

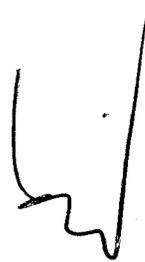
519961583
012371075
124670996

TESIS DOCTORAL

**LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA DOMICILIARIA EN EL
DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS
RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO (TRS) EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA (IC)**

TD
195

Estefanía Luque Crespo



Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias

Hospitales Universitarios Virgen el Rocío.

Sevilla 2008

D. Francisco Capote Gil, Doctor en Medicina, Especialista en Neumología, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla,

D^a. Carmen Carmona Bernal, Doctora en Medicina, Especialista en Neumología, y

D. José Castillo Gómez, Doctor en Medicina, Especialista en Neumología,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA DOMICILIARIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO (TRS) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA (IC)", presentado por la licenciada en Medicina y Cirugía D^a Estefanía Luque Crespo para optar al Grado de Doctora en Medicina y Cirugía ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla.

A nuestro juicio reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctora.

Y para que conste a los efectos oportunos expiden el presente en Sevilla a 22 de Enero de 2008

LOS DIRECTORES



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Fdo. Dr. D. Francisco Capote Gil

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 103 número 343 del libro
correspondiente.

Sevilla, 30-04-08

Fdo. Dr. D^a. Carmen Carmona Bernal

El Jefe del Negociado de Tesis

Fdo. Prof. Dr. D. José Castillo Gómez

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
Trastornos respiratorios del sueño. Generalidades.....	5
Definición y recuerdo histórico.	5
Fisiopatología y conceptos.....	6
Epidemiología.....	7
Clínica.....	10
Evolución y complicaciones	11
Tratamiento.....	15
Diagnóstico de los TRS	18
Trastornos respiratorios del sueño e insuficiencia cardiaca.....	24
Importancia y significado clínico.....	24
Fisiopatología	26
Diagnóstico	30
Tratamiento.....	32
OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO	36
MATERIAL Y MÉTODOS	38
Sujetos	39
Método.....	40
Análisis estadístico	43
RESULTADOS.....	45
Modelo clínico de los TRS en IC	46
Características antropométricas.	47
Factores predisponentes	47
Características clínicas.....	48
Comorbilidad cardiovascular.....	49
Características de la IC	49
Caracterización polisomnográfica de los TRS-IC	50
Validación de la poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) en la IC.....	51
Tablas y figuras de resultados.....	52
DISCUSIÓN	76
Resumen de los resultados.....	77
Frecuencia de los TRS en IC	78
Importancia del diagnóstico de los TRS en IC.....	80
Polisomnografía convencional (PSG) en TRS-IC	87
Utilidad de la PCR domiciliaria en el Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el Sueño (SAHS) ..	89

Explicación de las discrepancias PCR-PSG	91
Ventajas e inconvenientes de la PCR domiciliaria	93
Limitaciones de nuestro estudio.....	96
CONCLUSIONES.....	98
RESUMEN	100
BIBLIOGRAFÍA.....	103

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Trastornos respiratorios del sueño. Generalidades

Definición y recuerdo histórico.

Bajo la denominación de Trastornos Respiratorios durante el Sueño (TRS) se engloba un amplio espectro de procesos que van desde la roncopatía crónica hasta los casos más graves de síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). El SAHS es una entidad clínica caracterizada por episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Estos episodios dan lugar al cese (apneas) o disminución (hipopneas) del flujo aéreo oronasal, suelen acompañarse de caídas en la saturación de oxígeno en la sangre arterial (desaturaciones) y terminan con un despertar electroencefalográfico transitorio ("arousal"). El SAHS consiste, según el Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño, en la aparición de episodios recurrentes de limitación de paso del aire durante el sueño como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardiacos¹.

En los últimos treinta años han sido descritos diferentes tipos de TRS cuyos signos y síntomas han sido utilizados para describir varios síndromes.

Burwell, en 1956, usó el término de *Síndrome de Pickwick* para describir a aquellos pacientes con obesidad, hipercapnia, cor pulmonale, eritrocitosis, e hipersomnolencia diurna (HSD)².

Fueron Gastaut y cols.³ los que, en 1965, sugirieron que el origen de los trastornos respiratorios del síndrome de Pickwick podría estar en relación con alteraciones del sueño. Desde entonces y hasta nuestros días mucho se ha escrito sobre las alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño, ampliándose continuamente los conocimientos en este terreno.

Guilleminault⁴, en 1976, introdujo el término de *Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño* (SAOS) con su síntoma principal (la HSD) y apneas obstructivas demostradas mediante la polisomnografía. Las hipopneas fueron descritas por vez primera por Block y cols.⁵, en 1988, como eventos de respiración superficial o poco

profunda que causaban una caída en la saturación de oxígeno de la sangre arterial, y comprobaron que sus repercusiones clínicas eran similares a la de las apneas⁶, acuñándose el término de *Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS)*.

En 1992, Guilleminault describió una serie de pacientes con síntomas típicos de SAHS pero que no tenían apneas ni hipopneas obstructivas en la polisomnografía. Se sugirió que estos eventos, caracterizados por un incremento de la presión negativa esofágica durante la inspiración y que finalizaban con un "arousal", reflejaban un *Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior (SRAVAS)*⁷. El SRAVAS se define como un cuadro de hipersomnolencia y cansancio diurno excesivo, no acompañado de apneas-hipopneas ni desaturaciones y con repetidos arousals, que aparecen después de periodos de incremento de resistencia de la vía aérea superior. Aún en nuestros días existe controversia acerca de si el SRAVAS es una forma leve de SAHS o se trata de una entidad aparte^{8,9}.

Otro tipo de trastorno respiratorio durante el sueño consiste en aquellos eventos apneicos que no están asociados con un esfuerzo inspiratorio, indicando una disminución de la intensidad del estímulo respiratorio central, referidos como apneas centrales¹⁰. Las apneas centrales pueden ocurrir en sujetos sanos pero también son un hallazgo en la *Respiración de Cheyne-Stokes (RCS)*, la cual se observa frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)¹¹. El término de *Síndrome de apneas centrales durante el sueño (SACS)* ha sido ampliamente discutido en la literatura pero no se ha llegado a establecer si los pacientes con RCS deberían ser incluidos bajo este término. La mayor parte de los pacientes con alteraciones respiratorias durante el sueño tienen un SAOS, mientras que el SACS es mucho más raro.

Fisiopatología y conceptos.

El SAHS se origina a partir del desequilibrio entre las fuerzas que mantienen permeable la vía aérea superior y las que tienden a colapsarla¹². Durante el sueño, se produce un descenso en la activación de la musculatura faríngea. En sujetos con una anatomía faríngea normal, la caída parcial del tono de los músculos dilatadores faríngeos que acompaña al inicio del sueño es insuficiente para causar el colapso faríngeo. De cualquier forma, la faringe de los pacientes con SAHS es incompetente. En esta situación, la superposición de la caída normal del tono de los músculos dilatadores faríngeos al comienzo del sueño, causa la oclusión de la faringe durante la inspiración, o al final de la espiración, desencadenando la apnea^{13,14}. El aumento de

los esfuerzos respiratorios contra la vía aérea ocluida puede empeorar la situación por crear una mayor presión negativa. La oclusión persiste hasta que se produce un "arousal" o despertar electroencefalográfico, recuperándose entonces el tono de los músculos dilatadores de la faringe y restableciéndose la permeabilidad de la vía aérea.

La apnea se define como la ausencia de flujo aéreo en nariz y boca durante al menos 10 segundos^{15,16}. Sin embargo, no hay acuerdo unánime para definir la hipopnea. En esencia, la hipopnea es una disminución del flujo aéreo durante un mínimo de 10 segundos⁵, pero no existe un criterio uniforme en su definición y puede considerarse cualquier reducción del flujo discernible, aunque generalmente varía entre el 30 y el 90%. Tampoco hay unanimidad acerca de si es necesario que la disminución de flujo vaya seguida de un "arousal" o de una desaturación para que pueda ser contabilizada como hipopnea¹⁷. Recientemente, el Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño de la SEPAR la ha definido como una reducción discernible (>30% y <90%) de la amplitud de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación mayor del 3% y/o un "arousal" en el electroencefalograma¹⁸.

Tanto las apneas como las hipopneas pueden ser obstructivas, cuando se acompañan de un aumento del esfuerzo toracoabdominal; centrales, si este esfuerzo está ausente, o mixtas, las cuales comienzan con un componente central y terminan con un componente obstructivo. Las apneas y las hipopneas obstructivas resultan de un colapso completo o parcial de la faringe¹⁹, respectivamente, mientras que las apneas e hipopneas centrales surgen de la reducción en el impulso central respiratorio²⁰.

Epidemiología

El SAHS es una enfermedad con una prevalencia elevada. Desde el punto de vista epidemiológico, numerosos estudios han demostrado una relación entre el SAHS no tratado y el deterioro de la calidad de vida²¹, la aparición de complicaciones cardiovasculares²², cerebrovasculares²³, accidentes de tráfico^{24,25} y un aumento de mortalidad asociada²⁶. Su diagnóstico es especialmente necesario por ser una entidad clínica con diversas alternativas terapéuticas eficaces. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es considerado la terapia más eficaz en la mayoría de los centros^{27,28}. Por ello, y considerando las complicaciones médicas del SAHS, así como las repercusiones sociolaborales y su impacto negativo en la calidad

de vida y supervivencia, se afirma que esta enfermedad es un problema de salud pública²⁹. Recientes estudios han demostrado incluso que no diagnosticar ni tratar a pacientes con SAHS supone un consumo de recursos 2-3 veces mayor que el realizado por la población general^{30,31}.

Young y cols.³² publicaron en 1993 el primer estudio basado en resultados de polisomnografía convencional y realizado en una muestra de 1.255 trabajadores de ambos sexos entre 30 y 60 años, encontrando que el 24% de los varones y el 9% de las mujeres tuvieron un IAH ≥ 5 y que los factores de riesgo asociados más importantes fueron el sexo masculino y la obesidad. Los autores definieron como criterios mínimos de SAHS un IAH ≥ 5 y somnolencia excesiva durante el día y encontraron que el 4% de los varones y el 2% de las mujeres cumplían estos criterios.

En nuestro país, en 1997, Marín y cols.³³, en una muestra de 1.360 sujetos de la población general española adulta, encontraron una prevalencia del SAHS del 2,2% en varones y un 0,8% en mujeres, basándose en los resultados de la oximetría nocturna domiciliaria. En este estudio se aceptó el diagnóstico de SAHS cuando los sujetos tenían roncopatía severa (definida como objetivación del ronquido todas las noches por parte de la pareja) + HSD + oximetría nocturna anormal (más de 10 episodios por hora de caída en la saturación de oxígeno en la sangre arterial de al menos el 4%, con un retorno rápido de la saturación de oxígeno al nivel basal, con un patrón en dientes de sierra). En esta población, los sujetos con SAHS se distinguieron de aquellos sin SAHS en que los primeros eran con mayor frecuencia varones, con edad más avanzada, obesos, con una circunferencia mayor de cuello, fumadores y con mayor consumo de alcohol que los segundos.

Más recientemente, también en España, Durán y cols.³⁴, examinando una muestra de la población general de 2.148 sujetos de ambos sexos con edades comprendidas entre 30 y 70 años, encontraron un IAH ≥ 10 en el 19% de los varones y el 15% de las mujeres. La prevalencia aumentó con la edad, controlando por índice de masa corporal (IMC) y sexo, siendo el riesgo relativo varón:mujer de 1,2 para un IAH ≥ 5 y aumentando hasta 3,0 para un IAH ≥ 30 . Finalmente, la prevalencia de SAHS, definida por un IAH ≥ 10 más HSD fue del 3,5% en los varones y del 3% en las mujeres.

Diversos estudios han evidenciado que la prevalencia del SAHS aumenta con la edad. Ancoli-Israel y cols.³⁵, encontraron que el 62% de una muestra de 385 sujetos

mayores de 65 años presentaba un IAH > 10. Durán y cols.³⁶, evaluaron mediante polisomnografía convencional a 428 sujetos de la población general entre 71 y 100 años y observaron que el 81% de los varones y el 79% de las mujeres tenían un IAH \geq 5. Estos datos evidencian que el SAHS es muy prevalente en la población anciana y que la relación varón:mujer se reduce con la edad. No obstante, la relevancia clínica de los TRS en la población anciana no es del todo conocida. Bixler y cols.³⁷, en un estudio de población general que incluyó a un total de 741 sujetos con edades comprendidas entre 20 y 100 años, confirmó un aumento de la prevalencia del SAHS con la edad. Sin embargo, la gravedad, evaluada por la saturación mínima de O₂, tendía a reducirse en el grupo de sujetos con una mayor edad. Estos hallazgos han llevado a algunos autores a sugerir que el SAHS observado en edades avanzadas puede ser diferente, en cuanto a sus características clínicas y de morbilidad, del observado en edades medias. Así, Bliwise y cols.³⁸, propusieron un modelo con dos tipos de SAHS; uno que estaría relacionado con la edad, con un pico de incidencia máximo alrededor de los 55 años y otro, menos frecuente, que ocurriría fundamentalmente en edades avanzadas (edad-dependiente) y sin consecuencias clínicas relevantes.

Todos los estudios clínicos y epidemiológicos han evidenciado que el SAHS es más prevalente en el sexo masculino^{32,34}. Aunque no se conocen con claridad todas las causas, se acepta que los factores hormonales y genéticos que condicionan la distribución de la grasa y la función de la vía aérea superior son los más importantes. Bixler y cols.³⁹, en un estudio transversal sobre 1.000 mujeres de la población general, encontraron una prevalencia más baja de SAHS en las mujeres no menopáusicas (0,6%) y en las mujeres posmenopáusicas que recibían tratamiento hormonal sustitutivo (0,5%), que en las mujeres posmenopáusicas que no recibían tratamiento hormonal (2,7%).

La obesidad es un factor de riesgo importante en los TRS, estando presente entre el 50-90% de los pacientes con SAHS evaluados en las Unidades de sueño. Tanto el índice de masa corporal (IMC) como la circunferencia del cuello se han relacionado de forma independiente con la presencia de TRS^{32,34}. Precisamente ésta última medida, que refleja la distribución de la grasa en la parte superior del cuerpo, parece correlacionarse mejor que el IMC con la gravedad del SAHS^{40,41}. Aunque el mecanismo por el cual la obesidad puede favorecer la aparición de un SAHS no es bien conocido, la obesidad central podría precipitar o exacerbar un SAHS debido a un

depósito de grasa en la vía aérea superior que podría afectar a su luz y/o a su distensibilidad⁴².

Clínica

La sospecha del SAHS suele ser fácil con los datos clínicos, ya que los síntomas son con frecuencia muy sugerentes. La clínica comprende síntomas diurnos y nocturnos. En general, los síntomas diurnos son referidos por los pacientes, mientras que los nocturnos son contados por los convivientes, de ahí la importancia de que la entrevista clínica inicial se realice en presencia de la pareja.

La somnolencia excesiva es el síntoma diurno más frecuente. Se debe a la fragmentación del sueño por los frecuentes "arousals", así como a la ausencia habitual de las fases profundas del sueño NREM y la disminución del sueño REM⁴³. El grado de somnolencia que suelen padecer los pacientes es muy variable, pudiendo llegar a ser incapacitante y a veces, da lugar a problemas sociales y laborales. La hipersomnolencia diurna (HSD) puede, además, llegar a ser peligrosa para la vida del paciente o para la de los demás pues los accidentes de automóvil, debidos a esta causa, son 2 a 6 veces más frecuentes en los pacientes con SAHS que en la población general^{25,44}. Sin embargo, es un síntoma inespecífico y no guarda relación con el principal indicador del síndrome, que es el IAH^{34,45}. Además, es un síntoma altamente prevalente en la población general adulta y sus causas son muy variadas, algunas incluso no médicas⁴⁶.

Otros síntomas diurnos son cefaleas, pérdida de capacidad de concentración y de memoria, cambios de carácter e irritabilidad^{47,48,49}, cansancio matutino y cambios en la esfera sexual, como impotencia o pérdida de la libido⁵⁰.

Los principales síntomas nocturnos son el ronquido y las apneas observadas. Ambos son los que mejor predicen la existencia de la enfermedad³⁴. El ronquido es un sonido inspiratorio que se debe a la vibración del paladar blando y los pilares posteriores faríngeos, relajados durante el sueño⁵¹. No es exclusivo del SAHS, ya que está presente en el 40-50% de los varones adultos y en el 20-30% de las mujeres, aumentando su frecuencia con la edad; sin embargo, su inexistencia, confirmada con el conviviente, puede servir para pensar en otras causas de hipersomnolencia. Las apneas observadas constituyen el otro signo mayor que, junto con el ronquido, se relaciona mejor con la existencia de IAH elevados en los estudios polisomnográficos³⁴.

En general, pasan inadvertidas para los enfermos y suelen ser los convivientes los que informan al paciente y al médico, aunque a veces originan despertares esporádicos con disnea fugaz.

Otros síntomas nocturnos son el sueño inquieto con movimiento frecuente de brazos y piernas y la nicturia.

Entre los hallazgos de la exploración clínica podemos encontrar un aumento del perímetro del cuello (parámetro que se relaciona con la severidad del SAHS)⁴¹ o del índice de masa corporal, micro-retrognatia⁵² y diversas alteraciones de la VAS¹³.

Evolución y complicaciones

En los últimos años se ha demostrado que incluso SAHS polisomnográficamente leves (con un IAH alrededor de 5) se relacionan con un riesgo incrementado de hipertensión arterial^{53,22} otras complicaciones cardiovasculares⁵⁴, cerebrovasculares²³, accidentes de tráfico^{24,25}, deterioro de la calidad de vida²¹ y un exceso de mortalidad asociada²⁶.

Enfermedad cardiovascular y SAHS

Se ha estimado que entre un 40 y un 60% de los pacientes con SAHS son hipertensos⁵⁵ y aproximadamente un tercio de los pacientes con HTA padecen un SAHS⁵⁶. Sin embargo, esta relación ha sido muy cuestionada debido a que los pacientes que sufren estas enfermedades comparten ciertas características que pueden actuar como factores de confusión (sexo, edad, obesidad y consumo de alcohol y tabaco, entre otros).

Los dos mayores estudios epidemiológicos realizados en la población general, demuestran que el SAHS es un factor independiente de HTA diurna y que sigue un patrón creciente de dosis/respuesta en función de la gravedad del SAHS. El Wisconsin Sleep Cohort Study⁵³, es un estudio prospectivo de seguimiento de 709 sujetos durante 4 años (y de 8 años en un subgrupo de 184 de ellos), que demuestra, tras corregir los factores de confusión, que hay una mayor tendencia a desarrollar HTA tras 4 años en los pacientes con SAHS, y que ésta es directamente proporcional al IAH, con *odds ratios* desde 1,42 en el grupo con un IAH entre 0,1 – 4,9 hasta 2,89 en el grupo con IAH ≥ 15 . La importancia de este estudio radica en que parece demostrar

una relación de causalidad entre los TRS y el desarrollo de HTA. Los resultados del Sleep Heart Health Study⁵⁴, con una muestra de 6.132 sujetos, muestran resultados superponibles.

Aunque no se ha demostrado que la asociación entre TRS y enfermedad coronaria implique causalidad, diversos estudios, tanto transversales como de casos y controles, han puesto de manifiesto que la presencia de SAHS es frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica⁵⁷. Se ha descrito que los pacientes con enfermedad coronaria y SAHS pueden presentar isquemia miocárdica durante los episodios apneicos, siendo más frecuente en pacientes con SAHS grave o en pacientes con angina previa nocturna. Los pacientes con infarto agudo de miocardio y SAHS parecen tener un patrón de presentación horaria del infarto distinto al de la población general, con una tendencia a aparecer entre las 6 y 12 de la mañana⁵⁸.

Un estudio epidemiológico publicado recientemente⁵⁴, evalúa la asociación transversal entre TRS y la existencia de enfermedades cardiovasculares. En 6.424 personas de más de 40 años de edad a las que se realiza un estudio polisomnográfico, se evidenció una asociación entre TRS y episodios coronarios (*odds ratio* de 1,27), aunque más débil que la encontrada con los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardiaca.

En referencia a la insuficiencia cardiaca (IC), los datos procedentes del Sleep Heart Health Study⁵⁴ revelan que padecer SAHS se asocia con un riesgo relativo de 2,38 para presentar insuficiencia cardiaca, independientemente de la existencia de otros factores de riesgo. En dos series amplias de sujetos con IC debida a disfunción sistólica, se demostró la existencia de SAHS en el 11%⁵⁹ y el 37%⁶⁰ de los pacientes, respectivamente. Por otra parte, Chan y cols⁶¹. encontraron que el 55% de un total de 20 pacientes con IC debida a disfunción diastólica presentaban TRS. Así, los datos epidemiológicos sugieren que el SAHS puede contribuir al desarrollo de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. En cuanto al Síndrome de apneas centrales asociado a respiración de Cheyne-Stokes, su principal significación clínica en la IC, es su asociación con un incremento en la mortalidad. Su presencia en estos pacientes oscila entre el 30-40% en las series más amplias^{59,62}. Al contrario del SAHS, el SAC-RCS parece ser más una consecuencia, y quizás también un agravante de la IC. La apnea central forma parte de un círculo vicioso fisiopatológico que implica a los sistemas cardiovascular, pulmonar y nervioso autónomo y que contribuye a la progresión de la IC^{63,64,65}.

Tanto la hipertensión arterial pulmonar (HP) como la insuficiencia cardiaca derecha se han considerado complicaciones del SAHS, aunque los factores implicados en la patogenia de estas alteraciones no están claramente definidos. La prevalencia de la HP entre los pacientes con SAHS se ha situado entre un 10 y un 20%^{66,67}. A pesar de ello, todavía persiste el debate sobre la importancia del SAHS en la etiopatogenia de la HP y del cor pulmonale. Los mecanismos propuestos para explicar las modificaciones de la presión arterial pulmonar que suceden durante las apneas obstructivas, han sido tan diversos como cambios en el gasto cardiaco, las influencias mecánicas de las oscilaciones de la presión intratorácica y, especialmente, la vasoconstricción hipóxica^{68,69}.

Enfermedad cerebrovascular y SAHS

Los resultados del Sleep Heart Health Study⁵⁴ demuestran que la presencia de TRS está más fuertemente asociada a una historia previa de ictus que de cardiopatía isquémica. Diversos estudios de casos y controles han demostrado que los TRS son más frecuentes en los pacientes con ictus que en los controles, indicando así que el SAHS podría actuar como factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular^{70,71,72}.

En este sentido, Parra y cols²³ demostraron una alta prevalencia de TRS en pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT), mayor que la esperada para una población en la misma franja de edad, sugiriendo que las apneas obstructivas actuarían como factor de riesgo ya que no se modifican en las polisomnografías realizadas en la fase aguda y en la fase estable del episodio neurológico. Por otro lado, los eventos centrales parecen consecuencia de la enfermedad neurológica ya que disminuyen significativamente en la polisomnografía realizada en fase estable. Este mismo grupo⁷³ realizó un análisis de mortalidad a 2 años en pacientes con ictus y SAHS, estimando un modelo multivariado de Cox que seleccionó 4 variables independientes explicativas de la mortalidad: la edad, la afectación de la arteria cerebral media, la presencia de cardiopatía isquémica y el IAH, con un incremento de la mortalidad del 5% por cada unidad de aumento en el IAH, ajustando para las otras tres variables; por lo tanto, el hallazgo de un IAH alto sería un signo de mal pronóstico independiente en estos pacientes.

Recientemente, Yaggi y cols.⁷⁴ en un estudio observacional sobre 1022 pacientes (68% con SAHS), con un seguimiento durante 3,4 años, demostraron que el SAHS estuvo relacionado con un incremento en la incidencia de un primer episodio de ictus o muerte por cualquier causa (OR 1,97; IC 95%). Esta asociación permaneció siendo significativa tras ajustar otros factores de riesgo cardiovascular y

cerebrovascular (edad, sexo, hábito tabáquico, consumo de alcohol, IMC, DM, hiperlipemia y HTA). Además se objetivó una asociación entre el incremento en la severidad del SAHS y el riesgo para ictus o muerte.

Accidentes de tráfico y SAHS

Los análisis retrospectivos de la tasa de accidentes de tráfico en los pacientes diagnosticados de SAHS en comparación con la población general, concluyen que los primeros tienen tasas de accidentes 2 a 3 veces superiores⁴⁴.

Terán Santos y cols.²⁴, publicaron el primer trabajo de casos y controles, analizando a 102 conductores accidentados y 152 controles seleccionados de forma aleatoria y objetivaron que los pacientes con IAH ≥ 10 tenían un riesgo relativo 6,3 veces superior de tener un accidente de tráfico; además, esta relación seguía siendo significativa después de ajustar para potenciales factores de confusión.

Calidad de vida y SAHS

Varios ensayos clínicos^{75,76} muestran una mejoría en los distintos cuestionarios generales y específicos de calidad de vida después del tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS grave. En pacientes con SAHS leve la calidad de vida suele hallarse dentro de los márgenes de la normalidad⁷⁷.

Mortalidad y SAHS

Desde el punto de vista epidemiológico son clásicos los trabajos de He y cols.²⁶ y Partinen y cols.⁷⁸, que mostraron una menor supervivencia en los enfermos con TRS no tratados en comparación con la población general. Sin embargo, estos trabajos presentan algunas limitaciones desde el punto de vista metodológico, como el hecho de ser retrospectivos o de no valorar las hipopneas.

Otros estudios han valorado la mortalidad de los pacientes con una determinada enfermedad cardiovascular según tengan o no SAHS. Así, Good y cols.⁷², en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica seguidos durante un periodo de 5 años, demostraron que la mortalidad cardiovascular fue del 37,5% en los enfermos con SAHS (definido por IAH ≥ 10) y del 9,3% en los que no tenían SAHS, y el IAH se comportó como factor de predicción independiente.

