upper airway closure. *Chest* 1984; 86: 114-122.
32. Kimura H, Nijima M, Edo H, Tatsumi K, Honda Y, Kuriyama T. The effect of hypoxic depression on genioglossal muscle activity in healthy subjects and obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16: S135-S136.
33. Somers VK, Abboud FM. Chemoreflexes-responses, interactions and implications for sleep apnea. *Sleep* 1990; 16: S30-S34.
34. Isono S, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. Principles and practice of sleep medicine (2.<sup>a</sup> ed.). Londres: WB Saunders Company, 1994; 642-656.
35. Mortimore IL, Douglas NJ. Palatal muscle EMG response to negative pressure in awake sleep apneic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 867-873.
36. Horner RL, Innes A, Guz A. Reflex pharyngeal dilator muscle activation by stimuli of negative airway pressure in awake man. *Sleep* 1993; 16: S85-S86.
37. Mathew OP. Upper airway negative-pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles. *J Appl Physiol* 1984; 56: 500-505.
38. Van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airway. *Clin Chest Med* 1986; 7: 171-181.
39. Van Lunteren E. Upper-airway effects on breathing. En: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Cherniak NS, Weibel ER, editores. The lung: scientific foundations. Nueva York: Raven Press, 1991; 1631-1643.
40. Hugel DW. The role of upper airway anatomy and physiology in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 383-398.
41. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. The influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal subjects. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2574-2581.
42. Skatrud JB, Dempsey JA. Airway resistance and respiratory muscle function in snorers during NREM sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59: 328-335.
43. Wheatley JR, Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep on genioglossus muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 597-605.
44. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 89: 1571-1579.
45. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344: 653-655.
46. Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-938.
47. Hendricks JC, Petrof BJ, Panckeri K, Pack AI. Upper airway dilating muscle hyperactivity during non-rapid eye movement sleep in English bulldogs. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 185-194.
48. Petrof BJ, Hendricks JC, Pack AI. Does Upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep* 1996; 19: 465-471.
49. Ferini-Strambi L, Smirne S, Moz H, Sferrazza B, Iannaccone S. Muscle fibre type and obstructive sleep apnea. *Sleep Online* 1998; 1: 24-27.
50. Sériés F, Simoneau JA, St Pierre S, Marc I. Characteristics of the genioglossus and musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1870-1874.
51. Sériés F, Côté C, Simoneau J-A, Gélinas Y, St. Pierre S, Leclerc J et al. Physiologic, metabolic, and muscle fiber type characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J Clin Invest* 1995; 95: 20-25.
52. Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. Snoring (I). Daytime sleepiness in regular heavy snorers. *Chest* 1991; 99: 40-48.

M. CARRERA ET AL.– PAPEL DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR EN LA PATOGENIA DEL SÍNDROME DE APNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO

53. Carrera M, Barbé F, Sauleda J, Tomás M, Gómez C, Agustí AGN. Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1960-1966.
54. Suratt PM, Mctier RF, Wilhoit SC. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared to that in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 889-894.
55. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 174-178.
56. Redline S, Tishler PV. Familial influences on sleep apnea. En: Saunders NA, Sullivan CE, editores. *Sleep and Breathing* (2.<sup>a</sup> ed.). Nueva York: Marcel Dekker Inc., 1994; 71: 363-378.
57. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 682-687.
58. Schwab RJ. Sex differences and sleep apnoea. *Thorax* 1999; 54: 284-285.
59. Bouchard C, Després JP, Mauriège P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocrine Rev* 1999; 14: 72-93.
60. Strohl KP. Tumor necrosis factor and sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 893.
61. Agustí AGN, Barbé F, Togores B. Exhaled nitric oxide in patients with sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 231-235.
62. Dzoljic MR, De Vries R, Van Leeuwen R. Sleep and nitric oxide: effects of 7-nitro indazole, inhibitor of brain nitric oxide synthase. *Brain Res* 1996; 718: 145-150.
63. O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1477-1484.
64. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1080-1086.
65. Hudgel DW, Thanakitcharu S. Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1998; 158: 691-699.
66. Behan M, Brownfield MS. Age-related changes in serotonin in the hypoglossal nucleus of rat: implications for sleep-disordered breathing. *Neurosci Lett* 1999; 267: 133-136.
67. 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: 776-786.
68. Hudgel DW, Gordon EA. Serotonin-induced cortisol release in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1997; 111: 632-638.
69. Kraiczki H, Hedner J, Dahlöf P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 62-67.
70. Radulovacki M, Trbovic S, Carley DW. Serotonin 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist GR 38032F Suppresses sleep apneas in rats. *Sleep* 1998; 21: 131-136.