Marín y cols.⁷⁹ en un estudio observacional prospectivo, apuntaron que en los pacientes varones con SAHS severo (definido por un IAH ≥ 30) no tratado, se

incrementaba el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad a causa de éstos (OR 3,93; IC 95%). Tras controlar posibles factores de confusión, este riesgo permanecía siendo significativamente más elevado (OR 2,87; IC 95%) en el grupo de pacientes anteriormente mencionado y por el contrario, disminuía el grupo de pacientes con SAHS severo en tratamiento con CPAP, en los sujetos con SAHS leve-moderado no tratado y en el grupo de roncadores habituales sin SAHS.

Como hemos comentado con anterioridad, el trabajo realizado por Yaggi y cols⁷⁴ demostró asimismo que el SAHS estaba relacionado con un incremento en la incidencia de un primer episodio de ictus o muerte por cualquier causa.

Tratamiento

El SAHS es, en la actualidad, una enfermedad muy prevalente y con serias consecuencias, en la que, además, existen diversas alternativas terapéuticas válidas. Este tratamiento debe adecuarse a los factores predisponentes, la gravedad de los síntomas y la existencia de enfermedades cardiovasculares asociadas.

En todos los pacientes se deben instaurar una serie de medidas generales con el objetivo de corregir los diferentes factores que puedan favorecer el colapso de la vía aérea; estas medidas pueden incluso ser suficientes en los casos más leves.

La pérdida de peso constituye la primera medida a adoptar en el tratamiento del SAHS⁸⁰. Consigue disminuir el tejido adiposo depositado alrededor del cuello y así descomprimir la vía aérea y mantener su capacidad de apertura. Además, la magnitud del adelgazamiento no siempre tiene una correlación lineal con el grado de mejoría de los síntomas ni con la disminución del IAH, pues con una pequeña reducción del IMC se puede conseguir una importante mejoría clínica y polisomnográfica⁸¹.

Evitar dormir en decúbito supino es especialmente útil en aquellos pacientes que presentan un SAHS relacionado con la posición corporal⁸². Para ello, se han ideado diversos sistemas que obligan al paciente a adoptar la posición lateral y que van desde colocar una pelota de tenis en la parte de atrás de una camiseta a otros más sofisticados como el uso de dispositivos que emiten señales acústicas.

También es importante suprimir el hábito tabáquico y evitar el alcohol, las benzodiacepinas y otros fármacos que reducen la actividad de los músculos dilatadores faríngeos⁸³. Además, se debe mantener una adecuada higiene de sueño, ya que la privación del mismo reduce el tono muscular e incrementa la colapsabilidad de la vía aérea.

La aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) por vía nasal constituye el tratamiento de elección en los pacientes con SAHS y posee un alto grado de eficacia⁸⁴. Su mecanismo principal de actuación es estabilizar la vía aérea a la altura de la faringe.

La CPAP fue inicialmente descrita por Sullivan⁸⁵ en 1981 como un nuevo tratamiento para el SAHS. La técnica implica el uso de un generador de flujo, junto a una válvula para mantener una presión positiva constante en la vía aérea supraglótica. Se aplica por vía nasal mediante una mascarilla bien adaptada a la nariz para evitar fugas.

La CPAP actúa como un expansor neumático que impide el colapso de las vías aéreas altas en todas las fases de la respiración, evitándose los repetidos episodios de apnea e hipopnea. El sistema debe utilizarse durante el sueño nocturno y vespertino del paciente y, en la mayoría de los casos, el tratamiento debe ser de por vida.

Para valorar el nivel óptimo de presión de la CPAP, debe realizarse un ensayo terapéutico con CPAP que asegure que la presión final es la adecuada para prevenir las apneas e hipopneas en todas las etapas del sueño y en todas las posiciones. La posición en decúbito supino requerirá una mayor presión que el decúbito lateral y, generalmente, se necesita mayor presión en el estadio REM del sueño.

El uso de la CPAP por vía nasal suele tener un efecto inmediato sobre los ronquidos, las apneas, las hipopneas y la hipersomnolencia; la saturación de oxígeno a lo largo de la noche se normaliza (en ausencia de otra enfermedad pulmonar subyacente) y la calidad del sueño y su estructura vuelven a la normalidad. Además, suele dar lugar a otros efectos favorables que se observan a más largo plazo. Hay una mejoría significativa en una serie de parámetros psicológicos, entre los que se encuentran tests cognitivos, de memoria y de capacidad de concentración⁸⁶.

Asimismo, se ha demostrado que el tratamiento con CPAP produce una disminución en el consumo de recursos sanitarios por parte de los pacientes⁸⁷.

Finalmente, la CPAP también tiene un efecto favorable sobre el sistema cardiovascular. En el fallo cardiaco derecho⁸⁸, que puede acaecer en pacientes con SAOS, se observa un rápido aumento de la diuresis inmediatamente después de comenzar el uso de la CPAP, con resolución de los edemas periféricos. Recientemente, dos estudios aleatorizados y controlados^{89,90} han demostrado que la CPAP disminuye la presión arterial sistémica en pacientes con SAHS.

Aunque la utilización de sistemas BiPAP (presión binivel) no suele estar indicada, puede ser útil en aquellos casos que precisen niveles altos de presión de

CPAP con el fin de mejorar la tolerancia, debido al obstáculo que supone una presión espiratoria alta⁹¹.

La oxigenoterapia nocturna por vía nasal se ha demostrado útil para eliminar la hipoxemia relacionada con las apneas y las arritmias cardíacas asociadas aunque, en general, no suele ser suficiente como tratamiento único del SAHS. Su principal indicación, administrada junto a la CPAP, la constituyen los casos en que se asocian una obstrucción crónica de las vías aéreas (EPOC) e hipoxemia arterial diurna^{85,92}.

Otras opciones terapéuticas utilizadas en el SAHS son el tratamiento quirúrgico sobre la VAS o el macizo maxilo-facial y las prótesis de avance mandibular.

La indicación del tratamiento quirúrgico en el SAHS continúa siendo un tema de debate, dada la variabilidad de los resultados obtenidos⁹³. La traqueostomía fue el tratamiento de elección del SAHS hasta el año 1981 en el que Sullivan⁸⁵ describió la CPAP. En la actualidad, sólo estaría indicada excepcionalmente, en el manejo del SAHS severo con un riesgo vital inmediato, si no se dispone de otras alternativas terapéuticas.

La uvulopalatofaringoplastia (UPPP) es la técnica quirúrgica más empleada hoy día. Consiste en la ablación de la úvula y de parte del tejido faríngeo adyacente con el objetivo de aumentar el espacio aéreo orofaríngeo. La UPPP ha obtenido buenos resultados en la resolución del ronquido, pero en el caso del SAHS, los porcentajes de éxito son muy variables (30-60%), por lo que continúa existiendo una gran controversia con respecto a su papel terapéutico⁹⁴.

La corrección quirúrgica estaría indicada en presencia de claras alteraciones anatómicas de la VAS, como son la obstrucción anatómica de la nariz, amígdalas hipertróficas o anomalías maxilofaciales⁹³.

Las prótesis o férulas de avance mandibular (FAM) se utilizan durante el sueño y actúan originando un aumento del calibre de la faringe al desplazar hacia delante la mandíbula y con ella la base de la lengua. Hasta el momento no hay datos definitivos que nos permitan definir cuál es el perfil del paciente en que las FAM son eficaces; además es necesario que los pacientes sean valorados por un dentista o un cirujano maxilofacial previamente al inicio del tratamiento para descartar contraindicaciones al mismo, y en controles sucesivos para evaluar los posibles efectos secundarios.

Diagnóstico de los TRS

La sospecha diagnóstica del SAHS comienza por la *historia clínica*. La incidencia del SAHS es máxima entre los 40 y 59 años, aunque se presenta en todos los grupos de edad, incluidos los recién nacidos y los niños, donde la hipertrofia adenoamigdalar constituye un factor de riesgo importante⁹⁵. Afecta más a hombres que a mujeres, siendo la obesidad uno de los principales factores de riesgo. Hay un grupo de síntomas de presentación frecuente en el SAHS entre los que se encuentran el ronquido habitual, la hipersomnolencia diurna, las apneas observadas, el sueño inquieto con movimiento frecuente de piernas y brazos, cambios en la personalidad y nicturia, constituyendo los tres primeros la triada típica del SAHS.

Los *síntomas* de SAHS que mejor predicen la existencia de la enfermedad son el ronquido y las apneas observadas³⁴. El ronquido habitual suele estar presente desde varios años antes del momento en que se diagnostica el SAHS aunque, presentado de forma aislada, tiene bajo valor predictivo para el diagnóstico de SAHS. La HSD es el síntoma principal del SAHS del adulto y en la actualidad se considera fundamental para sentar la indicación de tratamiento⁹⁶. Para la evaluación clínica de la HSD se han utilizado diversas pruebas como el test de latencias múltiples⁹⁷ o la prueba de mantenimiento de la vigilia⁹⁸, pero son técnicas costosas y no se utilizan de rutina. Por otro lado, existen diferentes cuestionarios para la valoración subjetiva de la somnolencia, siendo uno de los más utilizados la Escala de Somnolencia de Epworth⁹⁹. Ésta está validada para la medición del nivel de somnolencia en determinadas situaciones, permitiendo evaluar el grado de intensidad de la misma según la puntuación obtenida, aunque se correlaciona poco estrechamente con el grado de severidad del SAHS.

Diferentes autores han tratado de desarrollar modelos de predicción que, mediante una combinación de variables permitieran una mejor aproximación al diagnóstico de SAHS. Las *ecuaciones clínicas* se basan en el valor predictivo de diversos síntomas, signos y rasgos epidemiológicos que suelen asociarse con el SAHS. Una de las más conocidas es la ecuación elaborada por Crocker y cols.¹⁰⁰. Estos autores estudiaron 214 pacientes utilizando un modelo que se ajustó para discriminar sujetos con IAH menor o mayor de 15; las variables que mejor funcionaron fueron la presencia de apneas observadas por la pareja, la existencia de hipertensión, el índice de masa corporal y la edad. La sensibilidad del modelo fue del 92% y la especificidad del 51%. Durán y cols.¹⁰¹, estudiaron a 1.250 pacientes, definiendo la

presencia de SAHS con un IAH > 30. Para este grupo, el modelo de predicción clínica más adecuado incluyó la edad, sexo masculino, índice de masa corporal, perímetro de cuello, y un cuestionario sobre la presencia o ausencia de roncopatía crónica (> 5 días por semana) y/o pausas respiratorias durante el sueño con una sensibilidad y una especificidad del 61,2 y 70,3%, respectivamente. Un problema de estas ecuaciones clínicas es su dependencia de la población estudiada. Otro, es elegir el valor de corte a partir del cual se considera la ecuación positiva, ya que la sensibilidad y especificidad van a depender de dicho valor. En general, se suelen proponer valores de corte bajos, de manera que las puntuaciones negativas sean fiables y en ellas pueda obviarse la polisomnografía convencional, reservándose ésta para los casos positivos. Desafortunadamente, ninguna aproximación clínica ha mostrado un nivel suficiente de sensibilidad y especificidad como para poder establecer un diagnóstico seguro, aunque sí podrían ser útiles para determinar la prioridad de la polisomnografía.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante el registro polisomnográfico. La **polisomnografía nocturna convencional (PSG)** es el procedimiento diagnóstico de referencia en el SAHS^{15,16}. Consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias. Se realiza en el laboratorio de sueño de forma vigilada por parte de un técnico.

Los *parámetros neurofisiológicos* de la PSG son el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) submentoniano. La monitorización de estas variables permite separar el sueño de la vigilia, identificar las fases 1, 2, 3 y 4 de sueño NREM y el sueño REM y detectar los “arousals” corticales. Éstos consisten en cambios súbitos en la frecuencia del EEG, habitualmente irrupciones breves del ritmo alfa¹⁰². El EEG permite el registro de la actividad cerebral, permitiendo definir si el paciente está o no dormido, y en caso positivo, determinar en que estadio del sueño se encuentra. El EOG tiene como función principal el distinguir la actividad ocular rápida, propia del sueño REM. El EMG permite recoger la atonía muscular que se produce durante la fase de sueño REM, así como un aumento del tono durante el arousal. La lectura de las fases del sueño y su estandarización se realizan según los criterios de Rechtschaffen y Kales¹⁰³.

En el SAHS moderado-intenso suele producirse una desestructuración de la arquitectura normal del sueño. La duración total de las fases 3 y 4 se halla notablemente disminuida, oscilando la mayoría del tiempo entre las fases 1 y 2, con breves episodios de sueño REM.

Las *variables respiratorias* de la PSG son el flujo aéreo oronasal, el esfuerzo respiratorio y la saturación de oxígeno en la sangre arterial (SaO₂). Con su registro se pretende identificar los eventos respiratorios (apneas e hipopneas), y establecer su número, duración y tipo (apneas centrales, obstructivas o mixtas).

La neumotocografía (con mascarilla facial) es el método de referencia para cuantificar de forma exacta el flujo aéreo. Aunque es preciso, es mal tolerado por el paciente. Para mejorar la tolerancia, se han desarrollado otros métodos que miden el flujo aéreo de forma indirecta. Entre ellos, el más utilizado en la práctica clínica es la termistancia¹⁰⁴. Los termistores detectan el flujo aéreo midiendo la diferencia de temperatura entre el aire inspirado y el espirado. Son dispositivos sencillos, baratos y bien tolerados por el paciente, aunque tienen el inconveniente de que estiman el flujo aéreo de forma meramente cualitativa y de su limitación para detectar las hipopneas¹⁰⁵. Un método más reciente lo constituye el empleo de cánulas de presión nasal conectadas a un transductor, que permiten la estimación del flujo aéreo con precisión y captar como hipopneas eventos que los termistores no detectan; presentan el inconveniente de que la señal puede afectarse de forma significativa por la respiración bucal, la obstrucción nasal y los cambios de posición de las cánulas; además su uso no está bien estandarizado^{106,107}.

Para evaluar cuantitativamente el esfuerzo respiratorio el método considerado de referencia es la medida de la presión esofágica por medio de un catéter, siendo éste un procedimiento relativamente invasivo y que está reservado habitualmente para la investigación, ya que es difícilmente tolerado por el paciente. La pletismografía de inductancia utiliza una banda torácica y otra abdominal, consistentes cada una de ellas en una malla de tejido elástico, que contiene un cable sinusoidal. Este cable se alarga con los movimientos respiratorios, con lo que se modifica su comportamiento eléctrico al ser sometido a corrientes oscilantes, procedentes de un oscilador. De lo anterior resultan dos ondas eléctricas (del movimiento del tórax y del abdomen) cuya integración expresa el volumen de aire movilizado¹⁰⁸. El principal problema de la pletismografía es el de la calibración, por la influencia de la postura sobre la misma, ya que las bandas tienden a desplazarse con los movimientos del paciente¹⁰⁹. Además es una técnica poco fiable en pacientes extremadamente obesos, en los que se pueden obtener movimientos artefactuados¹¹⁰.

Un fundamento muy similar tienen las bandas de estiramiento y los sensores piezoeléctricos. El registro del esfuerzo respiratorio es necesario para el diagnóstico diferencial entre eventos respiratorios centrales y obstructivos¹⁰⁴.

La saturación arterial de oxígeno se monitoriza de forma no invasiva mediante la oximetría percutánea. En los pacientes con SAHS, durante los eventos respiratorios,

ocurre una caída en la saturación de oxígeno, seguida de una recuperación rápida. La intensidad de las desaturaciones depende de la saturación de oxígeno inicial y de la duración del evento respiratorio. Este proceso se repite durante toda la noche, dando al registro un patrón típico en “dientes de sierra”^{104,111}.

Además de las variables respiratorias y neurofisiológicas antes comentadas, se aconseja que en todo estudio de sueño sea registrado el electrocardiograma, para establecer la relación entre los eventos respiratorios y las arritmias cardíacas; además, indirectamente, puede reflejar la presencia de eventos respiratorios cíclicos (bradicardia) seguidos de “arousals” (taquicardia). Se suelen utilizar dos electrodos de superficie, uno debajo de la clavícula derecha y otro a nivel del séptimo espacio intercostal izquierdo¹¹².

A las variables descritas, se les debe añadir la monitorización de la posición corporal durante el sueño¹⁶. Para ello se pueden colocar sensores de mercurio o simplemente realizar registros en video durante el sueño del paciente¹⁰⁹. Por último, la monitorización de la presión arterial durante el sueño puede ser útil para detectar los “arousals” relacionados con el esfuerzo respiratorio (RERAs), que son los eventos característicos del SRAVAS, ya que la negativización de la presión pleural que se produce durante los esfuerzos respiratorios suele acompañarse de caídas en la presión arterial sistólica¹¹³. La medida del tiempo de tránsito del pulso, tiene un fundamento similar.

Los criterios diagnósticos del SAHS, así como el establecimiento de su gravedad, se suelen basar en el número promedio de episodios respiratorios por hora de sueño en la PSG, expresado como IAH¹⁰⁵. El IAH se obtiene al dividir el número total de apneas e hipopneas en todo el registro por el tiempo total de sueño, en minutos, y multiplicando este valor por 60¹⁰⁹. El diagnóstico se realiza habitualmente cuando hay un IAH mayor o igual a 10. Esta práctica es en parte arbitraria, porque hasta hace poco no han empezado a conocerse cuáles son el tipo y la intensidad de las alteraciones polisomnográficas (eventos respiratorios, hipoxemia, “arousals”, cambios hemodinámicos u otros) que se relacionan con la existencia de síntomas, con las posibles complicaciones y con la respuesta a la CPAP. Probablemente por este motivo, el diagnóstico suele realizarse cuando coexisten síntomas y un determinado IAH¹⁰⁵. La American Academy of Sleep Medicine (AASM)¹⁰⁵ recomienda diagnosticar el SAHS cuando coexisten hipersomnolencia u otros síntomas y un índice de eventos respiratorios (IER) mayor de 5. El mismo grupo aconseja establecer la gravedad del SAHS según la intensidad de la hipersomnolencia, clasificada en tres grados (leve,

moderada e intensa), y el nivel del IER: leve (IER de 5 a 15), moderado (IER de 15 a 30) y grave (IER mayor de 30).

La PSG es una técnica diagnóstica cara y necesita una importante inversión en infraestructura y personal. Asimismo, la elevada prevalencia de la enfermedad provoca que las unidades de sueño tengan largas listas de espera. Ésto ha dado lugar al desarrollo de técnicas más sencillas y menos costosas en tiempo y dinero.

Los procedimientos diagnósticos del SAHS distintos de la PSG convencional pueden caracterizarse por reducir el tiempo de registro polisomnográfico (estudios polisomnográficos cortos), por monitorizar sólo parámetros cardiorrespiratorios (oximetría transcutánea, poligrafía cardiorrespiratoria, medida del tiempo de tránsito del pulso) y/o por llevarse a cabo en el domicilio del paciente.

Los **estudios polisomnográficos cortos** utilizan las mismas variables de la PSG convencional, pero durante el sueño vespertino o durante la primera mitad de la noche, dejando la segunda mitad para la titulación de CPAP en los casos positivos^{113,114}. Estos estudios suelen tener mayor especificidad que sensibilidad, pudiendo haber falsos negativos, ya que el número de apneas tiende a incrementarse con la duración del sueño y, concretamente, los pacientes con un nivel bajo de eventos respiratorios relacionados con el sueño tienen un incremento de estos eventos en la última porción de la noche. Por tanto, ante un resultado negativo, si la sospecha clínica es alta, se aconseja completar el registro polisomnográfico durante el resto de la noche¹¹⁵. La American Sleep Disorders Association (ASDA) considera que en pacientes seleccionados pueden intentarse el diagnóstico de SAHS y la titulación de CPAP en una sola noche¹⁵.

La **oximetría transcutánea** aislada no se recomienda en la actualidad para el diagnóstico de SAHS^{116,117}. Los estudios publicados no son uniformes; los criterios para determinar las desaturaciones son variables (entre el 2 y el 5%) y además se emplean diferentes métodos de lectura (manual, automática o ambas) con variaciones en los resultados. Suele ser una técnica con un elevado porcentaje de falsos negativos¹¹⁸, sobre todo en pacientes jóvenes, no obesos y sin otras enfermedades, en los que las apneas pueden no dar lugar a desaturaciones. También puede haber falsos positivos¹¹⁹, particularmente en pacientes con EPOC, insuficiencia cardiaca o enfermedades neuromusculares, en los que a veces hay desaturaciones nocturnas que no están relacionadas con eventos respiratorios. A pesar de todo, algunos estudios sugieren que, en pacientes con alta sospecha de SAHS, sobre todo si se

combinan sus resultados con diversos datos clínicos y de función respiratoria, se puede evitar la realización de PSG¹¹⁹.

La **poligrafía cardiorrespiratoria (PCR)** monitoriza al menos cuatro variables: flujo aéreo, movimientos respiratorios, saturación arterial de oxígeno y electrocardiograma o frecuencia cardíaca¹⁵. Se puede realizar de forma supervisada en el laboratorio de sueño o bien en el domicilio del paciente (no vigilada). Las ventajas de estos equipos radican en su mayor accesibilidad y aceptabilidad por parte del paciente y su menor coste. Las limitaciones de estos dispositivos derivan de la ausencia de parámetros neurofisiológicos y por tanto, de la imposibilidad de verificación de que el paciente está dormido; esto obliga a utilizar el tiempo total en cama como denominador para calcular el IAH, por lo que puede haber un infradiagnóstico, sobre todo en los casos leves¹¹². Además, las técnicas no vigiladas tienen el inconveniente de la posibilidad de pérdida de datos, fundamentalmente por fallos en los sensores que no pueden ser corregidos a causa de la ausencia de un técnico durante el registro, pudiendo contrarrestarse así el ahorro potencial, al tener que repetir estudios. Además de estas limitaciones inherentes a los métodos diagnósticos simplificados, en el mercado existen múltiples dispositivos diseñados para el diagnóstico domiciliario de SAHS que utilizan diversas combinaciones de parámetros cardiorrespiratorios, pero muchos de ellos no están adecuadamente validados.

Recientemente¹¹⁷, la AASM, conjuntamente con la American Thoracic Society (ATS) y el American College of Chest Physicians, han publicado una revisión sistemática sobre la validez de los dispositivos portátiles en el diagnóstico del SAHS en el adulto. Así, el grupo de expertos considera que la PCR vigilada (en el laboratorio de sueño) puede llevarse a cabo en pacientes con alta probabilidad pretest como método diagnóstico de SAHS aunque con ciertas reservas, lo que incluye la lectura manual del registro y su uso en pacientes sin comorbilidad significativa añadida. Además, los pacientes sintomáticos en los que la PCR haya resultado negativa, deberán someterse a una PSG convencional. En cualquier caso, estos dispositivos no se recomiendan en la actualidad para la titulación de CPAP o para la realización de estudios "split-night".

Trastornos respiratorios del sueño e insuficiencia cardiaca

Importancia y significado clínico

Los trastornos respiratorios durante el sueño y la insuficiencia cardiaca son enfermedades frecuentes con una prevalencia del 2 al 4% en el caso del SAHS y del 1% en la IC en la población general de edad media. Ambos procesos pueden coincidir en el mismo paciente, en parte por solapamiento. Así, se ha demostrado que hasta un 60% de los pacientes con IC en fase estable pueden presentar TRS⁶², en forma de respiración de Cheyne-Stokes asociada a apneas centrales (SAC-RCS) (40%), apneas obstructivas (SAHS) (11%) o formas mixtas^{59,60}.

La insuficiencia cardiaca afecta actualmente a entre el 1,5 y el 2% de la población¹²⁰ y está asociada con una elevada morbi-mortalidad. Es la principal causa de hospitalización en personas mayores de 65 años. En los Estados Unidos, el coste directo anual de la enfermedad se estimó entre 20 y 40 mil millones de dólares en el año 1.999¹²¹. Se trata de una enfermedad cardiovascular cuya incidencia y cuya prevalencia están en aumento, debido al envejecimiento de la población, a la reducción de la mortalidad cardiovascular precoz tras el infarto agudo de miocardio (IAM), y a la mejora del tratamiento médico. Sin embargo, a pesar de los avances terapéuticos, el pronóstico sigue siendo sombrío. Datos del Framingham Heart Study, sugieren que la media de supervivencia tras el debut de la enfermedad es de 1,7 años para los varones y de 3,2 años para las mujeres¹²². En el reciente Randomized Aldactone Evaluation Study¹²³, por ejemplo, en el cual el 95% de los pacientes estaban recibiendo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la mortalidad tras 2 años de seguimiento fue del 46% para el grupo con placebo y del 35% para el grupo que tomaba espironolactona. En definitiva, incluso cuando el tratamiento médico es óptimo, el pronóstico de la IC sigue siendo muy malo a medio plazo.

Los TRS de tipo obstructivo (el SAHS) son frecuentes en la IC y parecen constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la misma, y pueden contribuir a la morbi-mortalidad de ésta¹²⁴. En dos amplias series de pacientes con IC debida a disfunción sistólica, el 11%⁵⁹ y el 37%⁶⁰ de los casos presentaban apneas obstructivas.

Diversos eventos fisiopatológicos que acompañan a las apneas e hipopneas obstructivas, como las presiones intratorácicas muy negativas, las caídas en la SaO₂ y los arousals, podrían favorecer el desarrollo de IC, a través de mecanismos que se

comentarán más adelante^{125,126}. Desde el punto de vista epidemiológico, en un estudio poblacional de corte transversal (el Sleep Heart Health Study)⁵⁴ se ha demostrado una asociación entre el IAH y la frecuencia de IC, independiente de otros factores de riesgo conocidos. En este estudio, la presencia de SAHS (definida por un IAH>11) se asoció con un riesgo relativo de 2.38 para presentar IC.

Aunque no hay estudios acerca de si la coexistencia de un SAHS puede afectar negativamente a la evolución de la IC, una vez establecida, es plausible que ello pueda ocurrir. Dado que el ventrículo izquierdo enfermo es más susceptible a los efectos negativos hemodinámicos secundarios al incremento de la postcarga que el ventrículo izquierdo sano¹²⁷, el SAHS puede tener efectos negativos independientes en pacientes con enfermedad cardíaca coexistente. Además, la supervivencia en los pacientes con IC es inversamente proporcional a la actividad noradrenérgica cardíaca¹²⁸. Así, el aumento de la acción del sistema nervioso simpático asociado a la presencia de un SAHS, tendría implicaciones pronósticas adversas en pacientes con IC. Recientemente, Kaneko y cols¹²⁹ han demostrado, en pacientes con IC y SAHS, que el tratamiento con CPAP determina a medio plazo un incremento significativo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Los TRS de tipo central (el SAC-RCS) son, incluso, más frecuentes que el SAHS en los pacientes con IC. Sin embargo, en lugar de constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la ICC, el SAC-RCS es una consecuencia de la misma, aunque es probable que también ejerza un efecto adverso en su evolución^{130,131}.

Aunque se trata de estudios con ciertas peculiaridades metodológicas, las dos series más amplias^{59,60} encuentran una frecuencia de SAC-RCS en la ICC del 33 al 40%. En estos estudios se trata de pacientes con ICC en fases avanzadas, con una FEVI moderada o intensamente deprimida. No obstante, el deterioro de la función contráctil del VI parece ser una condición necesaria pero no suficiente para presentar SAC-RCS. Existen actualmente datos que sugieren la importancia al respecto de otros factores como el grado de congestión pulmonar¹³² (con activación de receptores vagales pulmonares) y el aumento del tiempo circulatorio, que darían lugar a periodos de hiperventilación, hipoventilación y apnea, con fluctuaciones de la PaCO₂ por encima y por debajo del umbral apneico¹³³.

Los pacientes con ICC y SAC-RCS tienen peor pronóstico que aquellos con ICC aislada. Aunque ello podría ser tan solo el reflejo de que se trata de enfermos en fases avanzadas del fallo cardíaco crónico, también es posible que los TRS de tipo central ejerzan por sí mismos un efecto perjudicial sobre la función cardíaca, probablemente como resultado de la activación adrenérgica provocada por la hipoxia

intermitente y los arousals asociados con las apneas centrales^{134, 135}. En un estudio de nuestro grupo¹³⁶, no había diferencias entre los pacientes con ICC y SAC-RCS y aquellos con ICC sin TRS en lo que respecta a la clase funcional de la NYHA o a la FEVI, pero el 96% de los primeros tenía una historia de hospitalizaciones repetidas, frente al 42% de los segundos. En el estudio de Hanly y cols.⁶³, tampoco había diferencias en el FEVI entre los pacientes con y sin SAC-RCS. Sin embargo, tras un seguimiento entre 3 y 4.5 años, los primeros tenían mayores tasas de mortalidad-transplante cardiaco, lo que sugiere que la asociación de SAC-RCS es un factor de riesgo para mortalidad en la ICC.

En resumen, los TRS son frecuentes en la ICC, pueden constituir (el SAHS) un factor de riesgo para el desarrollo de la misma y muchos datos sugieren que (tanto el SAHS como el SAC-RCS) se asocian con un pronóstico adverso.

En una enfermedad como la ICC, con una alta mortalidad a pesar del tratamiento farmacológico óptimo, la detección y el tratamiento en su caso de procesos potencialmente agravantes como los TRS, aparece como una vía a explorar a priori interesante. Recientemente, Bradley y cols.¹³⁷, en un estudio multicéntrico randomizado con 258 pacientes diagnosticados de IC estable y SAC-RCS asociado, observaron que el grupo de sujetos en tratamiento con CPAP presentó una mayor disminución en la frecuencia de apneas e hipopneas, así como un mayor aumento en la media de saturación de oxígeno nocturna, en la fracción de eyección y en la distancia recorrida en el test de 6 minutos. No hubo, sin embargo, diferencias entre ambos grupos en el número de hospitalizaciones, tiempo libre de trasplante o puntuación en el test de calidad de vida. Además, aunque el valor inicial de IAH se redujo al 50% tras el tratamiento con CPAP, la media del mismo permaneció alrededor de 20, lo que pudo haber contribuido a que la respuesta en las variables clínicas estudiadas fuera menor que la esperada.

Fisiopatología

Sueño normal y sistema cardiovascular:

La transición de la vigilia a la fase NREM del sueño está acompañada de marcadas alteraciones en la regulación respiratoria y cardiovascular. En condiciones normales, hay una reducción progresiva en la conducción central del estímulo respiratorio acompañado de un descenso en el volumen minuto, un incremento en la presión parcial de CO₂ arterial (PaCO₂)^{138,139} y un descenso en la presión parcial de

oxígeno arterial (PaO_2) desde el estadio 1 al estadio 4 del sueño NREM¹³⁹. En los estadios más profundos del sueño NREM, la respiración se encuentra predominantemente bajo control metabólico, resultando en un patrón muy regular de la respiración^{139,140}. Así, el control metabólico disminuye desde la vigilia hasta un nivel más bajo relativamente constante durante los estadios 1 a 4 del sueño NREM, aumenta el tono del sistema nervioso parasimpático, y disminuyen la actividad del sistema nervioso simpático (SNA), la frecuencia cardíaca (FC), la tensión arterial (TA), el volumen sistólico, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas^{141, 142,143}. Como resultado, el sistema cardiovascular se encuentra en un estado de quiescencia hemodinámica y autonómica durante la cual se reduce la sobrecarga miocárdica. Durante el sueño REM ocurren oleadas intermitentes de descarga simpática además de incrementos en la frecuencia cardíaca y en la tensión arterial, pero en general, el sueño REM comprende sólo el 15% del tiempo total de sueño y por término medio la tensión arterial y la frecuencia cardíaca permanecen por debajo de los niveles que existen durante la vigilia¹⁴³.

SAHS y sistema cardiovascular:

Los trastornos hemodinámicos, autonómicos y químicos causados por ciclos repetidos de apneas obstructivas (AO) durante el sueño han sido caracterizados extensamente en sujetos con una función ventricular normal¹⁴⁴. De cualquier forma, sólo recientemente han sido apreciadas sus implicaciones adversas en pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁴⁵.

La fisiopatología del SAHS y de la IC convergen en dos áreas fundamentales para la progresión del fallo miocárdico y la muerte prematura: el impacto adverso de la acción del sistema nervioso simpático y de la caída de la actividad del sistema vagal sobre el sistema cardiovascular en general, y los efectos deletéreos de las condiciones alteradas de carga y la hipoxia, en el fracaso del ventrículo en particular. Además, las consecuencias de la alta actividad simpática que conducen al fallo cardíaco incluyen la necrosis del miocito y la apoptosis, la infraregulación y la desensibilización de los receptores beta adrenérgicos, la arritmogénesis y el aumento en la mortalidad^{128,146}. Un estudio epidemiológico prospectivo ha probado de forma convincente que la apnea obstructiva es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial (HTA) sistémica, independientemente de otros factores de riesgo conocidos⁵³. La hipertrofia del ventrículo izquierdo está más estrechamente ligada a la HTA durante el sueño que a la HTA en vigilia¹⁴⁷. Dado que el ventrículo izquierdo es particularmente sensible al aumento en la postcarga, el mecanismo directo más probable por el cual la AO puede comprometer la función sistólica de dicho ventrículo es a través de su efecto sobre la

presión sanguínea. En un estudio de corte transversal reciente realizado en un grupo de pacientes con IC, Sin y cols.¹⁴⁸ demostraron, tras controlar los potenciales factores de confusión (edad, sexo y obesidad), que la presencia de SAHS estuvo asociada con una elevada TAS diurna, con un riesgo relativo de 2.89 para presentar una TAS \geq 140 mm Hg, en comparación con el grupo de sujetos sin SAHS asociado. Además, se encontró una relación lineal directa entre la severidad del SAHS y la TAS.

Tres hallazgos fisiopatológicos claves en el SAHS contribuyen a las alteraciones cardiovasculares: la generación de una exagerada presión negativa intratorácica frente a una faringe ocluida, la hipoxia y los arousals durante el sueño.

Los esfuerzos inspiratorios no efectivos frente a una faringe ocluida, causan marcadas caídas en la presión intratorácica. Esta disminución de la presión intratorácica, produce un aumento en la presión transmural del ventrículo izquierdo y aumenta la postcarga¹²⁵. El retorno venoso está también aumentado por lo que se produce una distensión del ventrículo derecho y un desplazamiento hacia la izquierda del septum interventricular, impidiendo el llenado completo del ventrículo izquierdo. La precarga disminuida del ventrículo izquierdo y, por otro lado, el aumento de la postcarga de dicho ventrículo actúan disminuyendo el gasto cardíaco^{149,150}.

La actividad aumentada del sistema nervioso simpático, hallazgo cardinal en la apnea obstructiva, resulta de la interacción de varios mecanismos excitatorios que normalmente están amortiguados durante el sueño. La hipoxia y la hipercapnia resultantes de la apnea, aumentan la actividad simpática mediante la estimulación de quimiorreceptores centrales y periféricos¹²⁶. La vasoconstricción resultante aumenta las resistencias periféricas, mientras que el aumento de la estimulación simpática cardíaca aumenta la frecuencia cardíaca¹⁵¹. Los efectos máximos vasoconstrictores y cronotrópicos resultantes de la hipoxia relacionada con la apnea ocurren durante la fase de ventilación postapneica y están asociados con elevaciones de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, aumentando las demandas metabólicas del miocardio. Además, la hipoxia intermitente durante las apneas obstructivas puede, a su vez, deprimir de forma directa la contractilidad cardíaca, o disminuir la actividad cardíaca de forma indirecta a través de la vasoconstricción pulmonar y el incremento de la presión de la arteria pulmonar. El grado de desaturación durante la apnea obstructiva ha sido directamente relacionado con la magnitud del incremento en la presión sanguínea que sigue a ésta¹³⁴.

Aunque el arousal al final de una apnea obstructiva facilita la reinstauración del flujo aéreo por estimulación de los músculos dilatadores faringeos, la excitación resultante de los centros corticales causaría una nueva oleada de flujo simpático

acompañada de una pérdida del tono vagal¹⁴³. En los SAHS severos, estos ciclos de apnea-arousal pueden ocurrir varios cientos de veces cada noche, exponiendo al corazón y a los vasos sanguíneos a oscilaciones muy amplias de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca.

Los efectos adversos de las apneas obstructivas (AO) sobre el sistema cardiovascular no están confinados al sueño. Durante el día, la actividad del sistema nervioso simpático y la tensión arterial están aumentadas en pacientes con AO^{53,144}.

Todos estos hallazgos han provocado que, en los últimos años, todo el interés científico haya sido dirigido al SAHS, lo que ha producido un cierto olvido de las apneas centrales, las cuales tienen una alta prevalencia en pacientes con IC en comparación con la población general con función normal del ventrículo izquierdo, y cuando se presentan parecen tener implicaciones pronósticas adversas¹⁵².

SAC-RCS y sistema cardiovascular:

La apnea central (AC) durante el sueño asociada con la respiración de Cheyne-Stokes es una forma de respiración periódica en la cual las apneas centrales e hipopneas alternan con periodos de hiperventilación con un patrón creciente-decreciente del volumen corriente. Parece demostrado que los pacientes con IC y SAC-RCS tienen peor pronóstico que los pacientes con IC aislada. El debate actual es si la AC es simplemente un reflejo de una función cardíaca severamente comprometida con elevadas presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI), o si, para el mismo grado de disfunción cardíaca, la AC ejerce un efecto adverso independiente en el fallo miocárdico.

La mayoría de los pacientes con IC y AC hiperventilan crónicamente a causa de la estimulación de los receptores irritantes vagales pulmonares por congestión pulmonar¹³² y de la quimiosensibilidad aumentada a nivel central y periférico^{153, 154}. Cuando los pacientes adoptan la posición de decúbito, el aumento del retorno venoso de las extremidades causa un aumento de flujo central y una congestión a nivel pulmonar que estimula los receptores vagales situados a este nivel, desencadenando el reflejo de hiperventilación. La AC suele iniciarse durante el sueño a causa de un aumento brusco en la ventilación con reducción de la PaCO₂ que es desencadenado por un arousal espontáneo²⁰. Cuando la PaCO₂ cae por debajo del umbral apneico, el estímulo central a los músculos respiratorios y el flujo aéreo cesan, desencadenándose la apnea central. Ésta persiste hasta que los niveles de PaCO₂ aumentan por encima de los mínimos requeridos para estimular la ventilación. En contraste con la apnea obstructiva, los arousals no son necesarios para la terminación de la apnea central y la iniciación del flujo aéreo. De hecho, los arousals facilitan el

desarrollo de oscilaciones de la ventilación, por estímulo recurrente de la ventilación, con reducción de la PaCO₂ por debajo del umbral apneico. Una vez desencadenado, el patrón de alternancia hiperventilación-apnea es mantenido por la combinación de la estimulación aumentada de los quimiorreceptores, la congestión pulmonar, los arousals y la hipoxia inducida por la apnea, que provocan oscilaciones de la PaCO₂ por encima y por debajo del umbral apneico.

La AC desencadena oscilaciones químicas, neurales y hemodinámicas similares a las observadas en las AO. La apnea, la hipoxia, la retención de CO₂ y los arousals provocan elevaciones periódicas de la actividad simpática. En pacientes con congestión pulmonar en los que la compliance pulmonar está reducida, los esfuerzos inspiratorios aumentados durante los periodos de hiperventilación entre las apneas también disminuirán la presión intratorácica e incrementarán la presión transmural del VI y, por tanto, su postcarga. No obstante, el impacto de las AC en la postcarga del VI es menor que el de las AO. Consecuentemente, la atención se ha enfocado principalmente en los efectos adrenérgicos de la AC como el principal mecanismo causante del deterioro hemodinámico de la IC. Comparados con los pacientes con IC con igual fracción de eyección pero sin enfermedades respiratorias relacionadas con el sueño, aquellos con AC tienen mayores concentraciones urinarias y circulantes de norepinefrina tanto durante el sueño como en vigilia. Se ha visto que la magnitud de estos incrementos es proporcional a la frecuencia de arousals durante el sueño y el grado de hipoxia relacionado con la apnea.

La presencia de respiración periódica durante el sueño en pacientes con IC tiene implicaciones significativas. Estos pacientes se encuentran más limitados en la realización del ejercicio físico y desarrollan disnea con menos carga que los pacientes con el mismo grado de disfunción cardiaca pero sin SAC-RCS¹⁵⁵, aunque la principal significación clínica de la AC en la IC es su asociación con una peor evolución.

Diagnóstico

Aproximadamente, el 40-50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda estable y con tratamiento médico adecuado presentan TRS, incluyendo apneas centrales, frecuentemente asociadas a respiración de Cheyne-Stokes (del 40 al 51%), o apneas obstructivas (del 11 al 37%, según las distintas series)^{59,60,132}. La clasificación de los eventos respiratorios en centrales u obstructivos es importante en la insuficiencia cardiaca dado que la significación clínica de cada uno de ellos puede ser diferente.

Desde el punto de vista clínico, en los pacientes que desarrollan una IC crónica, los síntomas son los propios de la IC, incluyendo disnea, ortopnea y disnea paroxística nocturna. Aquellos síntomas relacionados con la presencia de trastornos respiratorios durante el sueño van a depender de los fenómenos fisiopatológicos subyacentes. Así, los hallazgos clínicos en los pacientes con AO e IC son similares a aquellos de los pacientes con AO y función ventricular normal. Los pacientes son habitualmente obesos y tienen una historia habitual de ronquidos. De cualquier forma, sólo una minoría refiere hipersomnolencia diurna excesiva⁵⁹, sugiriendo que la mayoría de los pacientes con IC tienen un SAHS relativamente asintomático. Por otra parte, los pacientes con apneas centrales suelen referir más típicamente cansancio y despertares con disnea.

La respiración de Cheyne-Stokes (RCS) es una forma de TRS que fue recogida por primera vez en 1818 por Cheyne en un paciente con insuficiencia cardiaca en fase terminal¹⁵⁶. La respiración de este paciente fue descrita como pausas de al menos 15 segundos que alternaban con fases respiración enérgica de aproximadamente 1 minuto de duración. En 1854, Stokes describió un patrón respiratorio similar, pero añadió que la amplitud de la inspiración iba incrementándose hasta un máximo y luego decrecía, finalizando con una apnea¹⁵⁷. Actualmente, se define la RCS como una forma de respiración periódica en la cual las apneas centrales e hipopneas alternan con periodos de hiperventilación con un patrón creciente-decreciente del volumen corriente^{135,158}.

La PSG convencional¹⁰⁵ es el procedimiento de referencia para el diagnóstico de los TRS en pacientes con IC. En el caso de la IC asociada al SAHS, el diagnóstico de este último se realiza según los criterios convencionales que se utilizan en el SAHS aislado. En los pacientes con IC y SAC-RCS la PSG permite detectar el patrón típico de AC con RCS y se han establecido varios índices de severidad, tales como el porcentaje de duración del periodo de respiración periódica con respecto al tiempo total de sueño, el IAH, el índice de "arousal", y la saturación de oxígeno en la sangre arterial¹⁵⁹.

Aunque la PSG se considera el patrón oro en el diagnóstico de los TRS, se trata de una técnica relativamente costosa y de disponibilidad limitada. Los laboratorios de sueño de todo el mundo están sobrecargados actualmente, de manera que si se plantea la necesidad de estudiar a una determinada proporción de los pacientes con IC para detectar la presencia de TRS, la situación podría llegar a ser insostenible.

En el SAHS se han estudiado técnicas diagnósticas más sencillas que la PSG convencional vigilada (como la oximetría, los estudios cortos y la poligrafía

respiratoria), con la finalidad de agilizar el proceso diagnóstico. Actualmente, algunas de estas técnicas tienen un papel reconocido por diversas normativas¹¹⁷ en dicho proceso diagnóstico.

Sin embargo, hay muy pocos estudios acerca de la validez de estas técnicas alternativas en la detección de los TRS centrales en pacientes con IC. Staniforth y cols¹⁶⁰. realizaron un estudio con oximetría domiciliaria en 104 pacientes con IC estable y 21 sujetos sanos como grupo control. Los autores objetivaron que todos los parámetros de desaturación nocturna fueron significativamente peores en el grupo de pacientes con IC y que la FE se correlacionó de forma negativa con la frecuencia de caída de la $\text{SatO}_2 \geq 4\%$; veintitrés de estos pacientes tenían además, un registro oximétrico “anormal”, sugestivo de RCS que se confirmó posteriormente por la PSG convencional. Los resultados del estudio PSG, realizado para valorar la oximetría en 41 de los 104 pacientes con IC, sugirieron que, en la práctica clínica, la oximetría es una adecuada herramienta de screening para detectar la RCS en pacientes con IC y sin enfermedad pulmonar coexistente, con una sensibilidad y especificidad del 87 y 81%, respectivamente, para un índice de desaturación ≥ 15 por hora. De cualquier forma, el patrón de desaturación no permitía diferenciar entre eventos obstructivos y centrales.

Lanfranchi y cols⁶⁵. evaluaron mediante poligrafía respiratoria, el impacto de la RCS sobre la supervivencia, en una población de 62 pacientes con IC estable. Encontraron que el IAH es un factor de mal pronóstico en este tipo de pacientes y apuntaron también que, según los resultados del estudio, la poligrafía respiratoria, podría ser utilizada para el diagnóstico de los TRS en los pacientes con IC. Sin embargo, los resultados de la poligrafía no fueron comparados con la PSG convencional.

Así, hoy en día, la PSG convencional continúa siendo la técnica de elección para el diagnóstico de TRS en pacientes con IC, ya que las indicaciones de estudios del sueño en estos casos no han sido establecidas de forma definitiva^{155,161} y otras técnicas, como los estudios domiciliarios^{15,16} no han sido aún validadas para este propósito.

Tratamiento

La principal razón para indicar el tratamiento del SAC-RCS en pacientes con IC es su potencial efecto beneficioso sobre la función cardiovascular, la calidad de vida y

la supervivencia. Dado que el SAC-RCS es una manifestación o consecuencia de la IC avanzada, el primer paso sería optimizar la terapia cardiológica¹⁶². Sin embargo, existen pocos trabajos que hayan evaluado este aspecto. Así, por ejemplo, hay sólo datos limitados de la posible eficacia de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). En un estudio abierto observacional de 8 pacientes con IC, la administración de captopril redujo en un 50% el número de episodios apneicos¹⁶³, desconociéndose si este efecto fue producido por una mejoría en los parámetros hemodinámicos o por otros mecanismos. Cuando persiste este trastorno a pesar de instaurar un tratamiento farmacológico adecuado para la IC, habría que considerar otras opciones¹⁶⁴, incluyendo la terapia con oxígeno y la CPAP, entre otras.

La oxigenoterapia suplementaria nocturna ha sido evaluada en diversos estudios^{165,166} con periodos de uso desde una noche hasta 4 semanas; este tiempo es generalmente insuficiente para poder valorar el efecto terapéutico a más largo plazo. Algunos estudios han comprobado una casi completa desaparición de la respiración periódica y una mejoría en la media de la saturación de oxígeno en la sangre arterial durante la noche¹⁶⁶ mientras que otros observaron sólo una reducción parcial del número de apneas e hipopneas¹⁶⁵.

Varias formas de ventilación mecánica no invasiva con presión positiva en vía aérea, incluyendo el tratamiento con CPAP y BiPAP, han demostrado disminuir también la frecuencia de apneas centrales en pacientes con IC. De todos ellos, los efectos de la CPAP han sido los más ampliamente evaluados sobre el sistema cardiovascular.

La aplicación a corto plazo (de 1 a 3 meses) de CPAP en pacientes con IC estable, ha demostrado reducir la postcarga del VI¹⁶⁷, aumentar el gasto cardiaco en aquellos con elevadas presiones de llenado del VI¹⁶⁸ y disminuir la actividad del sistema nervioso simpático¹⁶⁹ además de disminuir el SAC-RCS^{170,171} y mejorar la calidad de vida¹⁷². El estudio randomizado más amplio y de mayor seguimiento con CPAP en pacientes con IC, realizado por Sin y cols.⁶⁴, incluyó un total de 66 pacientes, 29 de ellos con SAC-RCS y 37 sujetos sin SAC-RCS. Después de un periodo de seguimiento de 5 años, los pacientes con SAC-RCS que realizaron tratamiento con CPAP, experimentaron una reducción significativa en el índice de mortalidad y trasplante cardiaco. Por el contrario, los pacientes con IC sin SAC-RCS a los que se aplicó la CPAP no experimentaron ningún descenso ni en mortalidad ni en tiempo libre

de trasplante. Confirmaron también que el tratamiento con CPAP mejora la FEVI en pacientes con IC y SAC-RCS.

Naughton y cols.¹⁷², estudiaron un grupo de 29 pacientes con IC y SAC-RCS a los que randomizaron en 2 grupos en función de que recibieran tratamiento con CPAP más tratamiento farmacológico óptimo para la IC o sólo tratamiento farmacológico, observando que el grupo en tratamiento con CPAP presentó, tras 3 meses de seguimiento, una mejoría significativa en la FEVI además de una disminución del número de apneas e hipopneas centrales así como de los arousals. Estas mejorías objetivas estuvieron también acompañadas de otras en la clase funcional de la NYHA así como de la puntuación en el cuestionario de calidad de vida.

Recientemente, Bradley y cols.¹³⁷, en un estudio multicéntrico randomizado con 258 pacientes diagnosticados de IC estable y SAC-RCS asociado, observaron que el grupo de sujetos en tratamiento con CPAP presentó una mayor disminución en la frecuencia de apneas e hipopneas, así como un mayor aumento en la media de saturación de oxígeno nocturna, en la fracción de eyección y en la distancia recorrida en el test de 6 minutos. No hubo, sin embargo, diferencias entre ambos grupos en el número de hospitalizaciones, tiempo libre de trasplante o puntuación en el test de calidad de vida.

Otros estudios con CPAP en el SAC-RCS no han demostrado los mismos resultados^{173,174}, posiblemente a causa de diversos factores como regímenes de tratamiento inferiores a 2 semanas, bajos niveles de titulación de CPAP (frecuentemente menores de 10 cm. de H₂O) y aplicación en grupos de pacientes muy heterogéneos. Un estudio randomizado prospectivo recientemente realizado al respecto¹⁷⁵, encontró que, aunque el tratamiento con CPAP en este tipo de pacientes disminuyó el número de eventos centrales, mejoró la FEVI y la oxigenación nocturna, no hubo un aumento significativo de la supervivencia entre los sujetos que recibieron el tratamiento con CPAP y aquellos que recibieron la terapia médica estándar.

Otros tratamientos como el uso de teofilina y de dióxido de carbono inhalado han sido aplicados bajo condiciones experimentales en estudios con escaso número de pacientes^{176,177}.

En cuanto al SAHS, se conoce que, la abolición de las apneas obstructivas con CPAP en pacientes con IC, previene la hipoxia recurrente y reduce la presión arterial nocturna y la frecuencia cardíaca¹⁷⁸. El primer estudio que examinó los efectos del tratamiento con CPAP sobre la función del ventrículo izquierdo en pacientes con SAHS e IC, observó que, tras 1 mes de tratamiento, la media de fracción de eyección (FE)

del ventrículo izquierdo (VI) aumentó del 37 al 49% y la disnea se redujo de forma significativa¹⁷⁹. De cualquier forma fue un estudio no controlado y con un número reducido de pacientes; además, las mejorías observadas desaparecieron 1 semana más tarde de suspender el tratamiento.

Por otra parte, un ensayo randomizado con pacientes con SAHS severo (IAH>30) pero sin excesiva somnolencia diurna, demostró que los pacientes que recibieron tratamiento con CPAP no obtuvieron ningún beneficio sintomático o neurocognitivo¹⁸⁰. Estos hallazgos apoyan la idea de que el uso de la CPAP no resulta útil en pacientes con SAHS asintomático.

Más recientemente, Kaneko y cols.¹²⁹, en un estudio randomizado con 24 pacientes con IC y SAHS, objetivaron que, aquellos a los que se aplicó tratamiento con CPAP durante 1 mes, experimentaron una reducción significativa en la frecuencia cardíaca diurna y la tensión arterial sistólica además de un incremento en la FEVI del 9% con respecto al grupo control.

En resumen, la CPAP tiene efectos beneficiosos sobre la función cardiopulmonar, disminuyendo la presión transmural y el volumen diastólico final del VI, mejorando la función de los músculos inspiratorios y aumentando el volumen espiratorio final. Además de estos efectos, la reversibilidad del SAHS coexistente, puede tener otros efectos adicionales. Así, la desaparición del SAHS con el tratamiento nocturno con CPAP mejora marcadores subjetivos y objetivos de la IC durante la vigilia. La reversibilidad del SAC-RCS y la mejoría subsiguiente de la función cardíaca sólo ha sido demostrada con CPAP aunque algunos estudios sugieren que los IECAs y la terapia con oxígeno pueden ser, asimismo, beneficiosos. Un estudio reciente¹³⁷, demostró que el tratamiento con CPAP en los pacientes con IC, atenuaba la apnea central y mejoraba la oxigenación nocturna así como la FEVI y la realización de ejercicio submáximo. De cualquier forma, este ensayo multicéntrico no demostró un efecto beneficioso del tratamiento con CPAP sobre la morbi-mortalidad en este tipo de pacientes.

Así, por tanto, en base a la evidencia actual, quedaría por identificar qué tipo de pacientes se beneficiaría de la terapia con CPAP y los efectos a largo plazo de este tratamiento, además de su influencia sobre el pronóstico.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Estudios recientes sugieren que los TRS en pacientes con IC pueden tener una significación clínica importante, resultando en peores parámetros de función cardiovascular, un posible aumento en la tasa de mortalidad y un menor tiempo libre de trasplante. Ambas son entidades clínicas de una elevada prevalencia en la población general.

La polisomnografía convencional es el método de referencia en el diagnóstico de los trastornos respiratorios durante el sueño pero se trata de una técnica costosa, compleja y que requiere de unidades específicas. Por tanto, resulta importante plantear la validación de otros métodos alternativos que permitan realizar el diagnóstico o, al menos, seleccionar a un grupo de pacientes con IC con una probabilidad pretest alta de presentar alteraciones respiratorias durante el sueño y al mismo tiempo, disminuir costes a la vez que acortar las listas de espera.

Según lo anterior, los objetivos de este trabajo han sido:

- Caracterizar clínica y polisomnográficamente a los pacientes con IC y TRS asociado.
- Validar la poligrafía respiratoria domiciliaria en el diagnóstico de los TRS en pacientes con insuficiencia cardíaca.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

El plan muestral fue diseñado sobre la población diana del estudio que viene dada por el número de sujetos que se ven en una Consulta especializada de Cardiología perteneciente al área del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. La prevalencia de IC en la población general es de aproximadamente el 3%. El tamaño de la muestra que se eligió responde al resultado de aplicar los siguientes parámetros en la fórmula de la misma: a) Tamaño poblacional = 300; b) Prevalencia esperada de TRS en IC estable = 40% (en base a los datos de la literatura); y c) Peor resultado aceptado = $\pm 0,5\%$. Para un intervalo de confianza del 95%, el tamaño muestral indicado fue de 44 sujetos, pero aumentamos el número a 75 por la posibilidad de pérdidas de datos a lo largo del proyecto.

Así, se incluyeron 75 pacientes de ambos sexos con IC estable debida a disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 45\%$) que se encontraban en seguimiento en una Consulta especializada de Cardiología perteneciente a nuestra área hospitalaria. Los sujetos fueron reclutados de manera consecutiva, encontrándose en situación estable y con una terapia farmacológica estándar, que incluía la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y un diurético a la dosis necesaria para controlar su sintomatología.

Para su inclusión, los pacientes no debían haber presentado cambios en sus síntomas o signos de fallo cardiaco congestivo, ni en la dosificación de su tratamiento, en las cuatro semanas previas al inicio del estudio. A todos los pacientes se les realizó de forma previa a su inclusión una ecocardiografía para confirmación diagnóstica de la insuficiencia cardiaca y establecimiento de su intensidad.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- (1) Inestabilización de la insuficiencia cardiaca durante el estudio;
- (2) Infarto agudo de miocardio en los 3 meses previos;
- (3) Angina inestable;
- (4) Enfermedades cardiacas congénitas;
- (5) $PaO_2 \leq 60$ mmHg;
- (6) Tratamiento en el momento del estudio con mórficos o sus derivados y/o teofilina. No se excluyeron aquellos pacientes que estuvieran siendo

tratados con benzodicepinas, aunque en estos casos, dicho tratamiento fue suspendido al menos 48 horas antes de realizarse el estudio de sueño.

Método

Estudio transversal prospectivo llevado a cabo en una población de pacientes de ambos sexos con insuficiencia cardiaca estable debida a disfunción sistólica seguidos en una Consulta especializada de Cardiología. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica protocolizada, una exploración física completa, una polisomnografía convencional nocturna en el laboratorio de sueño y una poligrafía respiratoria nocturna domiciliaria.

La historia clínica se estructuraba en los siguientes apartados:

- (1) Datos de filiación, sexo y edad.
- (2) Antecedentes familiares de TRS y enfermedad cardiovascular.
- (3) Antecedentes personales, que incluían:
 - a profesión y situación laboral en el momento de la visita inicial,
 - b conducción habitual de vehículos,
 - c antecedentes de accidente de tráfico,
 - d hábitos tóxicos (tabaco y alcohol),
 - e antecedentes quirúrgicos del área ORL,
 - f antecedentes cardiovasculares previos (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica) y/o antecedentes vasculocerebrales,
 - g otros antecedentes: presencia de dislipemia, diabetes mellitus e hipotiroidismo,
 - h antecedentes respiratorios,
 - i especificación de medicación antihipertensiva y para la insuficiencia cardiaca, hipolipemiente, sedante, relajante muscular y antidepressiva.
- (4) Síntomas nocturnos y diurnos propios del SAHS, recogándose las respuestas en una escala según la frecuencia de presentación de los síntomas (inexistente, esporádico= menos de dos veces por semana, habitual= tres o más veces por semana)
 - a En la sintomatología nocturna se interrogó sobre: ronquido, pausas respiratorias observadas, despertares nocturnos con asfixia, nicturia, insomnio, movimiento periódico de brazos y piernas, somnolencia.
 - b La sintomatología diurna incluyó: hipersomnolencia diurna, cefaleas matutinas, disminución de la capacidad de concentración, disminución de la memoria,

cambios en el carácter, irritabilidad, cansancio diurno. La valoración de la somnolencia se realizó de dos formas: Escala de Epworth⁹⁹ y clasificación de la American Thoracic Society (ATS).

- (5) Sintomatología en relación a su patología cardíaca: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas y clase funcional según la NYHA.

A cada paciente se le realizó una exploración física completa cardiorrespiratoria y se recogieron además: presión arterial, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia del cuello (a nivel de la membrana cricotiroidea), cintura (a nivel del ombligo) y cadera (a nivel de las crestas iliacas). El IMC se calculó mediante la fórmula: peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2). Se consideraron obesos los sujetos cuyo IMC fue superior a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

A todos los sujetos de estudio se les practicó una polisomnografía nocturna convencional en el laboratorio de sueño y una poligrafía respiratoria domiciliaria no vigilada (después de que un técnico especializado colocara los sensores e instruyera a cada paciente en su domicilio). El orden de realización de ambas pruebas fue establecido de forma aleatoria. El intervalo entre ambos registros no fue superior a 1 mes en ninguno de los casos y la lectura de cada uno de ellos fue hecha por un observador distinto y de forma ciega a los resultados del otro método.

Los estudios polisomnográficos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Sueño del Hospital Virgen del Rocío, de forma vigilada por un técnico experimentado. Antes de la realización de la polisomnografía se le indicaba al paciente que el día del estudio no se levantase después de las 7 horas, que procurase no dormir en las horas previas al estudio, y que no tomara alcohol, estimulantes ni sedantes. El registro polisomnográfico nocturno se realizó entre las 22:00 h y las 07:00 h con un equipo estandarizado (Somnostar 4100; SensorMedics Corporation, Yorba Linda, CA, USA) monitorizándose: electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EEO), electromiograma submentoniano (EMG), electrocardiograma (ECG), (todo ello con electrodos de superficie), movimientos toracoabdominales con bandas, flujo aéreo oronasal (termistor) y oximetría con pulsioximetría digital (con frecuencia de muestreo de 5 segundos). Los registros fueron analizados de forma manual en épocas de 30 segundos. Se definieron los siguientes eventos respiratorios y neurofisiológicos:

- (1) apnea: ausencia de flujo oronasal de 10 segundos o más;
- (2) hipopnea: reducción del flujo oronasal de al menos el 50% respecto del basal y con una duración mínima de 10 segundos, acompañada de una desaturación $\geq 4\%$ y/o un despertar electroencefalográfico transitorio ("arousal");

- (3) desaturación: caída de la SatO_2 arterial $\geq 4\%$ respecto de la basal;
- (4) arousal: definido de acuerdo con las recomendaciones de la American Sleep Disorders Association (ASDA)¹⁵

Se analizaron los siguientes parámetros:

- (1) Tiempo total del registro (TTR);
- (2) Tiempo total de sueño (TTS);
- (3) Eficacia del sueño (TTS/TTR);
- (4) SaO_2 basal y mínima;
- (5) Porcentaje del TTS con una $\text{SaO}_2 < 90\%$ (CT90);
- (6) IAH: Índice de apnea-hipopnea = número de apneas e hipopneas/hora de sueño;
- (7) ID: Índice de desaturaciones = número de desaturaciones/hora de sueño.

Tanto las apneas como las hipopneas se clasificaron en obstructivas o mixtas y centrales, según se acompañaran o no de movimientos toracoabdominales. El patrón de respiración cíclica fue considerado cuando, en el registro del flujo aéreo, hubo al menos tres periodos consecutivos de oscilación periódica creciente-decreciente. El estadiaje del sueño se realizó según las normas internacionales de Rechtschaffen y Kales¹⁰³. Se estableció el diagnóstico de SAOS cuando los eventos obstructivos y mixtos representaron $> 29\%$ del total de eventos respiratorios y se consideró la existencia de SACS-RCS cuando los eventos centrales representaron $\geq 70\%$ del número total de eventos respiratorios, en combinación con un patrón característico de oscilación periódica creciente-decreciente del flujo aéreo.

La poligrafía respiratoria nocturna domiciliar se llevó a cabo empleando un polígrafo Apnoscreen II (Erich Jaeger GmbH&CoKG, Wuerzburg, Alemania) con monitorización de flujo aéreo oronasal con termistor, movimientos toracoabdominales con bandas, saturación arterial de oxígeno y frecuencia cardíaca con pulsioxímetro digital, posición corporal mediante sensor de mercurio y actimetría de muñeca. La actimetría de muñeca se utilizó para detectar los movimientos corporales de duración igual o superior a 1 minuto. El análisis de los registros se realizó de forma manual por un médico especializado en patología respiratoria del sueño, mediante la interpretación de los gráficos, en periodos de 3.5 minutos. Se definieron los siguientes parámetros:

- (1) apnea: ausencia de flujo oronasal de 10 segundos o más;
- (2) hipopnea: reducción del flujo oronasal $\geq 50\%$ respecto del basal, de al menos 10 segundos, acompañada de una desaturación;

(3) desaturación: caída en la saturación de oxígeno $\geq 4\%$.

Con estos parámetros se calcularon los siguientes índices:

Índice de eventos respiratorios (IER) = número de eventos respiratorios (apneas más hipopneas) por hora de registro;

Índice de desaturaciones (ID) = número de desaturaciones por hora de registro.

Se definió un SAC-RCS cuando los eventos centrales representaron $\geq 70\%$ del número total de eventos respiratorios en combinación con un patrón de respiración periódica, del mismo modo que en la PSG convencional. Del mismo modo se diagnosticó un SAHS cuando los eventos obstructivos y mixtos representaron más del 29% del número total de eventos respiratorios.

Análisis estadístico

En el análisis univariante, se emplearon los valores absolutos y relativos para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se empleó la media y la desviación estándar. Para el análisis bivalente se comprobó la normalidad de las variables incluidas mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff, empleándose test paramétricos en los casos que se cumpliera la condición de normalidad. La comparación de variables cuantitativas se realizó utilizando el test de la t de Student para datos no pareados. Las variables categóricas se analizaron mediante el test de la Chi-cuadrado, empleando el test exacto de Fisher para los casos en que la frecuencia esperada de alguna de las categorías fuera menor de 5. El análisis de variables cuantitativas en más de dos grupos se realizó mediante el análisis de las varianzas (ANOVA) completándolo con un análisis post-hoc mediante la corrección de Bonferroni para detectar diferencias intergrupos.

Se valoró la exactitud diagnóstica de los hallazgos de la poligrafía respiratoria para diferentes puntos de corte del índice de apnea-hipopnea (IAH ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15) de la PSG mediante el cálculo de la sensibilidad (S), la especificidad (E), los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y las curvas ROC (receiver operating characteristics).

Por otro lado, el grado de concordancia entre el IAH de la polisomnografía y el IER de la poligrafía respiratoria se analizó según el método de Bland y Altman.

También se evaluó la capacidad discriminativa de la poligrafía respiratoria domiciliar para la identificación de los eventos respiratorios en centrales u

obstructivos a través de la sensibilidad y especificidad, y la concordancia interobservador se evaluó mediante el índice de Kappa de Cohen.

El estudio estadístico se realizó con el paquete informático Statistical Package for Social Sciences (SPSS; Chicago, IL, EE.UU.) versión 12.0.

La significación estadística se estableció para $p < 0.05$.

RESULTADOS

RESULTADOS

Un total de 90 pacientes aceptaron participar en el estudio. De ellos, 15 no completaron el protocolo: 1 por fallecimiento, 2 se sometieron a trasplante cardiaco, 9 sufrieron una descompensación de su insuficiencia cardiaca y 3 retiraron su consentimiento. De los 75 sujetos que se incluyeron finalmente, 65 eran hombres (86,7%) y 10 eran mujeres (13,3%). (Figura 1)

La edad media de la población estudiada fue de $56,1 \pm 11,7$ años. La media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue de $29,3 \pm 9,5\%$, y el 85,7% de los pacientes se encontraban en la clase funcional I-II de la New York Heart Association (NYHA).

Del total de estudios domiciliarios, en 7 no se obtuvieron datos interpretables: 2 por tiempo total de registro inferior a 3 horas, 1 por desconexión del termistor y 4 por fallo de las bandas. No hubo diferencias entre los pacientes con estudios válidos y no válidos con respecto a la edad (56.3 ± 11.9 versus 54.5 ± 10.5) ni a la FEVI (29.3 ± 9.3 versus 29.4 ± 11.6). El intervalo de tiempo entre la polisomnografía convencional y la poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria fue de 13.8 ± 8.9 días. La demora no fue nunca superior a 30 días.

De acuerdo con los resultados de la polisomnografía, en 29 pacientes (38.6%) se estableció un diagnóstico de síndrome de apnea del sueño, tomando como punto de corte un IAH ≥ 10 (media de IAH: 27.8 ± 16.5). De éstos, 24 pacientes (82.1%) presentaban un síndrome de apneas centrales con respiración de Cheyne-Stokes (SAC-RCS) (media de IAH: 30.1 ± 16.9) y 5 pacientes (17.9%), un síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño (SAHS) (media de IAH: 16.3 ± 8.3). (Figura 2)

Modelo clínico de los TRS en IC

Debido al escaso número de sujetos con SAHS, y con el objeto de homogeneizar la muestra, los 5 pacientes con este proceso se eliminaron para el análisis de las características clínicas del grupo de estudio. Por tanto, los datos se refieren, en este caso, a un total de 70 pacientes (61 hombres y 9 mujeres) (Figura 3), de los cuales, 46 pacientes no presentaron un TRS y 24 fueron diagnosticados de SAC-RCS.

Los resultados obtenidos de la comparación entre los dos grupos fueron los siguientes:

Características antropométricas.

En la tabla 1 se muestran los parámetros antropométricos de ambos grupos.

No hubo diferencias en relación al género entre los 46 sujetos con IC estable sin TRS y el grupo de 24 pacientes con SAC-RCS.

La edad media de los pacientes con SAC-RCS fue algo mayor que la de los pacientes sin TRS (58.83 ± 8.02 vs 53.80 ± 13.04 años; $p = 0.051$).

Consideramos obesos a los sujetos cuyo índice de masa corporal (IMC) fue superior a 30 Kg/m^2 . La frecuencia de obesidad entre los pacientes sin TRS fue del 35.5% y del 38.5% en los sujetos con SAC-RCS ($p = \text{N.S.}$).

En relación a otros parámetros antropométricos (peso, talla, circunferencia del cuello, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera e índice de cintura-cadera), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Las alteraciones de la morfología facial inferior fueron muy poco frecuentes en ambos grupos.

Factores predisponentes

En la tabla 2 se reflejan las diferencias entre los pacientes sin TRS y aquellos con SAC-RCS con respecto a determinados factores que pueden favorecer la presencia o agravamiento del síndrome de apnea del sueño, tales como el tabaco, el alcohol, la toma de sedantes y/o relajantes musculares y la existencia de hipotiroidismo.

Del grupo global de 70 pacientes, un 14.3% eran fumadores. De éstos, el 8.3% de los pacientes presentaba un SAC-RCS frente a un 17.4% en el grupo sin TRS, aunque las diferencias entre ambos no fueron significativas.

Con respecto al consumo de alcohol y la toma de sedantes o relajantes musculares tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Tres pacientes estaban diagnosticados de hipotiroidismo, de los cuales dos presentaban un SAC-RCS.

Características clínicas

Con respecto a los síntomas nocturnos, las diferencias entre los sujetos con IC estable sin TRS y los pacientes con SAC-RCS se muestran en la tabla 3.

De la serie global, el 58.6% roncaban habitualmente y un 20% lo hacían esporádicamente mientras que el 2.9% lo desconocía. No se encontraron diferencias significativas al analizar este síntoma por grupos de pacientes.

En relación a las apneas observadas, 24 pacientes (34.3%) referían presentarlas de forma habitual, en un 14.3% eran esporádicas y 13 pacientes (18.6%) contestaron desconocer la existencia de este síntoma. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes sin TRS y aquellos con SAC-RCS, aunque el porcentaje de pacientes con SAC-RCS que presentaron apneas observadas habituales (41.7%) fue superior al de los sujetos sin TRS (38.6%).

Otros síntomas nocturnos como nicturia, diaforesis, movimiento de brazos y piernas y somnolencia fueron recogidos en el 70.0%, 25.7%, 40.0% y 20.0%, respectivamente, sin diferencias significativas entre los dos grupos.

En lo referente a los síntomas diurnos, los resultados de la comparación entre los sujetos sin TRS y aquellos con SAC-RCS se reflejan en la tabla 4.

La somnolencia diurna excesiva (SDE) fue referida por 23 de los 70 pacientes (32.9% del total), siendo leve en el 25.7% de los casos, moderada en el 4.3% y severa en un 2.9%. La estimación clínica de la SDE fue mayor en los pacientes con SAC-RCS que en los sujetos sin TRS (41,7% vs 28,3%), aunque sin alcanzar significación estadística. Los dos únicos pacientes que referían SDE severa pertenecían al grupo de sujetos con SAC-RCS.

Asimismo, la puntuación media en la escala de Epworth en la serie global fue del 6.36 ± 3.92 sin diferencias significativas entre ambos grupos, aunque fue algo superior en el grupo con SAC-RCS que en aquellos sin TRS ($7,13 \pm 5,3$ vs $5,76 \pm 2,9$).

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en síntomas como disminución de la capacidad de concentración en actividades habituales, disminución de la memoria, cefalea matutina, cambios en el carácter, irritabilidad o cansancio al levantarse, que fueron recogidos en el 41.4%, 50.0%, 20.0%, 51.4%, 52.9% y 34.3% de la serie global, respectivamente.

Otros síntomas y signos propios de la IC (tabla 5) como la disnea paroxística nocturna (DPN) o los edemas se presentaron en un 15.7% y un 32.9% de los casos, respectivamente. La DPN fue más frecuente en los pacientes con SAC-RCS (41.7% vs

28.3%) aunque las diferencias con los sujetos sin TRS no llegaron a alcanzar la significación estadística.

Comorbilidad cardiovascular

En la tabla 6 se describe la frecuencia de los principales factores de riesgo cardiovascular según la presencia o no de SAC-RCS.

La frecuencia de HTA fue del 44.9% en la serie global, del 54.2% en los pacientes con SAC-RCS y del 40.0% en los sujetos sin TRS sin encontrarse diferencias significativas ($p= 0,314$).

La media de la tensión arterial sistólica basal (TAS) fue de 118.45 ± 19.44 mm Hg y la de la tensión arterial diastólica basal (TAD) de 71.23 ± 13.07 mm Hg. Los pacientes con SAC-RCS presentaron una TAD más elevada que los sujetos sin TRS (75 ± 12 vs 68 ± 12 mm Hg) con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.032$). Con respecto a la TAS, las diferencias entre los sujetos con SAC-RCS y aquellos sin TRS estuvieron cercanas a la significación estadística (123 ± 14 vs 114 ± 19 mm Hg; $p= 0.060$).

No hubo diferencias entre ambos grupos de estudio en la frecuencia de otros factores de riesgo, como la diabetes mellitus o la dislipemia.

Características de la IC

En las figuras 4 y 5 y la tabla 7 se muestran las diferencias entre grupos en relación a las características de la IC.

La causa de IC más frecuente en nuestra serie global, excluyendo la etiología desconocida (43.3% del total), fue la cardiopatía isquémica, en el 37.3% de los casos. No hubo diferencias entre los pacientes con SAC-RCS y aquellos sin TRS, aunque en los primeros predominó la cardiopatía isquémica en valores absolutos (correspondiendo a un 50% del total; $p= 0.063$) y en los segundos, la causa más frecuente fue la idiopática con un porcentaje del 46.5%.

La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de la serie de 70 sujetos fue de $28.42\pm 9.33\%$, sin diferencias significativas entre los pacientes con SAC-RCS y los sujetos sin TRS ($28.42\pm 10.03\%$ vs $28.41\pm 9.26\%$).

La mayor parte de los sujetos se encontraban en la clase funcional II de la NYHA. Las diferencias entre grupos no fueron significativas. Sólo 1 paciente se encontraba en la clase IV y pertenecía al grupo de pacientes con SAC-RCS.

Tampoco hubo diferencias entre los dos grupos con respecto al tratamiento farmacológico (tabla 8).

Caracterización polisomnográfica de los TRS-IC

En las tablas 9, 10 y 11 se reflejan los resultados obtenidos al comparar, para cada uno de los distintos parámetros de sueño, los tres grupos de pacientes (no TRS, SAC-RCS y SAHS) diagnosticados por polisomnografía.

En relación a los datos polisomnográficos y para los distintos puntos de corte de IAH ≥ 5 , ≥ 10 y ≥ 15 , la frecuencia de TRS en la población total de estudio fue del 53,3%, 38,6% y 25,3%, respectivamente.

En la serie global de pacientes, la duración media del registro polisomnográfico fue de 395.9 ± 30.6 minutos y la duración media del sueño de 315.9 ± 54.2 minutos. De lo anterior resultó una eficacia de sueño del $79.8 \pm 12.2\%$, en su valor medio. La latencia media de sueño de la serie global fue 36.51 ± 50.01 minutos. En la tabla 9 se muestran los resultados de la comparación de estos parámetros entre los tres grupos de pacientes. Los pacientes con SAHS presentaron un menor tiempo total de sueño con respecto a los sujetos sin TRS con diferencias que estuvieron cercanas a la significación estadística (262.80 ± 33.26 minutos vs 324.48 ± 53.17 minutos). Asimismo, los pacientes con SAHS presentaron también una menor eficacia de sueño en comparación con los sujetos sin TRS, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.041$). No hubo diferencias en el tiempo total de estudio ni en la latencia de sueño en la comparación entre los tres grupos.

Los valores medios de saturación de oxígeno basal y mínima del grupo total de pacientes fueron de $97 \pm 2.6\%$ y $83.5 \pm 7.3\%$, respectivamente. Las diferencias entre los pacientes con SAHS, SAC-RCS y sin TRS no fueron significativas. En cuanto al análisis de otros parámetros como el índice de desaturación (ID) y el porcentaje de tiempo de sueño por debajo del 90% de saturación de oxígeno (CT90), los pacientes con SAC-RCS presentaron valores más altos en comparación con los pacientes con SAHS y los sujetos sin TRS. En el caso del ID, estas diferencias llegaron a alcanzar la

significación estadística entre los pacientes con SAC-RCS y los sujetos sin TRS ($p < 0.0001$) (Tabla 10).

En relación a las fases de sueño, en la serie global, el porcentaje del tiempo de sueño en estadios 1 y 2 NREM con respecto al tiempo total de sueño fue del $74.9 \pm 11.5\%$, mientras que fue del $12.6 \pm 8.7\%$ en estadios 3 y 4 NREM. El sueño REM ocupó el $12.1 \pm 7\%$ del tiempo total de sueño. Cuando se analizaron por separado los resultados de los tres grupos de pacientes, hubo un mayor porcentaje de sueño 1 y 2 NREM en los pacientes con SAHS con respecto a los sujetos sin TRS, alcanzando la diferencia la significación estadística ($p = 0.015$). (Tabla 11).

Los resultados referidos al número de apneas-hipopneas centrales, obstructivas y mixtas, así como los valores medios del IAH con respecto al tiempo total de sueño y al tiempo total de registro de la PSG en la serie global de pacientes, se encuentran reflejados en la tabla 12.

Como era de esperar, los valores medios de eventos centrales y obstructivos fueron significativamente diferentes entre los grupos.

Validación de la poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) en la IC

Los datos polisomnográficos de los 75 pacientes y los parámetros poligráficos de los 68 pacientes con estudios domiciliarios válidos están representados en la tabla 13. Los datos de los estudios poligráficos perdidos también fueron analizados. Con el dispositivo domiciliario, el diagnóstico se confirmó en el 44% de los casos (33 de 75 pacientes), 30.6% (23 de 75 pacientes) y 17.3% (13 de 75 pacientes) para cada uno de los puntos de corte de IAH ≥ 5 , ≥ 10 y ≥ 15 , respectivamente.

Las áreas bajo la curva ROC de los parámetros de la poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) para los diferentes puntos de corte de la PSG están recogidos en la tabla 14. El mejor resultado del área bajo la curva (0.907, intervalo de confianza del 95%: 0.817-0.998, $p < 0.001$) correspondió al punto de corte de IAH ≥ 10 .

Las áreas bajo la curva ROC para los diferentes puntos de corte de IAH están representadas en las figuras 6, 7 y 8. Considerando un punto de corte de IAH ≥ 5 , la sensibilidad (S) y especificidad (E) obtenidas fueron del 82.5% y del 88.6%, respectivamente. De acuerdo a esto, 59 de los 75 pacientes se clasificaron de forma correcta (identificación o exclusión con un IAH > 5 o < 5) mediante la poligrafía. Cuando

se consideró un punto de corte de IAH ≥ 10 , la poligrafía arrojó una S del 79.3% y una E del 97.8% (clasificó correctamente a 63 de los 75 pacientes). Para el punto de corte de IAH ≥ 15 , la S fue del 68.4% y la E del 94.6%, lo que supuso una correcta clasificación del 80% de los pacientes (60 de 75).

Los valores de sensibilidad y especificidad post-test para los diferentes puntos de corte para el mejor índice de eventos respiratorios (IER) identificado en el análisis de las curvas ROC (6.1, 8.5 y 12.5) están recogidos en la tabla 14.

La media de las diferencias individuales entre el IAH de la PSG y el IER de la PCR se muestra en la figura 9. El valor medio fue de 1.58 ± 8.8 (intervalo de confianza del 95%:-0.57 a 3.73)

La sensibilidad y especificidad de la PCR domiciliaria para detectar un patrón central u obstructivo fue del 100%, con una total concordancia interobservador (coeficiente de Kappa=1).

Tablas y figuras de resultados

FIGURA 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

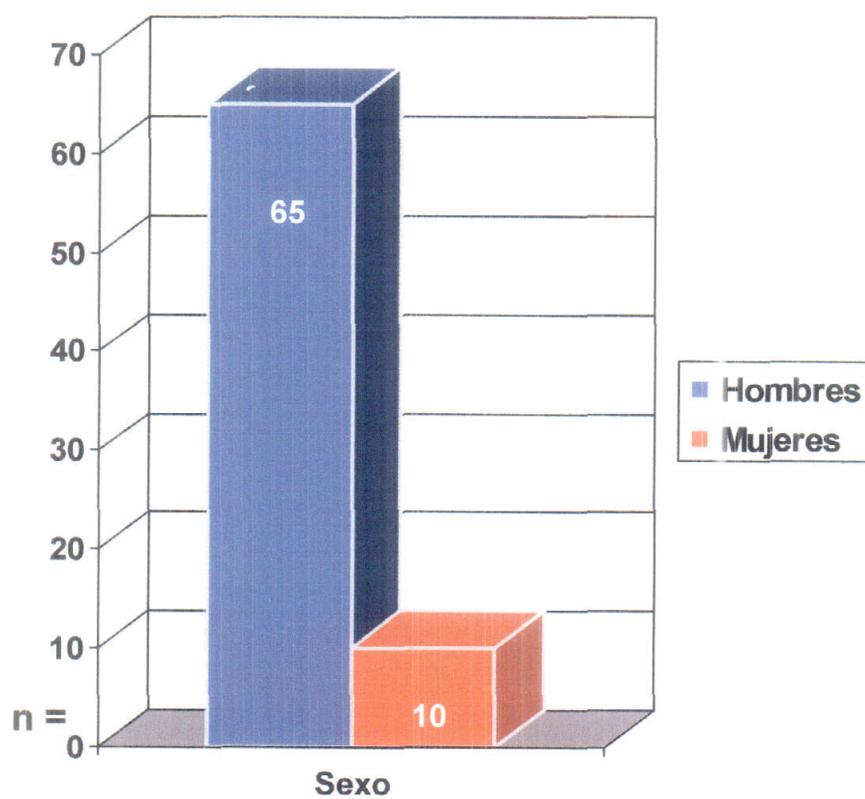


FIGURA 2. RESULTADOS DE LA POLISOMNOGRAFÍA

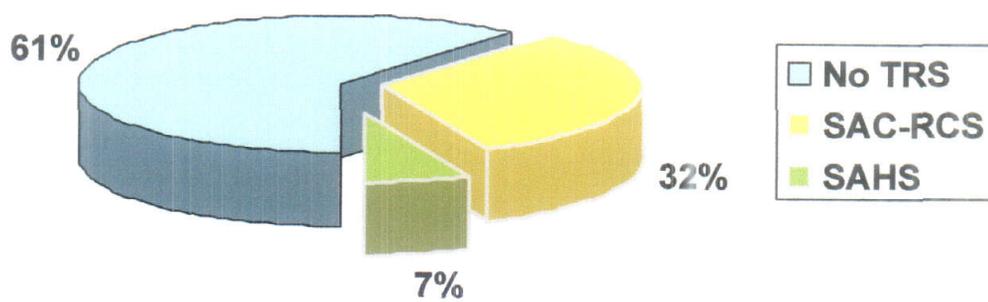


FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN POR SEXO EXCLUIDOS LOS SUJETOS CON SAHS

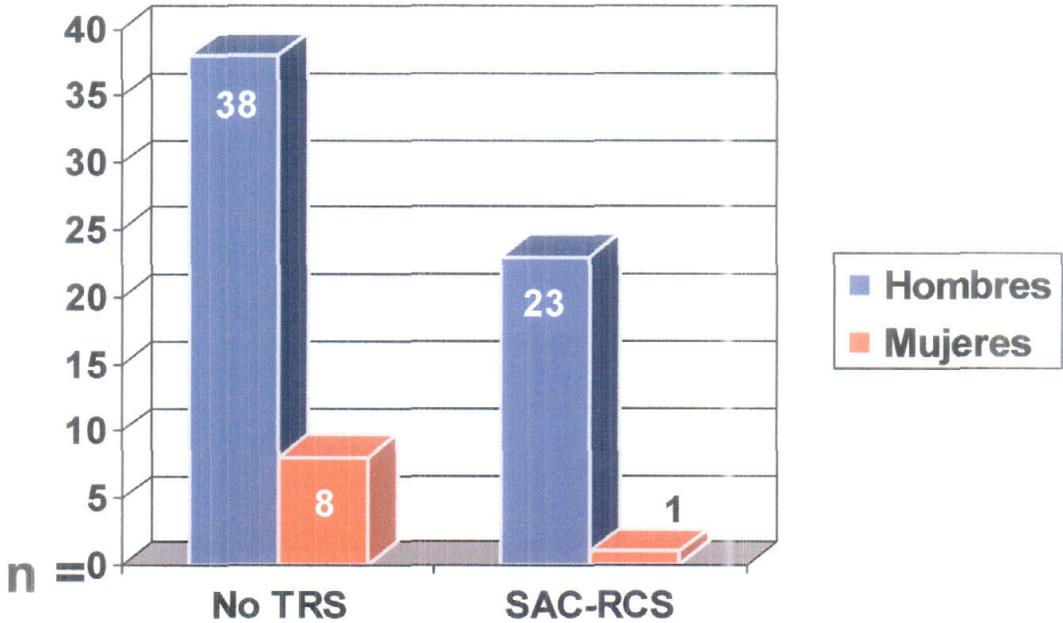


TABLA 1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Variables	No TRS	SAC-RCS	p
Edad (años)	53 ± 13	58 ± 8	N.S. (0,051)
Sexo M:F	38:8	23:1	N.S.
Peso (Kg.)	80 ± 17	81 ± 13	N.S.
Talla (cm.)	166 ± 8	171 ± 7	N.S. (0,056)
IMC (Kg./m ²)	28 ± 4,5	28 ± 4	N.S.
Cuello (cm.)	40 ± 4,4	41 ± 3,9	N.S.
Cintura (cm.)	100 ± 13	103 ± 13	N.S.
Cadera (cm.)	106 ± 10	107 ± 9,6	N.S.
ICC	0,93 ± 0,07	0,93 ± 0,07	N.S.
Alt. Faciales (n)	3	3	N.S.

M: Masculino

F: Femenino

IMC: Índice de masa corporal

ICC: Índice cintura-cadera

TABLA 2. FACTORES PREDISPONENTES DE TRS EN POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	p
Tabaquismo (%)	8 (17,4)	2 (8,3)	N.S.
Ingesta de alcohol	4 (8,7)	6 (25)	N.S.
Toma de sedantes	10 (21,7)	6 (25)	N.S.
Hipotiroidismo (%)	1 (2,2)	2 (8,3)	N.S

Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje (%)

TABLA 3. SÍNTOMAS NOCTURNOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	p
Ronquido habitual (%)	28 (60,9)	13 (54,2)	N.S.
Evolución ronquido (años)	20,7 ± 10	20 ± 11	N.S.
Apneas observadas (%)	21 (55,3)	13 (68,4)	N.S.
Evolución apneas	6 ± 7,7	5 ± 7,6	N.S.
Despertares (%)	12 (30)	11 (50)	N.S.
Nicturia (%)	30 (65,2)	19 (79,2)	N.S.
Diaforesis nocturna (%)	10 (21,7)	8 (33,3)	N.S.
Somniloquia (%)	9 (19,6)	5 (20,8)	N.S.
Movimiento miembros	20 (43,5)	8 (33,3)	N.S.

Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje (%)

TABLA 4. SÍNTOMAS DIURNOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	p
SDE (%)	13 (28,3)	10 (41,7)	N.S.
Evolución SDE (años)	6,14 ± 7,2	5,5 ± 4,8	N.S.
Epworth	5,76 ± 2,9	7,13 ± 5,3	N.S.
Disminución concentración (%)	17(37)	12 (50)	N.S
Cefalea matutina (%)	8 (17,4)	6 (25)	N.S
Disminución memoria (%)	20 (43,5)	15 (62,5)	N.S
Trastornos carácter (%)	22 (47,8)	14 (58,3)	N.S
Irritabilidad (%)	24 (52,2)	13 (54,2)	N.S
Cansancio matutino (%)	17 (37)	7 (29,2)	N.S

Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje (%)
SDE: Somnolencia diurna excesiva.

TABLA 5. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE IC EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	p
Edemas maleolares (%)	7 (15,2)	4 (16,7)	N.S.
Ingurgitación yugular (%)	0	0	-
Disnea paroxística nocturna (%)	13 (28,3)	10 (41,7)	N.S.

Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje (%)

TABLA 6. COMORBILIDAD VASCULAR EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	p
Hipertensión arterial (%)	18 (40)	13 (54,2)	N.S.
Tensión arterial sistólica (mmHg)	114 ± 19	123 ± 14	N.S. (0,060)
Tensión arterial diastólica (mmHg)	68 ± 12	75 ± 12	0,032
Diabetes (%)	11 (24,4)	5 (20,8)	N.S
Dislipemia (%)	18 (40)	14 (58,3)	N.S

Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje (%)

FIGURA 4. FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

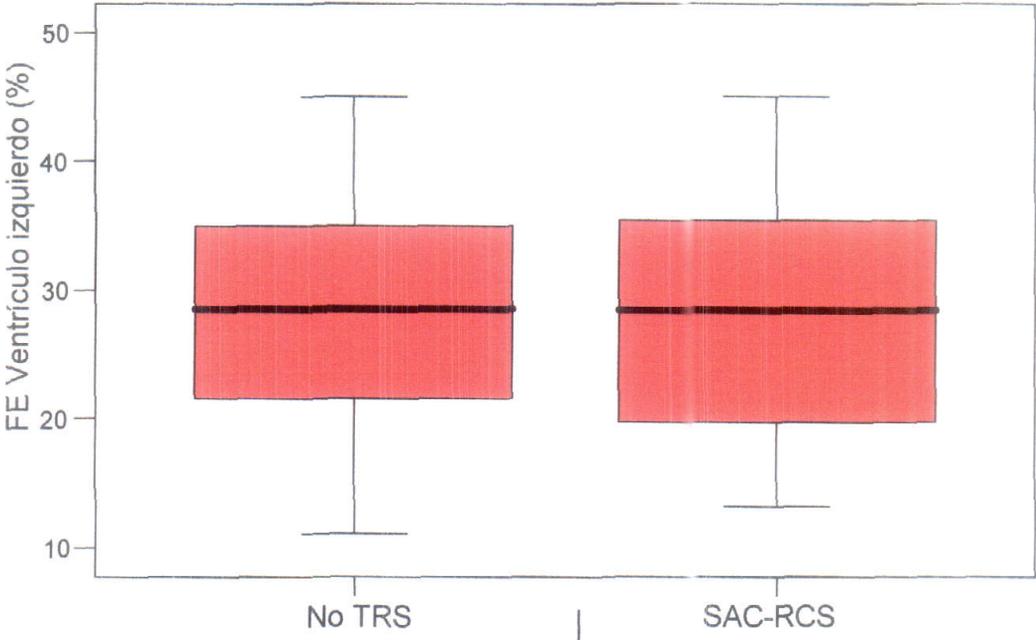


FIGURA 5. CLASE FUNCIONAL DE LA NYHA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

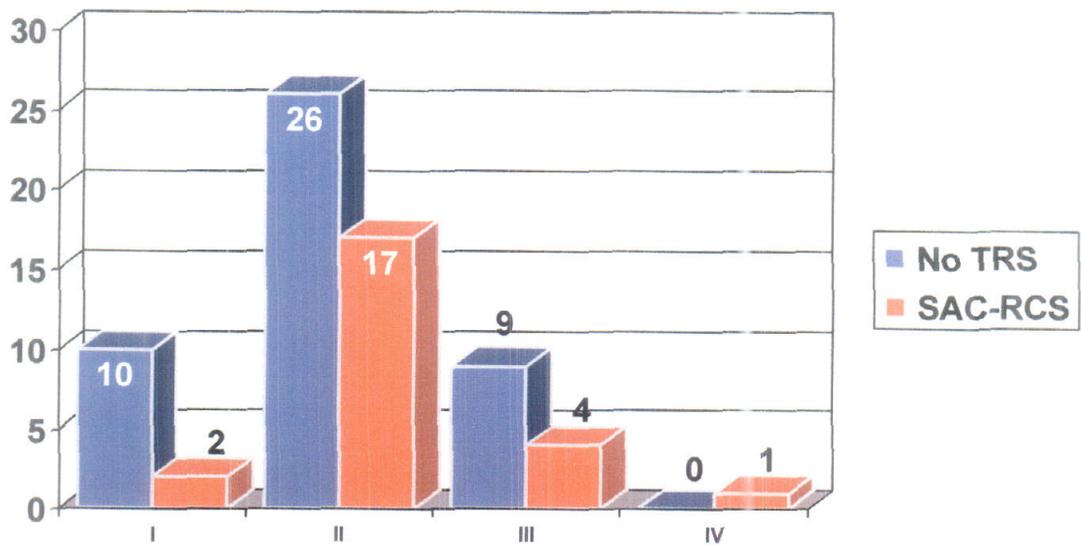


TABLA 7. CAUSA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	p
Idiopática (%)	20 (46,5)	9 (37,5)	N.S.
Isquémica (%)	13 (30,2)	12 (50)	N.S. (0,063)
Otras (%)	10 (23,3)	3 (12,5)	N.S.

Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje (%)

TABLA 8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA IC EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	p
Diuréticos (%)	46 (100)	24 (100)	N.S.
IECA (%)	46 (100)	24 (100)	N.S.
ARA-II (%)	11 (24,4)	4 (16,7)	N.S.
Digoxina (%)	23 (51,1)	16 (66,7)	N.S.
β-bloqueantes (%)	18 (40)	6 (25)	N.S.
Nitritos (%)	8 (17,8)	8 (33,3)	N.S.
Acenocumarol (%)	19 (42,2)	10 (41,7)	N.S.

Resultados expresados como valor absoluto y porcentaje (%)

TABLA 9. PARÁMETROS DEL ESTUDIO POLISOMNOGRÁFICO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	SAHS	p ₁	p ₂	p ₃
TTR (min)	397.86±31.78	393.25±28.29	394.00±34.11	N.S.	N.S.	N.S.
TTS (min)	324.48±53.17	303.12±58.29	262.80±33.26	N.S.	N.S. (0,054)	N.S.
Latencia sueño (min)	25.11±26.33	40.37±44.27	30.00±27.20	N.S.	N.S.	N.S.
Eficacia (%)	81.70±12.15	77.16±12.93	67.00±10.27	N.S.	0,041	N.S.

Resultados expresados como media ± desviación estandar

TTR: tiempo total de estudio

TTS: tiempo total de sueño

p₁: resultado de comparar No TRS con SAC-RCS

p₂: resultado de comparar No TRS con SAHS

p₃: resultado de comparar SAC-RCS con SAHS

TABLA 10. PARÁMETROS DE SATURACIÓN POLISOMNOGRÁFICOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	SAHS	p ₁	p ₂	p ₃
SatO ₂ basal (%)	97.86±2.03	98.63±0.79	97.40±3.04	N.S.	N.S.	N.S.
SatO ₂ mínima (%)	84.88±9.64	81.45±8.01	78.80±9.20	N.S.	N.S.	N.S.
SatO ₂ media (%)	94.81±2.00	93.95±2.05	92.80±1.64	N.S.	N.S.	N.S.
ID	7.16±6.65	37.49±23.09	25.70±16.83	<0,0001	N.S.	N.S.
CT90 (%)	1,5 ± 5,6	4,1 ± 7,6	0,25 ± 0,50	N.S.	N.S.	N.S.

Resultados expresados como media ± desviación estandar

ID: Índice de desaturación

CT90 (%): Porcentaje de tiempo de sueño por debajo del 90% de saturación de oxígeno.

p₁: resultado de comparar No TRS con SAC-RCS

p₂: resultado de comparar No TRS con SAHS

p₃: resultado de comparar SAC-RCS con SAHS

TABLA 11. FASES DEL SUEÑO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	SAHS	p ₁	p ₂	p ₃
Fase 1 y 2 (%)	72.28±10.89	74.69±12.93	88.14±10.06	N.S.	0,015.	N.S. (0,063)
Fase 3 y 4 (%)	14.48±9.20	9.93±7.34	5.96±4.48	N.S.	N.S.	N.S.
Fase REM (%)	12.43±6.86	12.39±7.53	5.90±6.43	N.S.	N.S.	N.S.

Resultados expresados como media ± desviación estandar

p₁: resultado de comparar No TRS con SAC-RCS

p₂: resultado de comparar No TRS con SAHS

p₃: resultado de comparar SAC-RCS con SAHS

TABLA 12. EVENTOS RESPIRATORIOS POR PGS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables	No TRS	SAC-RCS	SAHS	p ₁	p ₂	p ₃
IAH-TTS	3.16±3.01	30.19±17.00	16.39±8.37	<0,0001	0,023	0,023
IAH-TTR	2.64±2.57	22.36±11.40	11.22±7.10	<0,0001	0,036	0,006
AH obstructivas	12.95±12.90	16.54±11.99	68.20±43.05	N.S.	<0,0001	<0,0001.
AH mixtas	0.52±1.21	11.33±19.74	0.40±0.55	0,0001	N.S.	N.S.
AH centrales	6.36±10.76	102.29±51.39	9.00±9.35	<0,0001	N.S	<0,0001

Resultados expresados como media ± desviación estandar

IAH-TTS: Índice de apneas-hipopneas en el tiempo total de sueño.

IAH-TTR: Índice de apneas-hipopneas en el tiempo total de registro.

AH obstructivas: Número de apneas-hipopneas obstructivas.

AH mixtas: Número de apneas-hipopneas mixtas.

AH centrales: Número de apneas-hipopneas centrales.

p₁: resultado de comparar No TRS con SAC-RCS

p₂: resultado de comparar No TRS con SAHS

p₃: resultado de comparar SAC-RCS con SAHS

TABLA 13. DATOS PSG DE LOS 75 ESTUDIOS DE SUEÑO Y PARÁMETROS CARDIORESPIRATORIOS DE LOS 68 REGISTROS POLIGRÁFICOS

Variables	Polisomnografía	Poligrafía SAC-RCS
TTR (min)	395.9 ± 30.6	436.6 ± 42
TTS (min)	315.9 ± 54.2	
Eficacia de sueño (%)	79.8 ± 12.2	
Fases 1-2 de sueño (%)	74.9 ± 11.5	
Fases 3-4 de sueño (%)	12.6 ± 8.7	
Sueño REM (%)	12.1 ± 7	
IAH/IER	11.6 ± 14	10.5 ± 8.7
SatO2 basal (%)	97 ± 2.6	95 ± 1.9
SatO2 mínima (%)	83.5 ± 7.3	79.7 ± 11.6
CT90 (%)	5.2 ± 1	5.1 ± 2.2

Resultados expresados como media ± desviación estandar

TTR: tiempo total de estudio

TTS: tiempo total de sueño

IAH/IER: Índice de apneas-hipopneas/Índice de eventos respiratorios

CT90: Porcentaje de tiempo de sueño por debajo del 90% de saturación de oxígeno

TABLA 14. MEJORES PUNTOS DE CORTE PARA DIFERENTES IAH

Poligrafía	Polisomnografía		
	IAH \geq 5	IAH \geq 10	IAH \geq 15
Área bajo la curva ROC (95% IC)	0.896 (0.815–0.977)	0.907 (0.817–0.998)	0.862 (0.730–0.994)
Sensibilidad (95% IC) (%)	82.5 (70.7- 94.2)	79.3 (64.5- 94)	68.4 (47.5 – 89)
Especificidad (95% IC) (%)	88.6 (74.1 – 97.3)	97.8 (93.7 – 100)	94.6 (86.1 – 0.99)
Punto de corte	6.1	8.5	12.5
Sensibilidad Post-test (95% IC) (%)	75 (61.5- 88.4)	82.8 (69-96.5)	78.9 (60.6 – 97.2)
Especificidad Post-test (95% IC) (%)	94.3 (84.4 – 100)	93.5 (80.7 – 99.3)	92.9 (84.4 – 99.5)

FIGURA 6. CURVA ROC PARA UN IAH ≥ 5

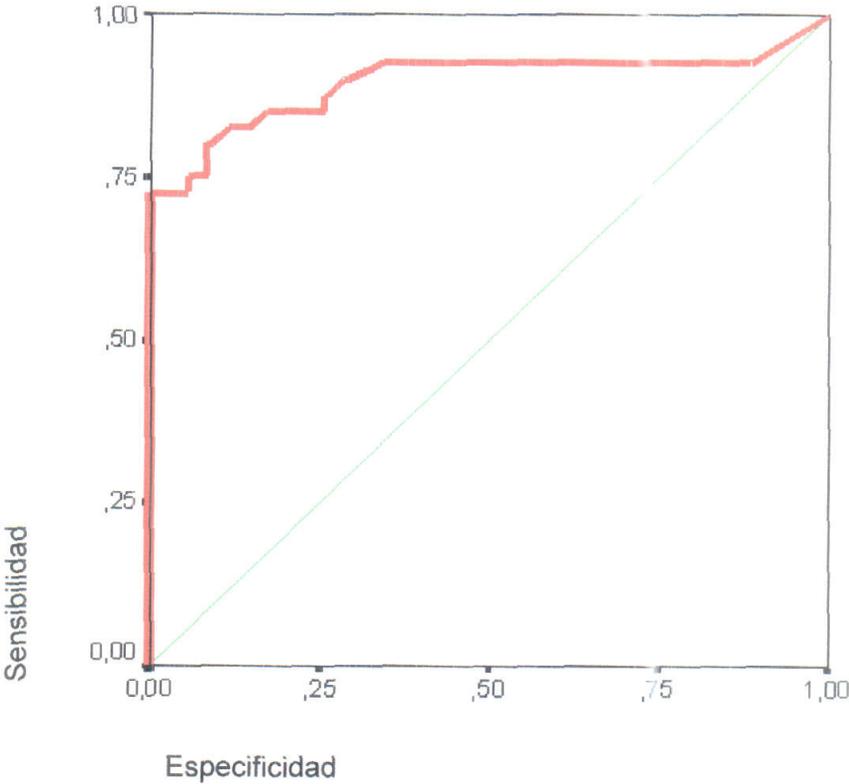


FIGURA 7. CURVA ROC PARA UN IAH ≥ 10

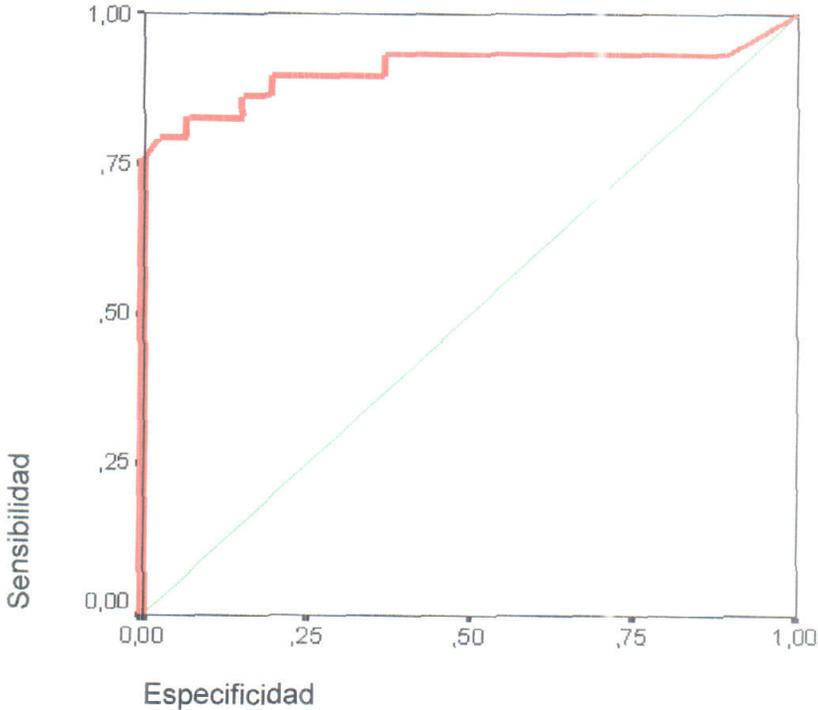


FIGURA 8. CURVA ROC PARA UN IAH ≥ 15

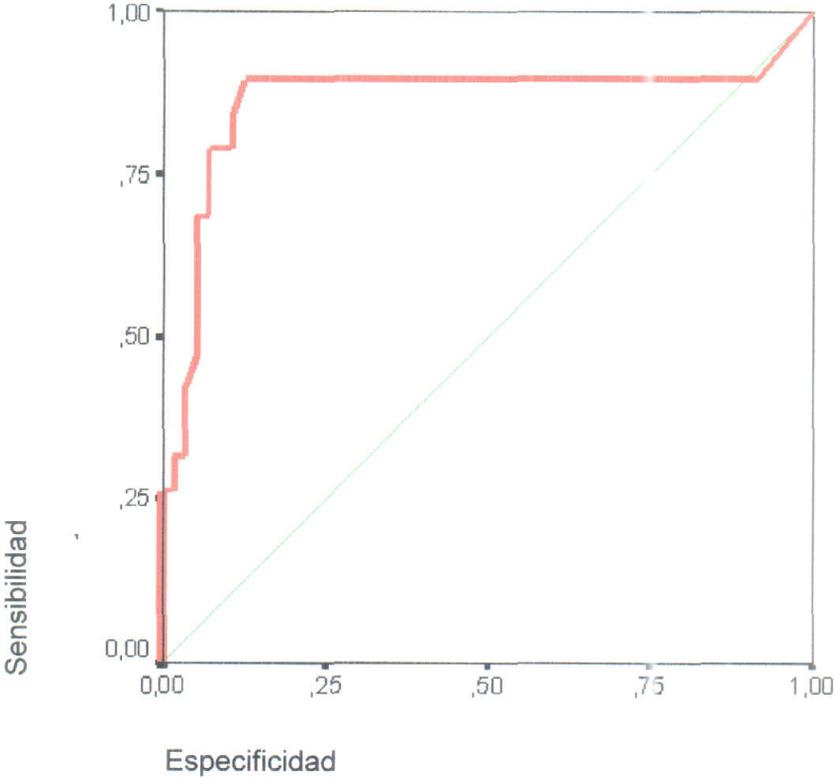
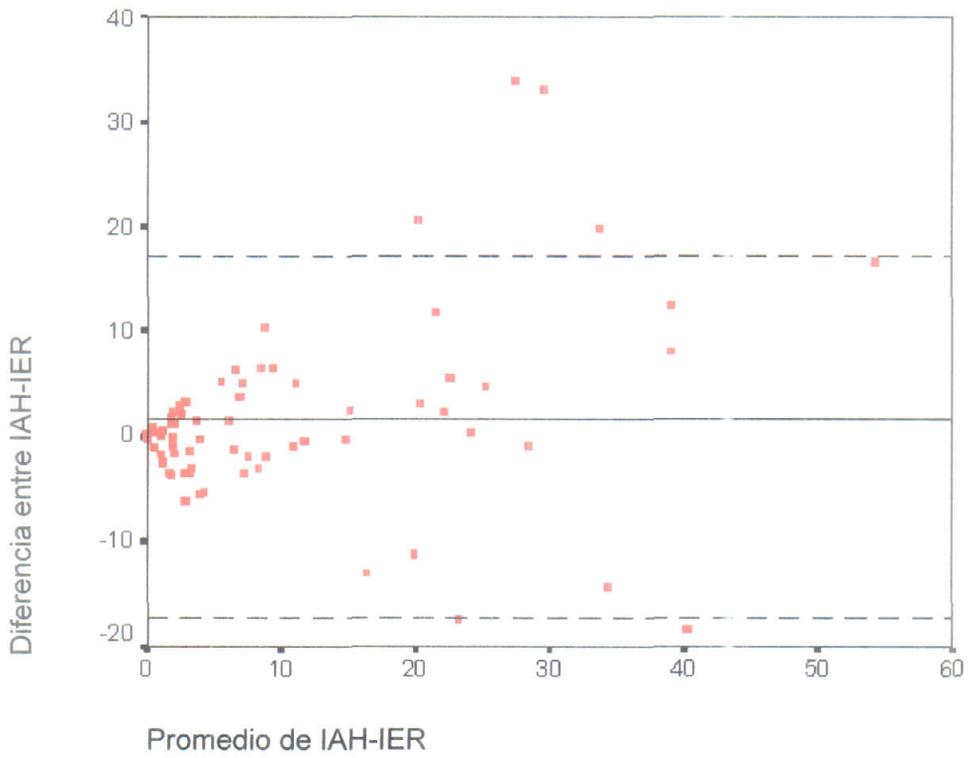


FIGURA 9. DIAGRAMA DE BLAND-ALTMAN PARA EL VALOR DEL IAH DE LA PSG COMPARADO CON EL IER DE LA PCR



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Resumen de los resultados.

En lo que respecta a las características clínicas de los pacientes estudiados, los pacientes con SAC-RCS tenían una edad media algo mayor y eran ligeramente más altos que los sujetos sin TRS, aunque las diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las características antropométricas ni en la sintomatología nocturna y/o diurna entre ambos grupos, ni tampoco en los factores predisponentes para TRS o en las características de la IC, datos ya observados en estudios previos. Así, según nuestros resultados podemos decir que las características clínicas aportan poco al diagnóstico de los TRS en pacientes con IC estable.

Desde el punto de vista del patrón polisomnográfico, los pacientes con SAHS presentaron un menor tiempo total de sueño y menor eficacia del mismo en comparación con los sujetos sin TRS, llegando a alcanzarse diferencias estadísticamente significativas en el caso de este último parámetro. Lo mismo ocurrió en relación a los distintos estadios de sueño, presentando los pacientes con SAHS un mayor porcentaje de estadio 1 y 2 que los sujetos sin TRS. Por otra parte, los pacientes con SAC-RCS tuvieron un mayor índice de desaturaciones en comparación con los otros dos grupos de estudio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Como era de esperar, los valores medios de eventos centrales y obstructivos fueron significativamente diferentes entre los grupos; asimismo, se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al analizar el IAH del tiempo total de registro y el IAH del tiempo total de sueño, siendo los pacientes con SAC-RCS los que presentaron los valores más altos en ambos parámetros, seguidos de los sujetos con SAHS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros de sueño del registro polisomnográfico.

En cuanto a la validación de la poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria tomando como referencia a la polisomnografía, la exactitud diagnóstica de la misma en nuestra población de estudio fue muy alta, como se demuestra por las áreas bajo las curvas ROC para los distintos puntos de corte de IAH seleccionados

(≥ 5 , ≥ 10 y ≥ 15 ; 0.896, 0.907 y 0.862, respectivamente). Para un punto de corte de IAH ≥ 10 la poligrafía cardiorrespiratoria alcanzó una sensibilidad del 79,3% y una especificidad del 97,8%. La concordancia entre los valores de IAH de la polisomnografía y el índice de eventos respiratorios de la poligrafía cardiorrespiratoria fue también elevada (del 87,5%) y tan sólo 5 pacientes se encontraban fuera del rango de concordancia. Además, en el 100% de los casos, la poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria fue capaz de identificar el patrón de TRS (central u obstructivo) que estuvo presente en la PSG.

Por tanto, los resultados del presente estudio demuestran que la poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria es un método diagnóstico altamente sensible y específico para el diagnóstico de los TRS asociados a la IC, tomando como referencia la polisomnografía nocturna convencional, siendo además capaz de discriminar entre apneas centrales y obstructivas.

Frecuencia de los TRS en IC

Varios estudios han proporcionado importante información sobre la prevalencia de los TRS en pacientes con IC. Ya en 1994, Lofaso y cols.¹⁸¹, en un estudio realizado sobre una muestra de 20 pacientes en espera de trasplante cardiaco con disfunción sistólica e IC severa (FEVI <25%) en situación estable, encontraron que el 45% de los sujetos estudiados presentaban TRS, predominantemente apneas centrales. Posteriormente, se publicaron dos estudios clásicos llevados a cabo para evaluar la frecuencia de TRS en pacientes con IC y disfunción sistólica, los de Jahaveri y cols.⁵⁹ y Sin y cols.⁶⁰.

Jahaveri y cols.⁵⁹, estudiaron una muestra de 81 pacientes diagnosticados de IC debida a disfunción sistólica en situación de estabilidad clínica y sin otras enfermedades asociadas. Encontraron que el 51% de los sujetos estudiados presentaban un TRS (definido por un IAH ≥ 15). El 40 % de los pacientes con IC tenían un SACS y en un 11% de los casos el diagnóstico fue de SAHS.

Sin y cols.⁶⁰, evaluaron de forma retrospectiva una serie clínica de 450 pacientes diagnosticados de IC y remitidos desde una consulta de cardiología por síntomas sugestivos de TRS. Para definir la presencia de TRS, se utilizaron 3 puntos de corte de IAH diferentes (≥ 10 , ≥ 15 y $\geq 20/h$) y la prevalencia global de TRS fue del 72%, 61% y 53%, respectivamente; utilizando los mismos puntos de corte, la prevalencia de SACS fue del 33, 29 y 25%, respectivamente; y la de SAHS del 38, 32 y 27%, respectivamente.

En nuestro estudio, la prevalencia global de TRS (definida por un IAH ≥ 10) fue menor que en las series de Jahaveri y cols.⁵⁹ y Sin y cols.⁶⁰ (38.7% frente a 51 y 61%, respectivamente, para un IAH ≥ 15 en los estudios de ambos autores). Lo mismo ocurrió con el porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados de SAHS (6,67% frente al 38% en la serie de Sin y cols.⁶⁰). En cuanto al porcentaje de sujetos de nuestra serie en los que se confirmó la presencia de un SAC-RCS (32%), éste fue similar al encontrado por Sin y cols.⁶⁰. En la muestra de Solin y cols.¹³², la incidencia de SAHS y SACS, en una población de 75 sujetos con IC fue del 11 y 32%, respectivamente; estos resultados se encuentran dentro del mismo rango que los hallados en nuestra población de estudio.

El hecho de que la frecuencia de TRS sea menor en nuestra serie que en los dos estudios clásicos^{59,60}, puede deberse a varias razones. En primer lugar, los pacientes fueron estudiados de forma prospectiva a partir de una consulta ambulatoria cardiológica y no seleccionados por la existencia de síntomas sugestivos de TRS. Además, la mayoría de los pacientes de nuestra serie se encontraban en clase funcional I-II de la NYHA y la edad media de nuestra serie fue menor que la de los pacientes incluidos en las series de Jahaveri y cols.⁵⁹ y Sin y cols.⁶⁰ (56.1 ± 11.7 vs 64 ± 10.5 y 60 ± 13.6 años, respectivamente). El estudio de Sin y cols.⁶⁰, pudo demostrar que el sexo masculino y la edad avanzada (≥ 60 años) eran factores de riesgo independientes para padecer un SACS. La edad avanzada puede jugar un papel como factor de riesgo para SACS por varios mecanismos. Comparados con los pacientes jóvenes con IC, los de edad más avanzada tienden a tener un ventrículo izquierdo con una menor distensibilidad con altas presiones de llenado, así como una elevada prevalencia de hipertensión pulmonar venosa¹⁸² lo que puede conllevar un riesgo más elevado para la hiperventilación nocturna y el SACS. El grupo de Jahaveri y cols.⁵⁹, encontró que los pacientes con IC y TRS tenían una FEVI significativamente más baja que los sujetos con IC sin TRS; la FEVI de su serie fue menor que la encontrada en nuestro estudio ($22 \pm 8\%$ vs $28.42 \pm 10.04\%$), hecho que también pudo influir en la alta prevalencia de TRS hallada en esta serie.

Importancia del diagnóstico de los TRS en IC.

La IC es vista hoy día como un amplio espectro de disfunción cardíaca que va desde la enfermedad cardiovascular asintomática hasta el fallo ventricular izquierdo. La disfunción sistólica ocurre en el 2% de la población general¹⁸³ y su prevalencia aumenta hasta el 3-13% en la población con edad superior a 65 años¹⁸⁴, constituyendo la causa más frecuente de hospitalización en este grupo de edad. El aumento de la esperanza de vida de la población y el avance en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, han contribuido a un incremento de su prevalencia en los últimos años, especialmente como consecuencia de una mayor supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio¹⁸⁵.

A pesar de los avances en el terreno del tratamiento farmacológico de la enfermedad¹⁸⁶, la IC continúa estando asociada a altos porcentajes de morbimortalidad¹⁸⁷ y su pronóstico sigue siendo sombrío. En un estudio ya clásico con enalapril, aunque la mortalidad se redujo al cabo de 3.5 años, comparada con placebo, continuó siendo del 35% en el grupo tratado con el IECA¹⁸⁸. Por otra parte, los resultados del Framingham Heart Study¹²², realizado sobre una muestra de 652 pacientes con IC debida a diferentes causas y durante un periodo de seguimiento de 3.9 años de media desde el debut de la enfermedad, concluyeron que, a pesar de los avances en el tratamiento de la hipertensión, la isquemia miocárdica y la enfermedad cardíaca valvular, no había mejorías apreciables en la supervivencia global que siguió siendo del 25% en los hombres y del 38% en las mujeres a los 5 años.

Los TRS son frecuentes en la IC y pueden influir negativamente en la evolución de la misma. Hasta la fecha, el SAHS se ha relacionado con hipertensión arterial, arritmias, cardiopatía isquémica, hipertensión pulmonar y cor pulmonale⁶⁶. En lo que respecta al SAC-RCS, los pacientes con IC que lo padecen tienen peor pronóstico que aquellos con IC aislada, con un tiempo libre de transplante y una supervivencia significativamente menores (100 frente al 66% después de un año, y 86 frente al 56% después de dos años, respectivamente)⁶³.

Los TRS pueden influir en el desarrollo y la progresión de la IC por varios mecanismos. Se ha demostrado que los pacientes con SAHS tienen un riesgo aumentado de desarrollar IC^{124,125}. Desde el punto de vista fisiopatológico, en el

SAHS, los esfuerzos inspiratorios ineficaces frente a una faringe ocluida causan reducciones abruptas en la presión intratorácica; esto incrementa la presión transmural del ventrículo izquierdo (VI) y aumenta la postcarga¹²⁵. Por otra parte, el retorno venoso que también está aumentado, resulta en una distensión del ventrículo derecho (VD) y una desviación del septo interventricular hacia la izquierda. Esto último impide el llenado del VI. Así, la disminución de la precarga y el aumento de la postcarga del VI actúan conjuntamente reduciendo el gasto cardiaco. Otro hallazgo cardinal en el SAHS es el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático con el consiguiente aumento de las resistencias vasculares periféricas y de la frecuencia cardiaca¹⁵¹.

El SAC-RCS comparte numerosos mecanismos fisiopatológicos con el SAHS. Aunque la respiración de Cheyne-Stokes probablemente surge como resultado de la IC, una vez presente es probable que tenga efectos adversos sobre la función cardiaca formando parte de un círculo vicioso^{130,131}.

Hay muchos datos que sugieren que el SAC-RCS puede empeorar el pronóstico de la IC¹⁸⁹. El primer estudio acerca del pronóstico del SAC-RCS en pacientes con IC fue realizado por Findley y cols¹⁹⁰ en el año 1985. Los autores evaluaron a 15 pacientes con IC estable, encontrando que el 40% de ellos presentaron un IAH>5. Durante los 6 meses de seguimiento todos los pacientes con apneas centrales fallecieron, en comparación con el 33% en el grupo de pacientes sin SACS.

Hanly y cols.⁶³, evaluaron prospectivamente a 16 pacientes varones con IC severa (clase funcional III o IV), de los cuales, 9 presentaban un SACS y 7 no, y los siguieron durante un periodo medio de 3.1-4.5 años. De los pacientes con SACS, 5 fallecieron (55%) y 2 se sometieron a trasplante cardiaco (total de efectos adversos: 78%); en el otro grupo, sólo 1 paciente se sometió a trasplante (total efectos adversos: 14%). El tiempo libre de trasplante fue significativamente menor en los pacientes con un SACS asociado (100% frente a 66% tras 1 año, 96% frente a 56% tras 2 años, respectivamente). El análisis de regresión mostró que el riesgo para muerte o trasplante cardiaco aumentó con la presencia de apneas centrales, el IAH, el índice de arousal y la cantidad de tiempo en estadio 1 y 2 de sueño.

Lanfranchi y cols.⁶⁵, estudiaron un grupo de 62 pacientes con IC estable (FEVI \leq 35%) con el propósito de evaluar el valor pronóstico de la presencia de respiración de Cheyne-Stokes en este grupo de pacientes. El análisis de regresión multivariante de los resultados reveló que un valor de IAH \geq 30 fue un factor independiente predictor de mal pronóstico en este grupo de sujetos con una

mortalidad a los 2 años significativamente superior que la del grupo con IAH \leq 30 (50% vs 26.2%).

Un estudio reciente realizado por Carmona y cols. en un grupo de 90 pacientes con IC, encontró que el 28% de los sujetos estudiados presentaban un SAC-RCS. Este grupo de pacientes presentó unos niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) significativamente más elevado que el grupo de pacientes sin SAC-RCS, sugiriendo que ambos factores podrían estar relacionados entre sí y ser ambos factores de mal pronóstico en los sujetos con IC¹³⁶.

Por otro lado hay datos que sugieren que el tratamiento de los TRS en la IC podrían mejorar el pronóstico de esta enfermedad¹⁹¹. Así, se ha propuesto que la aplicación de CPAP en pacientes con TRS e IC disminuye la postcarga por el aumento de la presión intratorácica y el descenso de la presión transmural del ventrículo izquierdo, reduce la estimulación de aferentes vagales al disminuir el edema intersticial pulmonar por el aumento de la FEVI, aumenta la fuerza de los músculos respiratorios al mejorar el flujo sanguíneo muscular por la mayor FEVI y reduce la actividad simpática⁶⁶.

En un estudio randomizado controlado realizado para valoración del tratamiento con CPAP en pacientes con IC estable y SACS y con tratamiento médico óptimo, se observó que los sujetos que recibieron tratamiento con CPAP presentaron a los 3 meses una reducción en la severidad de la apnea central así como mejorías significativas en la FEVI y la puntuación en el cuestionario de calidad de vida¹⁷¹.

En el año 2000 se publicó un ensayo clínico de obligada referencia en el que los autores aleatorizaron a 66 pacientes con IC según la presencia o no de apneas centrales, sometiéndolos o no a tratamiento con CPAP durante 3 meses (además del convencional), observando una mejoría significativa de la FEVI en los pacientes con apneas centrales y tratados con CPAP, junto con una reducción muy significativa en la mortalidad y la necesidad de trasplante a los 2 años⁶⁴.

En contraste con los estudios citados previamente, en una serie más amplia y reciente (CANPAP trial)¹³⁷, la supervivencia de los pacientes con IC y SAC-RCS tratados con CPAP fue similar a la de los pacientes del grupo control, que sólo recibieron medicación para la IC. En este estudio, aunque la reducción del IAH tras la CPAP fue del 50%, el IAH medio postCPAP seguía siendo de alrededor de 20, lo que puede explicar (al menos parcialmente) los resultados.

En cuanto al SAHS, un ensayo clínico randomizado¹²⁹ con 24 pacientes con IC y SAHS demostró que aquellos pacientes a los que se aplicó tratamiento con CPAP, experimentaron una reducción significativa en la frecuencia cardíaca diurna y en la tensión arterial sistólica así como un incremento del 9% en la FEVI con respecto al grupo control tras 1 mes de tratamiento.

Por todo ello, la asociación de los TRS con la IC adquiere especial relevancia por la elevada prevalencia de ambas entidades, por la imbricación de mecanismos fisiopatológicos y por la posibilidad de aplicar medidas terapéuticas comunes. Sin embargo, en la sistemática para el diagnóstico y el manejo de la IC no suelen incluirse los procedimientos encaminados a detectar la presencia de un TRS.

El American College of Cardiology junto con la American Heart Association¹⁹² publicaron en el año 2001 una guía actualizada para la evaluación y manejo de la IC crónica en el adulto. Al igual que en la guía de la European Society of Cardiology¹⁹³, la evaluación inicial del paciente incluye, además de una historia clínica y examen físico completo, la realización de un electrocardiograma, una radiografía convencional de tórax y analítica. La realización de una ecocardiografía bidimensional con estudio doppler es asimismo una herramienta fundamental en el diagnóstico de la IC. También pueden ser útiles en algunos casos la ventriculografía isotópica o la resonancia magnética. Técnicas como la coronariografía o la biopsia endomiocárdica quedan reservadas para el estudio de enfermedades coronarias o la indicación de tratamiento específico en los casos de sospecha de miocardiopatía. Durante la visita inicial y las siguientes hay también que valorar la capacidad funcional del paciente, bien mediante la escala de la NYHA o pruebas de esfuerzo como el test de 6 minutos.

En referencia al tratamiento, deben ser corregidas aquellas condiciones que se asocien con un incremento del riesgo de IC como el tratamiento de la hipertensión arterial, la diabetes, la hiperlipemia, el uso de drogas cardiotóxicas y la mejora de hábitos tanto dietéticos como de estilo de vida. El tratamiento habitual incluye fármacos como los IECAs, betabloqueantes, diuréticos, antiagregantes, digitálicos, nitritos y antagonistas de los receptores de angiotensina. Como medidas bajo investigación se contempla el uso de inhibidores de la vasopeptidasa, antagonistas de citoquinas y antagonistas de endotelinas.

El tratamiento con oxigenoterapia se indica únicamente en el grupo de pacientes con cor pulmonale, en los que se ha demostrado que reduce la mortalidad a largo plazo.

En esta y otras normativas no se contempla actualmente la evaluación de los TRS en el diagnóstico inicial del paciente con IC, apareciendo solamente como intervención en el ámbito de la investigación o en el marco del tratamiento de los mismos en el momento de su aparición.

Por todo lo expuesto anteriormente, uno de los objetivos de nuestro estudio fue caracterizar clínica y polisomnográficamente a los sujetos con IC y TRS asociado para poder valorar la utilidad de un modelo clínico que aportase una primera aproximación al diagnóstico de estos pacientes.

En relación a la intensidad de la IC, los sujetos de nuestra serie (75 pacientes) se encontraban en su mayoría (85.7% del total) en clase I-II de la NYHA con una FEVI media de $29.3 \pm 9.5\%$, sin que hubiera diferencias entre los sujetos sin TRS y aquellos con SAC-RCS ($28.41 \pm 9.27\%$ vs $28.42 \pm 10.04\%$), al igual que en los estudios de Sin y cols.⁶⁰, (62% de los pacientes en clase II) y Jahaveri y cols.⁵⁹ (70.5% de los sujetos en clase I-II). La FEVI media de los sujetos con SAC-RCS en las series de estos autores fue menor que en la nuestra ($23.2 \pm 15.1\%$ en el estudio de Sin y cols y $22 \pm 8\%$ en el de Jahaveri y cols) aunque tampoco encontraron diferencias entre grupos, al igual que en nuestro estudio. La etiología de la IC más frecuente en nuestros pacientes con SAC-RCS fue la cardiopatía isquémica, con una diferencia al borde de la significación con respecto a los pacientes con IC aislada ($p=0.063$). Este hallazgo es concordante con estudios previos⁶⁰, en los que se puso de manifiesto que el sexo masculino y la cardiopatía isquémica eran factores de riesgo para presentar un SAC-RCS.

Desde el punto de vista de las características antropométricas, nuestra serie estaba formada por un 86.7% de hombres y un 13.3% de mujeres, de forma similar que la serie de Sin y cols.⁶⁰. La edad media de nuestro grupo de estudio fue de 56.1 ± 11.7 años y los pacientes con SAC-RCS presentaron una edad media algo superior a los sujetos sin TRS, llegando esta diferencia a rozar la significación estadística ($p=0.051$). Algo similar sucedió con la talla, siendo más altos los pacientes con SAC-RCS que los que no presentaban TRS (171 ± 7 vs 166 ± 8 cm; $p=0.056$) aunque el IMC fue normal en ambos casos, sin diferencias entre los grupos. La mayoría de estudios previos no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin TRS y aquellos con SAC-RCS en lo que se refiere a las características antropométricas de la población de estudio, con la excepción de la serie de Sin y cols.⁶⁰, en la que la edad fue un

factor de riesgo independiente para la presencia de SAC-RCS en pacientes con IC, de manera que este grupo de pacientes presentó una edad media significativamente mayor que los otros dos grupos (sin TRS y SAHS).

La anamnesis que se lleva a cabo a los pacientes en los que se sospecha un TRS debe incluir datos sobre los hábitos tóxicos, fundamentalmente el consumo de alcohol, ya que es uno de los factores de riesgo exógenos mejor identificado para el desarrollo de TRS. En nuestra serie, los pacientes con SAC-RCS presentaron un mayor consumo de alcohol que los sujetos sin TRS (25% vs 8.7%) aunque las diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística.

En relación a la sintomatología nocturna, en la literatura hay pocos datos acerca de si hay diferencias entre los sujetos con IC sin TRS y aquellos con IC y SAC-RCS. En la serie de Jahaveri y cols.⁵⁹, el grupo de pacientes con IC aislada presentó con mayor frecuencia ronquido habitual que los pacientes con IC y TRS (50% vs 44%), mientras que en este último grupo se recogió un mayor porcentaje de apneas observadas en comparación con los sujetos con IC sin TRS (22% vs 15%); en ningún caso se llegaron a alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Nuestro estudio coincide con el de estos autores al encontrar un mayor porcentaje de ronquido habitual entre los sujetos con IC sin TRS (60.9% vs 54.2%; $p = \text{N.S.}$), siendo por el contrario más frecuente la presencia de apneas observadas entre los pacientes con TRS y SAC-RCS (68.4% vs 55.3%; $p = \text{N.S.}$). Los restantes síntomas nocturnos asociados a los TRS, con excepción del movimiento de miembros, fueron también más frecuentes en el grupo con SAC-RCS, pero no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de ellos.

El síntoma diurno más importante asociado con los TRS es la somnolencia diurna excesiva (SDE), que suele ser una de las principales causas de la disminución de calidad de vida de estos pacientes. Aunque es muy prevalente en la población general, como ya expusieron los trabajos de Young y cols.³² y Durán y cols.³⁴, en los pacientes con TRS suele ser el síntoma que determina la gravedad clínica de la enfermedad. En nuestra serie los pacientes con SAC-RCS refirieron SDE en un 41.7% de los casos frente a un 28.3% en el grupo sin TRS ($p = \text{N.S.}$). En la serie de Jahaveri y cols.⁵⁹ la presentación de este síntoma fue similar entre pacientes con TRS y aquellos sin TRS (24% vs 15%). Tampoco encontramos diferencias al medir la SDE mediante la escala de Epworth, aunque los pacientes con SAC-RCS presentaron un valor más elevado (7.13 ± 5.3 vs 5.76 ± 2.9) que los

sujetos sin TRS. Lo mismo sucedió con el resto de la sintomatología diurna relacionada con los TRS.

En cuanto a la sintomatología propia de la IC, los pacientes con SAC-RCS aquejaron disnea paroxística nocturna en un 41.7 % de los casos frente a un 28.3% en el grupo de pacientes sin TRS ($p = \text{N.S.}$).

Respecto a la comorbilidad cardiovascular, recientemente los resultados del Wisconsin Sleep Cohort Study⁵³ y del Sleep Heart Health Study⁵⁴ han permitido confirmar que entre el SAHS y la HTA se establece una relación causal, independientemente de todos los factores de confusión conocidos y que, incluso en sus formas más leves, la existencia de un SAHS es predictiva de la presencia de HTA años más tarde. En nuestra serie, el porcentaje de pacientes con HTA fue similar en ambos grupos pero los pacientes con SAC-RCS presentaron una mayor TAD que los sujetos sin TRS (75 ± 12 vs 68 ± 12 mmHg; $p = 0.032$). La diferencia en el valor de la TAS entre ambos grupos (123 ± 14 mmHg vs 114 ± 19 mmHg) rozó la significación estadística ($p = 0.06$). Jahaveri y cols.⁵⁹ no encontraron diferencias entre los grupos al analizar estos parámetros. Una posible explicación a nuestros resultados puede encontrarse en el hecho de que la AC desencadena oscilaciones químicas, neurales y hemodinámicas similares a las observadas en las AO. La atención se ha enfocado principalmente en los efectos adrenérgicos de la AC que además parecen constituir el principal mecanismo causante del deterioro hemodinámico de la IC^{153,154}. Comparados con los pacientes con IC con igual fracción de eyección pero sin enfermedades respiratorias relacionadas con el sueño, aquellos con AC tienen mayores concentraciones urinarias y circulantes de norepinefrina tanto durante el sueño como en vigilia. Se ha visto que la magnitud de estos incrementos es proporcional a la frecuencia de arousals durante el sueño y el grado de hipoxia relacionado con la apnea. Aunque no estudiamos explícitamente posibles factores de confusión que pudieran influir en nuestros resultados, los valores referidos al colesterol, diabetes, consumo de alcohol y tabaco, IMC, edad y distribución por sexos fueron similares en ambos grupos de estudio (No TRS y SAC-RCS).

En resumen, y considerados globalmente, los resultados obtenidos en nuestra serie y descritos con anterioridad parecen apoyar la hipótesis de que no hay ningún modelo clínico válido que nos pueda orientar en el diagnóstico pretest de los TRS en los pacientes con IC. Aunque hay diferencias porcentuales entre varios síntomas, signos y parámetros antropométricos entre los pacientes con TRS y los que tienen IC aislada, en la mayoría de los casos no son significativas.

Polisomnografía convencional (PSG) en TRS-IC

La PSG convencional nocturna¹⁵ sigue siendo el procedimiento de referencia para el diagnóstico de los TRS (SAHS y SAC-RCS), tanto en la población general como en los pacientes con IC. En lo que respecta al SAC-RCS es capaz de diferenciar los eventos centrales de los obstructivos y además permite la correcta identificación de la RCS. Se han descrito varios índices de severidad de la enfermedad, tales como el porcentaje del periodo de respiración periódica con respecto al tiempo total de sueño, el IAH, el índice de arousal y los parámetros de la saturación de oxígeno en la sangre arterial¹⁵⁹.

No obstante, la PSG nocturna es un procedimiento caro, que necesita personal especializado y con disponibilidad limitada, de manera que las unidades de patología del sueño de todo el mundo se encuentran sobrecargadas y con listas de espera en muchos casos inaceptables. Si se extendiera la investigación sistemática de los TRS en la IC la situación de dichas unidades se haría insostenible, con los recursos actuales. Es por ello por lo que se hace necesaria la investigación acerca de técnicas más baratas y asequibles que la PSG.

Desde el punto de vista polisomnográfico, los pacientes con TRS (SAC-RCS y SAHS) de nuestro estudio, presentaron un menor tiempo total de registro y de sueño que los sujetos sin TRS, así como una menor eficacia, parámetro éste que alcanzó significación estadística en los pacientes con SAHS en comparación con los sujetos sin TRS. En el estudio de Jahaveri y cols⁵⁹, los pacientes con TRS también presentaron un menor tiempo total de sueño y una menor eficacia que los sujetos sin TRS, alcanzando las diferencias la significación estadística; sin embargo, al realizar la comparación de estos parámetros entre los pacientes con apneas obstructivas y aquellos con apneas centrales los resultados no difirieron significativamente. Sin y cols⁶⁰ tampoco encontraron diferencias al analizar estos parámetros entre sus sujetos de estudio.

Jahaveri y cols.⁵⁹ y Sin y cols.⁶⁰ también objetivaron que los pacientes con TRS presentaban mayor porcentaje de estadios 1 y 2 de sueño y menos tiempo de estadios 3 y 4 y de sueño REM que los sujetos sin TRS, con diferencias estadísticamente significativas en varios de estos parámetros. En nuestra serie, los pacientes con TRS (SAC-RCS y SAHS) presentaron también mayor porcentaje de estadios 1 y 2 de sueño, alcanzando en el caso de los sujetos con SAHS una

diferencia estadísticamente significativa con respecto a aquellos sin TRS ($p=0.015$). No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el resto de estadios de sueño entre los grupos aunque, al igual que en el caso de los estudios anteriormente mencionados^{59, 60}, el porcentaje de tiempo de los estadios 3 y 4 y del sueño REM fue menor en los pacientes con TRS.

En cuanto a los parámetros oximétricos de la PSG, los pacientes con SAHS de nuestra serie presentaron los valores más bajos de saturación mínima de oxígeno arterial seguidos de los pacientes con SAC-RCS y, por último, de los sujetos sin TRS, aunque las diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística. Los pacientes con SAC-RCS fueron, por otra parte, los que tuvieron un mayor índice de desaturación, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con los sujetos sin TRS, al igual que en el trabajo de Jahaveri y cols⁵⁹.

Los estudios acerca de los TRS en la IC, con escasas excepciones, se han realizado utilizando como método diagnóstico la PSG^{63,64}.

El único estudio en que se compara una técnica diagnóstica simplificada (la oximetría) con la PSG convencional es el de Staniforth¹⁶⁰. El equipo había sido utilizado previamente en un estudio amplio poblacional como técnica de screening para el SAHS. Se estudiaron 104 pacientes con IC estable y tratamiento farmacológico estándar y 21 sujetos como grupo control. Del grupo de pacientes con IC, en 41 se realizó además una PSG nocturna convencional en el laboratorio de sueño con el propósito de determinar el origen de cada uno de los episodios de desaturación nocturna, y validar el uso de la oximetría como técnica de screening para el diagnóstico de la RCS en pacientes con IC. Un total de 23 pacientes (22%) presentaron más de 15 desaturaciones/h con un patrón respiratorio anormal sugestivo de RCS, todos ellos con IC. El estudio concluía que la oximetría es una buena técnica diagnóstica de screening para el diagnóstico de la RCS en los pacientes con IC y sin enfermedad pulmonar coexistente, con una especificidad del 81% y una sensibilidad del 87%. Como limitaciones del estudio hay que señalar que el patrón de desaturación no permitió diferenciar entre los eventos obstructivos y centrales y que la validación de la PSG vs PCR fue realizada en el ámbito hospitalario.

La poligrafía respiratoria (PR) es un procedimiento simplificado¹⁵ que hasta la fecha no ha sido validado con la PSG convencional en el diagnóstico de los TRS en pacientes con IC. En estos pacientes, el único estudio que ha utilizado la PR en el diagnóstico de los TRS es el de Lanfranchi y cols. que, mediante esta técnica,

evaluaron el impacto de la RCS sobre la supervivencia en una muestra de 62 pacientes, aunque no se realizó una validación con la PSG⁶⁵.

En la actualidad, por lo tanto, los sistemas simplificados no están reconocidos como procedimientos válidos para el diagnóstico de los TRS en la IC¹¹⁶.

Utilidad de la PCR domiciliaria en el Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el Sueño (SAHS)

En el diagnóstico del SAHS en la población general, la PR sí se ha estudiado ampliamente, aunque el método de referencia sigue siendo la PSG. No obstante, esta técnica supone mayor gasto de tiempo y dinero que los métodos simplificados. Es por ello que en los últimos años se están realizando estudios de investigación dirigidos a buscar métodos diagnósticos más sencillos, alternativos a la PSG convencional, como la poligrafía respiratoria.

Recientemente¹¹⁷, la AASM junto con la ATS y el ACCP, han publicado un documento de revisión basado en la evidencia científica acerca del uso de los sistemas de registro portátiles en el diagnóstico del SAHS.

En relación al uso de la poligrafía cardiorrespiratoria las recomendaciones realizadas en el artículo apuntan lo siguiente: su uso en laboratorio de forma supervisada es aceptable tanto para incluir como excluir un diagnóstico de SAHS, con algunas limitaciones como que los resultados deben ser analizados de forma manual o bien con una combinación automática-manual y que los dispositivos deberían ser utilizados sólo en una población similar a la que está siendo estudiada y clínicamente con probabilidad de presentar un trastorno respiratorio durante el sueño. Los datos deberían ser interpretados por personal familiarizado con estos dispositivos y con entrenamiento específico. Además, los pacientes sintomáticos con una PR vigilada no diagnóstica o negativa deberían someterse a una evaluación definitiva mediante PSG para establecer la causa de su sintomatología. Su uso no se recomienda en pacientes con enfermedades concomitantes. El empleo de dispositivos de PR de forma no supervisada (en el domicilio del paciente) no se recomienda para la exclusión de SAHS, dado que los estudios existentes son de limitada calidad incluyendo diferentes puntos de corte de IAH y presentando un alto número de pacientes con estudios no diagnósticos. No obstante, en la guía de práctica clínica del consenso se reconoce que se está generalizando el uso de dispositivos tipo 3 para realizar estudios diagnósticos no

vigilados, sobre todo en lugares donde no se dispone de PSG, y se alienta a que se realicen más estudios de validación¹¹⁶.

Entre los estudios realizados en nuestro medio, Parra y cols.¹⁹⁴ compararon la PR realizada de forma domiciliaria con la PSG convencional en el laboratorio de sueño en un grupo de 89 pacientes con sospecha de SAHS. Para un punto de corte de IAH>10, 75 pacientes (84%) fueron diagnosticados de SAHS mediante PSG y 73 pacientes (82%) mediante PR, con una sensibilidad (S) y especificidad (E) de la poligrafía ambulatoria del 73% y 80%, respectivamente, en comparación con la PSG.

Ballester y cols.¹⁹⁵ estudiaron a 116 sujetos de la población general a los que realizaron de forma simultánea una PSG convencional y una PR en el laboratorio de sueño, considerando diagnóstico de SAHS un IAH>10. Para este punto de corte, la S de la PR fue del 100% y la E del 68%, aumentando hasta el 100% y el 97% respectivamente, para un IAH>30. Concluyeron que la estrecha concordancia entre el IAH de la PSG y de la PR hace a esta última un método adecuado para detectar la presencia de apneas e hipopneas. Además, sus elevadas S y E para los dos puntos de corte indican que es una técnica útil para estudios epidemiológicos.

García Díaz y cols.¹⁹⁶ estudiaron de forma consecutiva 101 pacientes con sospecha de SAHS para evaluar la eficacia de la PR en el diagnóstico de la enfermedad; para ello, realizaron una PSG nocturna convencional y una PR a todos los pacientes; se consideró diagnóstico de SAHS un IAH o RDI ≥ 10 . La PR aportó una sensibilidad (según el RDI) del 93.3%, una especificidad y VPP del 100% y un VPN del 91.1%; en los 4 casos en los que la PR resultó falsamente negativa el IAH fue inferior a 15.

El estudio de Golpe y cols.¹⁹⁷ determinó la utilidad clínica de un equipo de poligrafía respiratoria (PR) de forma domiciliaria en comparación con la PSG convencional en un grupo de 55 pacientes con sospecha de SAHS (un subgrupo de 28 pacientes con supervisión de un técnico y otro subgrupo de 27 sin técnico). Del total de estudios, en 11 (20%) no se obtuvieron datos interpretables por fallo técnico del registro. En cuanto a la concordancia diagnóstica, ambos estudios (PSG y PR) coincidieron en el diagnóstico en el 75% de los estudios domiciliares (33 casos). Siete estudios (16%) no aportaron datos concluyentes; si se excluían estos registros, el grado de concordancia fue del 89% (33 de 37 estudios).

Un grupo español de Vitoria¹⁹⁸ evaluó la sensibilidad y especificidad de un dispositivo cardiorrespiratorio en el laboratorio de sueño de forma no supervisada en comparación con la PSG convencional realizada de forma simultánea así como

la exactitud diagnóstica de la PR para distintos puntos de corte. Se incluyeron un total de 86 pacientes con sospecha clínica de SAHS; 7 estudios no fueron válidos. El 81% de los pacientes presentaron un IAH ≥ 10 . Los resultados de la PR mostraron una tendencia a la sobreestimación en los casos de SAHS leve (IAH < 10) y una infraestimación en los casos de SAHS severo (IAH ≥ 10). Los mejores resultados del área bajo la curva ROC fueron obtenidos para un punto de corte de IAH ≥ 5 . Para este punto de corte, la sensibilidad y especificidad del dispositivo cardiorrespiratorio fueron del 97.1% y 90.9%, respectivamente.

Como no hay estudios previos acerca de la utilidad de la PR en el diagnóstico de los TRS (SAHS y SAC-RCS) en pacientes con IC, los trabajos recién mencionados en pacientes con sospecha de SAHS de la población general constituyen la única referencia posible. En nuestro estudio se eligieron 3 puntos de corte diferentes (≥ 5 , ≥ 10 y ≥ 15) de forma arbitraria dado que hasta la fecha, la definición de TRS en este grupo de población es desconocida. Para cada uno de los puntos de corte referidos, el dispositivo domiciliario confirmó el diagnóstico en el 44%, 30.6% y 17.3% de los casos, respectivamente. Los mejores resultados del área bajo la curva ROC se obtuvieron para un punto de corte de IAH ≥ 10 . Para este punto de corte, la S y la E del dispositivo domiciliario fueron del 79.3% y 97.8%, respectivamente. La exactitud diagnóstica de la poligrafía domiciliaria comparada con la PSG en pacientes con IC se situó entre el 78.9 y el 84% con elevadas sensibilidades (entre 68.4-94.6%) y especificidades (88.6-97.8%) para todos los puntos de corte. Estos resultados son similares o incluso superiores a los obtenidos en los mencionados estudios para el diagnóstico del SAHS^{194,195,196,197,198} y en ello probablemente influya que la lectura de los registros se llevó a cabo de forma manual, por personal cualificado y entrenado en el manejo de los TRS, como se recomienda en las normativas antes citadas.

Explicación de las discrepancias PCR-PSG

Las discrepancias entre la PSG y la poligrafía cardiorrespiratoria en el diagnóstico de los TRS pueden ser debidas a diferentes factores. Una de las limitaciones diagnósticas de la poligrafía es que no permite la determinación exacta del tiempo total de sueño, por lo que es necesario utilizar el tiempo total de registro como denominador en el cálculo del índice de eventos respiratorios. Como consecuencia, el IAH puede estar infraestimado¹⁹⁹ con el consiguiente aumento de

falsos negativos especialmente en los casos leves de TRS. Este hecho explica, probablemente, que la especificidad de la poligrafía en nuestra serie de pacientes sea más alta que la sensibilidad. Se ha sugerido en algún estudio que la adición de la actimetría de muñeca a la poligrafía respiratoria puede ayudar en el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS²⁰⁰.

Baltzan y cols.²⁰¹ compararon la exactitud diagnóstica de la PSG nocturna convencional en el laboratorio de sueño con un método diagnóstico simplificado domiciliario que combinaba oximetría y flujo oronasal registrado mediante termistor en un grupo de 97 pacientes con sospecha de SAHS. La sensibilidad y especificidad del análisis automático del dispositivo domiciliario fueron del 55 y 88%, respectivamente, para un punto de corte del índice de eventos respiratorios (IER) ≥ 10 . El IER del dispositivo domiciliario infraestimó de forma importante el IAH de la PSG a pesar de la utilización de distintos criterios de flujo y de saturación para el diagnóstico. La exactitud diagnóstica del dispositivo domiciliario mejoró con el análisis manual del registro. Los resultados de este estudio no son extrapolables a pacientes con SAC-RCS, ya que ningún paciente presentó eventos centrales.

Otro de los factores que pueden influir en las discrepancias PSG-PR es la posible existencia de una variabilidad temporal en la intensidad de los TRS cuando los estudios de sueño son realizados en noches diferentes. La variabilidad noche-noche en los parámetros respiratorios se ha relacionado con factores como la posición corporal y las diferencias en los porcentajes de los estadios del sueño, particularmente la fase REM de una noche a otra. Por su parte, estas diferencias en los estadios del sueño se han relacionado en gran parte con el “efecto primera noche”. La primera noche en el laboratorio se caracteriza, comparada con las noches siguientes, por un mayor porcentaje de tiempo despierto, una mayor latencia del sueño, más tiempo de sueño superficial y menos de sueño REM y, globalmente más fragmentación del sueño. No obstante, se ha visto que el efecto primera noche es mínimo cuando los estudios se realizan en el domicilio.

En nuestro estudio, en todo caso, se trató de minimizar el efecto primera noche mediante la aleatorización del orden de los estudios. En el SAHS, las diferencias entre dos PSG realizadas en noches distintas con un periodo corto de tiempo entre ambas son pequeñas, aunque puede haber algunas discrepancias en los casos leves. En 6 de 11 pacientes con sospecha clínica de SAHS estudiados por Meyer y cols.²⁰², dos estudios polisomnográficos realizados con un intervalo de tiempo de 7.0 ± 2.3 semanas, mostraron un aumento significativo en el IAH, de 3.1 ± 1.0 a 19.8 ± 4.7 . Los autores no encontraron causas claras para explicar las diferencias,

aunque no parecieron estar relacionadas con la arquitectura del sueño, el porcentaje de sueño REM o el intervalo de tiempo entre las dos polisomnografías. En la IC estable los cambios a lo largo del tiempo en la intensidad de los TRS no han sido investigados, aunque podría presumirse que pueden ser de mayor magnitud que en los pacientes sin IC, debido a que los perfiles hemodinámicas, sintomáticos y de tratamiento de la IC no son estáticos. De cualquier forma, los resultados de nuestro estudio no parecen apoyar esta hipótesis dado que la concordancia entre ambos estudios de sueño (PSG y PCR) fue alta y similar a la obtenida en otros estudios realizados en sujetos con SAHS. Ello puede deberse en parte a que los pacientes que presentaron una descompensación durante el estudio fueron excluidos, por lo que todos los sujetos que se sometieron a ambos estudios de sueño se encontraban en situación estable de su enfermedad cardíaca.

Por otra parte, diferencias en la posición corporal durante el registro pueden ejercer una influencia en las discrepancias entre la PSG y la poligrafía, aunque generalmente en casos leves de SAHS. El SAC-RCS normalmente se objetiva durante el sueño no-REM, y no se ve influido por la posición. Respecto al lugar de estudio (laboratorio de sueño vs domicilio), algunos autores han postulado que los pacientes pueden dormir más en un ambiente familiar, evitando así el efecto “primera noche” y de esta forma, experimentar también más eventos respiratorios²⁰³. Este hecho podría ser igualmente importante en pacientes con insuficiencia cardíaca, los cuales podrían dormir peor en el hospital.

Ventajas e inconvenientes de la PCR domiciliaria

Young y cols.³², en un estudio ya clásico realizado en población general de ambos sexos con edades comprendidas entre 30 y 60 años, encontraron que el 24% de los varones y el 9% de las mujeres tuvieron un IAH ≥ 5 . Los autores definieron como criterios mínimos de SAHS un IAH ≥ 5 acompañado de somnolencia excesiva durante el día y encontraron que el 4% de los varones y el 2% de las mujeres cumplían estos criterios. Nos encontramos por tanto, ante una enfermedad con una elevada prevalencia como ya hemos comentado en anteriores ocasiones.

El diagnóstico de referencia estándar para los TRS continúa siendo la PSG convencional, realizada en el laboratorio de sueño y de forma supervisada por un técnico entrenado lo que resulta excesivamente caro e implica un gran consumo de tiempo y de trabajo. Así, el tiempo de acceso a la PSG es un problema para la mayoría de los pacientes, muchos de los cuales continúan sin diagnosticar. En el Wisconsin Sleep Cohort Study⁵³, se estimó que el 93% de las mujeres y el 82% de los hombres con SAHS moderado-severo no habían sido aún diagnosticados, por lo que sería importante encontrar alternativas a la PSG para el diagnóstico de pacientes con sospecha de SAHS. La forma más frecuente y considerada estándar hasta la fecha para la validación de los sistemas de registro portátiles ha sido compararlos con la PSG nocturna convencional. Una limitación a este método es que se asume que la PSG convencional realizada en el laboratorio de sueño es el método óptimo para el diagnóstico de SAHS. Sin embargo, esto podría no ser completamente cierto por varias razones: desde una perspectiva técnica, los pacientes no duermen tan bien en el laboratorio como en su domicilio, y probablemente pasen un mayor tiempo de media en posición de decúbito supino; desde una perspectiva pragmática, el IAH se correlaciona de forma pobre con factores importantes como la calidad de vida y la somnolencia diurna excesiva, además de no predecir muy bien aquellos pacientes que finalmente harán uso de la terapia y por tanto se podrán beneficiar de ella.

Las ventajas de los estudios domiciliarios vienen dadas por distintos motivos. Generalmente, los pacientes duermen mejor en un ambiente que les es familiar como es su casa y en el cual se minimiza el efecto de "primera noche"²⁰⁴; además, ellos mismos suelen preferir ser estudiados en el domicilio propio ya que así pueden regular mejor su horario habitual de sueño y disponer normalmente de sus comodidades.

Hay que tener en cuenta también que el número de laboratorios de sueño así como el de estudios diagnósticos realizados han crecido exponencialmente en los últimos años y, si los actuales datos epidemiológicos que sitúan la prevalencia de la enfermedad en un 2-6% de la población general son correctos, es prácticamente inviable que todos los individuos puedan ser estudiados mediante PSG en un laboratorio de sueño. Los pacientes podrían ser diagnosticados más rápidamente si no tienen que esperar para la realización de una PSG nocturna convencional. Además, el coste del estudio hospitalario de los TRS representa un significativo porcentaje del coste total del diagnóstico de la enfermedad. Golpe y cols.¹⁹⁷ evaluaron la probabilidad del ahorro económico de la PSG convencional vs la

poligrafía con y sin la intervención de un técnico en sueño, y observaron que el coste por estudio domiciliario con la supervisión de un técnico fue más barato que la PSG (93.08 euros vs 143.68 euros).

Por otra parte, las técnicas no vigiladas tienen el inconveniente de la posibilidad de pérdida de datos debido a la ausencia de un técnico durante el registro, por lo que algunos estudios deben ser repetidos, con el consiguiente incremento en el coste. A este respecto, los datos son escasos y altamente dependientes de la experiencia del personal cualificado y de la complejidad del estudio realizado. Si se examina el mayor grado de complejidad, como es la PSG domiciliaria, los datos son variables; Portier y cols.²⁰⁵ encontraron en 103 pacientes que el 20% de los estudios domiciliarios aportaron registros inadecuados en comparación al 5% de los registros realizados en el laboratorio de sueño. Por el contrario, Fry y cols.²⁰⁶ no perdieron ninguna de sus 77 PSG domiciliarias por causas técnicas. En nuestra serie el porcentaje de estudios no válidos fue de 9%, porcentaje similar o algo más bajo que en otros estudios de SAHS, en los cuales fue del 10-20%¹⁹⁷. Además, en nuestra serie, si se excluían los estudios que no fueron válidos por desconexión de algunas de las bandas (torácica o abdominal), la tasa de fallos pasaba a ser del 4%. Es probable que en estos resultados influya el hecho de que un técnico entrenado realizó el montaje en el domicilio del paciente, mientras que en otros estudios éste era instruido en el hospital, y posteriormente él mismo se colocaba los sensores en su domicilio. Otro de los problemas estriba en la utilización de sensores inadecuados para el diagnóstico, así algunos oxímetros son más exactos y producen menos artefactos que otros; lo mismo ocurre con los sensores del flujo aéreo o los métodos empleados para estimar el esfuerzo respiratorio. Inevitablemente, los equipos con un número reducido de canales de estudio proporcionan menos información que la PSG convencional y esto, puede originar una situación crítica cuando alguno de los sensores falla. También, la lectura automática de los registros se presta a estimaciones erróneas, recomendándose la lectura manual¹⁰⁵.

De cualquier forma, en la población de pacientes con IC, son necesarios más estudios para poder determinar el potencial ahorro de los estudios domiciliarios para el diagnóstico de los TRS.

Limitaciones de nuestro estudio

Ya hemos comentado que la clasificación de los eventos respiratorios en obstructivos o centrales es importante en el contexto de la insuficiencia cardíaca, dado que la significación clínica de estos patrones puede ser diferente. En este sentido, y desde un punto de vista metodológico, la forma más precisa de cuantificar el esfuerzo respiratorio es la medición de la presión esofágica mediante un catéter esofágico, pero ésta es una técnica invasiva y difícil de llevar a cabo en la práctica clínica. Así, en nuestro estudio se utilizaron bandas de movimientos toracoabdominales para la medida del esfuerzo respiratorio tanto en la polisomnografía como en la poligrafía. Este es un método de estimación cualitativa, a pesar de lo cual obtuvimos una concordancia del 100% en la clasificación de los eventos en centrales u obstructivos entre la polisomnografía y la poligrafía.

Por otra parte, para la detección del flujo aéreo se utilizaron termistores. Esta técnica está basada en el registro de los cambios de temperatura entre el aire inspirado y el aire espirado. Son dispositivos sensibles²⁰⁷ para el reconocimiento de las apneas pero no en la detección de las hipopneas, de la limitación al flujo aéreo y de los ronquidos. El procedimiento estándar para la medida del flujo es la neumotacografía, que puede ser incómoda para el paciente que pretende dormir. Otro método para la valoración del flujo aéreo es la utilización de cánulas nasales conectadas a un transductor de presión, que son más sensibles que el termistor en el reconocimiento de las hipopneas, aunque por otra parte pueden dar resultados falsos positivos fundamentalmente en los casos de respiración bucal.

En nuestro estudio se utilizó el termistor para la detección del flujo aéreo ya que otros métodos más precisos, como las cánulas nasales, no han sido utilizados en los estudios no supervisados realizados hasta la fecha²⁰⁸.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio puede estar en relación con las discrepancias existentes acerca de la definición de hipopnea en los TRS que se presentan en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los criterios para definir la hipopnea son dispares, tanto en la magnitud requerida de la disminución del flujo como en la necesidad o no de corroborar el evento con una desaturación y/o un arousal. En nuestro estudio la hipopnea se definió como una reducción del flujo oronasal igual o superior al 50% respecto del basal, de al menos 10 segundos de

duración y acompañada de una caída en la saturación de oxígeno igual o superior al 4%.

Por último los resultados de nuestro estudio pueden verse afectados por el relativamente escaso número de pacientes que finalmente presentaron TRS de tipo obstructivo (SAHS).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- En nuestra serie de pacientes con insuficiencia cardiaca estable (ICE) el trastorno respiratorio durante el sueño (TRS) encontrado con mayor frecuencia ha sido el síndrome de apneas centrales con respiración de Cheyne-Stokes (SAC-RCS).
- 2.- No hemos encontrado ningún dato clínico que a priori pueda orientar sobre la existencia de un TRS en un paciente con una ICE.
- 3.- La poligrafía respiratoria domiciliaria resulta una técnica válida para el diagnóstico de los TRS en pacientes con ICE, cuando se compara con la polisomnografía convencional, por su alta sensibilidad y especificidad. La mayor rentabilidad diagnóstica de la poligrafía respiratoria domiciliaria en pacientes con ICE se obtiene con un valor de corte del índice de apnea-hipopnea ≥ 10 .
- 4.- La poligrafía respiratoria domiciliaria tiene una alta fiabilidad para clasificar los eventos respiratorios como centrales u obstructivos, lo que la convierte en una técnica válida para el diagnóstico de los TRS de tipo SAC-RCS en pacientes con ICE.
- 5.- El porcentaje de estudios no válidos en la poligrafía respiratoria domiciliaria en nuestra serie de pacientes con ICE es similar al que se obtiene en otras series de pacientes con sospecha de TRS pero sin ICE.

RESUMEN

RESUMEN

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca se ha incrementado durante los últimos 20 años debido fundamentalmente a un aumento de la supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio y, a pesar de los avances médicos continúa presentando una alta morbilidad y mortalidad, constituyendo un problema mayor de salud pública en los países occidentales. Recientemente también se ha demostrado que los trastornos respiratorios durante el sueño son frecuentes en este tipo de pacientes. Esta asociación es particularmente relevante debido a la alta prevalencia de ambas enfermedades y a las implicaciones pronósticas adversas de los TRS en la insuficiencia cardiaca.

La polisomnografía nocturna convencional valora el patrón típico de apnea central asociada a la respiración de Cheyne-Stokes que puede presentarse en este tipo de pacientes. Esta técnica es un instrumento diagnóstico que precisa un gran consumo de recursos. Por otra parte las indicaciones de estudios de sueño en pacientes con insuficiencia cardiaca no han sido establecidas de forma definitiva, y hasta que otros métodos, tales como los registros domiciliarios, sean validados para este propósito, la polisomnografía realizada en laboratorio de sueño permanece como la técnica diagnóstica de elección.

Los objetivos del presente estudio han sido caracterizar clínica y polisomnográficamente a un grupo de sujetos con IC y TRS y evaluar la exactitud diagnóstica de la poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria en la valoración de los TRS en este tipo de pacientes y su capacidad para diferenciar los eventos centrales de los obstructivos utilizando la polisomnografía convencional como "gold standard". También quisimos caracterizar clínica y polisomnográficamente a estos pacientes para valorar la indicación de estudio en este grupo de sujetos.

Para ello evaluamos de forma prospectiva a 90 pacientes de ambos sexos con insuficiencia cardiaca estable debida a disfunción sistólica y remitidos desde una consulta de cardiología de nuestro hospital. A todos los pacientes se le realizó una polisomnografía nocturna convencional en el laboratorio de sueño, así como una poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria de forma no supervisada tras las instrucciones al paciente por parte de un técnico experimentado, además de una historia clínica completa.

Finalmente se incluyeron como población de estudio 75 pacientes (86.7% varones y 13.3% de mujeres). Siete estudios domiciliarios no proporcionaron datos interpretables. No hubo diferencias en las características antropométricas, factores predisponentes, ni frecuencia de síntomas diurnos ni nocturnos entre los sujetos

con y sin TRS asociado. Los pacientes con TRS central presentaron una tensión arterial diastólica significativamente superior a los sujetos sin TRS.

En lo que se refiere a la caracterización polisomnográfica de los TRS en nuestra población de estudio, los pacientes con SAHS presentaron una menor eficacia de sueño y un menor porcentaje de estadio 1 y 2 en comparación con los sujetos sin TRS aunque no hubo diferencias con los pacientes con SAC-RCS. Por su parte, los pacientes con SAC-RCS tuvieron un mayor índice de desaturación que los sujetos sin TRS. Como era de esperar, se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el número y tipo de eventos respiratorios entre los tres grupos de estudio.

De acuerdo a los datos polisomnográficos y utilizando los puntos de corte de IAH ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 , la frecuencia de TRS en nuestra serie de sujetos con insuficiencia cardiaca fue del 53.3%, 38.6%, y 25.3% respectivamente. Con el dispositivo domiciliario, el diagnóstico se confirmó en el 44% (33 de 75 pacientes), 30.6% (23 de 75 pacientes) y 17.3% (13 de 75 pacientes), para los mismos puntos de corte.

El mejor resultado del área bajo la curva ROC correspondió al punto de corte IAH ≥ 10 . Considerando un IAH ≥ 5 , la sensibilidad y especificidad obtenidas fueron del 82.5% y del 88.6%, respectivamente. Cincuenta y nueve de los 75 pacientes fueron correctamente clasificados mediante la poligrafía con una exactitud diagnóstica del 78.6%. Cuando se consideró un IAH ≥ 10 , la sensibilidad y especificidad de la poligrafía fueron del 79.3% y del 97.8%, respectivamente (se clasificaron correctamente 63 de 75 pacientes). Para el punto de corte de IAH ≥ 15 la sensibilidad fue del 68.4% y la especificidad del 94.6%.

De acuerdo con los resultados de la polisomnografía, 29 pacientes presentaron un IAH ≥ 10 , con un SAC-RCS en 24 pacientes y un SAHS en 5 pacientes. La sensibilidad y especificidad de la poligrafía domiciliaria en el reconocimiento del patrón central u obstructivo fue del 100%.

En conclusión, los resultados del presente estudio demuestran que la poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria tiene una alta sensibilidad y especificidad, utilizando la polisomnografía convencional como "gold standard", para el diagnóstico de TRS asociados a la insuficiencia cardiaca, así como para la discriminación entre las apneas centrales y las obstructivas.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. Arch Bronconeumol 1998; 34:204-6.
 - ² Burwell CS, Robin ED, Whaley D, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. Am J Med 1956;21:811-818.
 - ³ Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes du síndrome de Pickwick. Rev Neurol (Paris) 1965;112:568-579.
 - ⁴ Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med 1976;27:465-484.
 - ⁵ Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea, and oxygen desaturation in normal subjects. N Eng J Med 1979;300:513-517.
 - ⁶ Gould GA, White KF, Rhind GB, Douglas D, et al. The sleep hypopnea syndrome. Am Rev Resp Dis 1998;137:895-898.
 - ⁷ Guilleminault C, Stoohs R, Cetel M, Maistros P. A cause of daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. Chest 1993;104:781-787.
 - ⁸ Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. Sleep 1992;15:S13-S16.
 - ⁹ Terán Santos J. Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior. ¿Una entidad específica? Arch Bronconeumol 2002;38(8):348-350.
 - ¹⁰ White DP. Central sleep apnea. Med Clin N America 1985; 69:1205-1219.

¹¹ Jahaveri S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact, and treatment. *Sleep* 1996;19:S229-S231.

¹² Carrera M, Barbé F, Agustí A. Papel de la vía aérea superior en la patogenia del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2000;36:574-579.

¹³ Badr M. Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. *Clin Chest Med* 1998;19:21-32.

¹⁴ Deegan P, Nicholas W. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:161-178.

¹⁵ American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:406-22.

¹⁶ Barbé F, Amilibia J, Capote F, Durán J, Mangado NG, Jiménez A, et al. Diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. Informe de consenso del Área de Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño. *Arch Bronconeumol* 1995;31:460-2.

¹⁷ Tsai W, Flemons W, Whittelaw W, Remmers J. A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:43-48.

¹⁸ J. Durán, N. González-Mangado, J.M. Marín, M. Solans, C. Zamarrón, J.M. Montserrat. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Concepto, definición y epidemiología. *Arch Bronconeumol* 2002;38(3):3-9.

¹⁹ Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, et al. Pharyngeal size in snorers, non-snorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1986;315:1327-1331.

²⁰ Naughton M, Benard D, Tam A, et al. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:330-338.

-
- ²¹ Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O' Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001; 24:96-105.
- ²² Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829-36.
- ²³ Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-80.
- ²⁴ Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, y el Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999;340:847-51.
- ²⁵ Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanism study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:18-22.
- ²⁶ He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988;94:9-14.
- ²⁷ Englemen HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:461-7.
- ²⁸ American Thoracic Society. Indications and standars for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1738-45.
- ²⁹ Phillipson EA. Sleep apnea. A major public health problem. *New Engl J Med* 1993;328:1271-3.
- ³⁰ Kryger MH, Ross L, Delaive K, Walld R, Horrocks J. Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:S111-6.

-
- ³¹ Ronald J, Delaive K, Ross L, Manfreda J, Bahammam A, Kryger MH. Health care utilization in the 10 years prior to diagnosis in the obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1999; 2:225-9.
- ³² Young T, Palta M, Dempsey J, Skatnio J, Weber S, Bord S, et al. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-6.
- ³³ Marín JM, Gascón JM, Carrizo S, Gispert JA. Prevalence of sleep apnoea in the spanish adult population. *Intern J Epidemiol* 1997;26:381-6.
- ³⁴ Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
- ³⁵ Ancoli-Israel S, Kripke D, Klauber M, Mason W, Fel R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-495.
- ³⁶ Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G, Sollés J, Goicolea A. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in the elderly. A population-based study in the general population aged 71-100. WFSRS. World Conference Sleep Odyssey 2001. Punta del Este, Uruguay.
- ³⁷ Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men (I). Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
- ³⁸ Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in a aged cohort. *Am J Public Health* 1988;78:544-547.
- ³⁹ Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Lin HM, Have TT, Rein J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
- ⁴⁰ Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-289.

-
- ⁴¹ Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1997;127:581-587.
- ⁴² Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J*. 1989;2:613-622.
- ⁴³ Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* 1997;20:654-675.
- ⁴⁴ Wu, Frisca YG. Self-reported automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Neurology* 1996;46:1254-1257.
- ⁴⁵ Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:118-122.
- ⁴⁶ Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:372-9.
- ⁴⁷ Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S750-S756.
- ⁴⁸ Reynolds CF, Kupfer DJ, McEachran AB, Taska LS, Sewitch DE, Coble PA. Depressive psychopathology in male sleep apnea. *J Clin Psychiatry* 1984;45:287-290.
- ⁴⁹ Naegele B, Thouvard V, Pepin JL. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995;18:43-52.
- ⁵⁰ Sullivan CE, Issa FG. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985;6:633-651.
- ⁵¹ Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P, Sforza E. Snoring: pathogenic, clinical and therapeutic aspects. En: Kryger MH, Roth T, Dement NC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 2 ed. Philadelphia: WS. Saunders, 1994;p621-629.

-
- ⁵² Coccagna G, Di Donato G, Verucchi P, Cirignotta F, Mantovani M, Lugaresi E. Hypersomnia with periodic apneas in acquired micrognathia. A bird-like face syndrome. *Arch Neurol* 1976;33:84:184-185.
- ⁵³ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- ⁵⁴ Shahar E, Withney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
- ⁵⁵ Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC, Locke TW, Vela-Bueno A, Soldatos CR. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984;2:1005-1008.
- ⁵⁶ Carlson JT, Hechner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:72-77.
- ⁵⁷ Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery diseases. *Cardiology* 1999;92:79-84.
- ⁵⁸ Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmström K. Sleep disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Chest* 2000;117:1597-1602.
- ⁵⁹ Jahaveri S, Parker T, Living J, Corbett W, Nishiyama H, Wexler L, Roselle G. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. *Circulation* 1998;97:2154-2159.
- ⁶⁰ Sin D, Fitzgerald F, Parker J, Newton G, Floras J, Bradley D. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-1106.
- ⁶¹ Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997;111:1488-1493.

⁶² Jahaveri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Occult sleep disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1995; 122: 487-92.

⁶³ Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:272-6.

⁶⁴ Sin D, Logan A, Fitzgerald F, Liu P, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-6

⁶⁵ Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-1440.

⁶⁶ Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994;7:786-805.

⁶⁷ Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-349.

⁶⁸ Marrone O, Bellia V, Ferrara G, Milone F, Romano L, Salvaggio A, et al. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. *Chest* 1989;95:338-342.

⁶⁹ Iwase N, Kikuchi Y, Hida W, Miki H, Taguchi O, Satoh M, et al. Effects of repetitive airway obstruction on O₂ saturation and systemic and pulmonary arterial pressure in anesthetized dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1402-1410.

⁷⁰ Basseti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischaemic attack and stroke. *Neurology* 1996;47:1167-1173.

-
- ⁷¹ Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-407.
- ⁷² Good DC, Henkle JQ, Geller D, Welsh J, Verhulst S. Sleep disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252-259.
- ⁷³ Parra O, Arboix A, Bechich S, García Eroles L, Monserrat JM, Quintó L, et al. Influencia de los trastornos respiratorios del sueño sobre la supervivencia de pacientes con primer episodio de ictus o accidente isquémico transitorio. *Arch Bronconeumol* 2000;36:8.
- ⁷⁴ Yaggi HK, Tan TL, Lim JT, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Eng J Med* 2005; 353:2034-41.
- ⁷⁵ Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999;353:2100-2105.
- ⁷⁶ Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome. A randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:608-613.
- ⁷⁷ Monasterio C, Vidal S, Durán J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:939-943.
- ⁷⁸ Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long term outcome for obstructive sleep apnea syndrome: patient mortality. *Chest* 1988;94:1200-1204.
- ⁷⁹ Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí A GN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: and observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.

⁸⁰ Sheerson J, Wrigth J. Lifestyle modification for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). The Cochrane Library, 2002.

⁸¹ Smith PL, Gold AR, Meyers DA. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103:850-855.

⁸² Penzel T, Moller M, Becker HF, Knaack L, Meter JH. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep* 2001;24:90-95.

⁸³ Berry RB, McCasland CR, Light RW. The effect of triazolam on the arousal response to airway occlusion during sleep in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1256-1260.

⁸⁴ Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;11:99-104.

⁸⁵ Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-865.

⁸⁶ Bearpack H, Grunstein R, Touyzs, et al. Cognitive and psychological dysfunction in sleep apnea before and after treatment with CPAP. *Sleep Res* 1987;16:340.

⁸⁷ Bahammam AS, Delaive K, Ronald J, Manfreda J, Roos L, Kryger M. Health care utilization in males with obstructive sleep apnea syndrome two years after diagnosis and treatment. *Sleep* 1999;22:740-747.

⁸⁸ Valera Sánchez A, Capote Gil F, Ramos Ruiz A, Rodríguez Becerra E, Castillo Gómez J. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea a través de la nariz sobre la función ventricular derecha en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Med Clin (Barc)* 1993;101:128-131.

⁸⁹ Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344-348.

⁹⁰ Pepperell JCT, Ramdassingh- Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-210.

⁹¹ Sanders MH, CERN N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressure via nasal mask. *Chest* 1990;98:317-324.

⁹² Fletcher EC, Munafò DA. Role of nocturnal oxygen therapy in obstructive sleep apnea. When should be used? *Chest* 1990;98:1497-1504.

⁹³ Standard of practice committee of the American Sleep Disorders Association. An American Sleep Disorders Association Report practice parameters for the treatment of obstructive sleep apnea in adults: the efficacy of surgical modifications of the upper airway. *Sleep* 1996;19:152-155.

⁹⁴ Littner M, Kuhida CA, Hartse K, Anderson WM, Davila D, Johnson SF, Wisw MS, Hirshkowitz M, Woodson BT. Practice parameters for the use of laser-assisted uvulopalatoplasty: an update for 2000. *Sleep* 2001;24:603-619.

⁹⁵ Marcus CL, Omlin KJ, Basinski D, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechman WS, Keens TG, Ward SL. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1235-1239.

⁹⁶ McNicholas WT. Diagnostic criteria for the sleep apnoea syndrome: time for consensus? *Eur Respir J* 1996;9:634-635.

⁹⁷ Carskadon M, Dement W. The multiple sleep latency test: what does it measure? *Sleep* 1982;5:567-572.

⁹⁸ Poceta JS, Timms RM, Jeong D, Ho SL, Erman MK, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;101:893-897.

⁹⁹ Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.

¹⁰⁰ Crocker BD, Olson LG, Saunders NA, Hensley MJ, Mickeon JL, Allen KM, Gyulay SG. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:14-18.

¹⁰¹ Durán J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G, Zorrilla V. Utilidad de un modelo de predicción clínica en el diagnóstico de pacientes con síndrome de apneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2001;37(supl 1):24.

¹⁰² American Sleep Disorders Association. Sleep disorders atlas task force. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:173-184.

¹⁰³ Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Washintong, DC: Public Health Service, U.S. Government Printing Office, 1968.

¹⁰⁴ Phillips BA, Austead MI, Gottlieb DJ. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: monitoring breathing. *Clin Chest Med* 1998;19:203-212.

¹⁰⁵ American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recomendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-689.

¹⁰⁶ Hosselet JJ, Norman RG, Ayappa I, Rapoport DM. Detection of flow limitation with nasal cannula/pressure transducer system. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1461-1467.

¹⁰⁷ Teichtahl H, Cunnington D, Cherry G, Wang D. Scoring polysomnography respiratory events: the utility of nasal pressure and oro-nasal thermal sensor recordings. *Sleep Med* 2003;4:419-425.

¹⁰⁸ Douglas NJ. How to reach a diagnosis in patients who may have the sleep apnoea/hypopnoea síndrome. *Thorax* 1995;50:883-886.

¹⁰⁹ Rodriguez Becerra E, Botebol Benhamou G, Muñoz Villa C. Estudio de los trastornos del sueño (polisomnografía). *Arch Bronconeummol* 1991;27:99-103.

¹¹⁰ Stradling JR. Sleep studies for sleep-related breathing disorders. *J Sleep Res* 1992;1:256-73.

¹¹¹ Series F, Marc I, Cormier Y, La Forge J. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Inter Med* 1993;119:449-453.

¹¹² Stradling JR. Sleep studies for sleep-related breathing disorders. *Sleep* 1996;19:775-845.

¹¹³ Iber C, O'Brien C, Schluter J, Davies S, Leatherman J, Mahowald M. Single night studies in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14:383-385.

¹¹⁴ Series F, Cormier Y, La Forge J. Validity of diurnal sleep recording in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:947-949.

¹¹⁵ Carmona Bernal C, Capote Gil F, Cano Gómez S, Sánchez Armengol A, Medina Gallardo JF, Castillo Gómez J. Estudios polisomnográficos cortos en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1994;30:390-393.

¹¹⁶ Andrew L. Chesson, JR, Richard B. Berry, Allan Pack. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003;26(7):907-913.

¹¹⁷ W. Ward Flemons, Michael R. Littner, James A. Rowley, Peter Gay, W. McDowell Anderson, David W. Hudged, R. Douglas McEvoy and Daniel L. Loubé. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003;124:1543-1579.

¹¹⁸ Golpe R, Jiménez A, Carpizo R, Cifrian JM. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:932-937.

-
- ¹¹⁹ Chiner E, Sigues-Costa J, Arriero JM, Marco J, Fuentes I, Sergado A, et al. Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnea-hypopnea syndrome: a method to reduce the number of polysomnographies? *Thorax* 1999;54:968-971.
- ¹²⁰ Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(suppl A):6 A-13 A.
- ¹²¹ Packer M, Cohn JN, Abraham WT, et al. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83(2A):1A –38A.
- ¹²² Ho KKL, Keaven MA, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88:107-115.
- ¹²³ Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- ¹²⁴ Jahaveri S. Prevalence and prognostic significance of sleep apnea in heart failure. In: Bradley TD, Floras JS, editors. *Sleep apnea: implications in cardiovascular and cerebrovascular disease*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 415-433.
- ¹²⁵ Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamics effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001;119:1827-1835.
- ¹²⁶ Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol*. 1989;67:2101-2106.
- ¹²⁷ Ross J, Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;18:255-264.
- ¹²⁸ Kaye DM, Lambert GW, Lefkovits J, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*.1994;23:570-578.

-
- ¹²⁹ Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2003;348:1233-1241.
- ¹³⁰ Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial P_{CO2}. *Chest* 1993;104:1079-1084.
- ¹³¹ Jahaveri S, Corbett WS. Association of low Pa_{CO2} with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 1998;128:204-207.
- ¹³² Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Maydn WE, Naughton HT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99:1574-9.
- ¹³³ Bradley TD, Philipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13:493-505.
- ¹³⁴ Richard S, T. Leung and Y. Douglas Bradley. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-2165.
- ¹³⁵ Naughton MT. Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. *Thorax* 1998;53:514-518.
- ¹³⁶ Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Sánchez-Armengol A, Martínez-Martínez A, Capote F. Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2005; 127 (5): 1667-73.
- ¹³⁷ Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Eng J Med* 2005; 353: 2025-33.
- ¹³⁸ Trinder J. Respiratory and cardiac activity during sleep onset. In: Bradley TD, Floras JS, editors. *Sleep apnea: implications in cardiovascular and cerebrovascular disease*. New York: Marcel Dekker;2000. P. 337-354.

-
- ¹³⁹ Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:909-939.
- ¹⁴⁰ Orem J, Osorio I, Brooks E, Dick T. Activity of respiratory neurons during NREM sleep. *J Neurophysiol* 1985;54:1144-1156.
- ¹⁴¹ Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama Y, Watanabe T. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology* 1991;41:1961-1966.
- ¹⁴² Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Eng J Med* 1993;328:347-349.
- ¹⁴³ Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Eng J Med* 1993;328:303-307.
- ¹⁴⁴ Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-1904
- ¹⁴⁵ Bradley TD, Floras JS. Pathophysiologic interactions between sleep apnea and congestive heart failure. In: Bradley TD, Floras JS, eds. *Sleep Apnea: Implications in Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. Lung Biology in Health and Disease*, vol 146. New York, NY: Marcel Dekker;2000:385-414.
- ¹⁴⁶ Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:72A-84A.
- ¹⁴⁷ Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-536.
- ¹⁴⁸ DD Sin, F. Fitzgerald, JD. Parker, GE. Newton, AG. Logan, JS. Floras, TD. Bradley. *Chest* 2003; 123:1536-43.
- ¹⁴⁹ Tolle FA, Judy WV, Yu PL, et al. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983;55:1718-1724.

-
- ¹⁵⁰ Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1888-1896.
- ¹⁵¹ Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071-1077.
- ¹⁵² T. Douglas Bradley, MD; John S. Floras, MD, Dphil. Sleep apnea and heart failure. Part II: Central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1822-1826.
- ¹⁵³ Jahaveri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Eng J Med*. 1999;341:949-954.
- ¹⁵⁴ Solin P, Roebuck T, Johns P, et al. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2194-2200.
- ¹⁵⁵ T. Köhnlein, T. Welte, L.B. Tan, M.W. Elliot. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax* 2002;57:547-554.
- ¹⁵⁶ Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. Dublin, Ireland: *Dublin Hospital Reports II*, 1818;216-223.
- ¹⁵⁷ Stokes W. *The diseases of the heart and the aorta*, Dublin, Ireland: Hodge & Smith, 1854;302-40.
- ¹⁵⁸ Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas Bradley T. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:808-813.
- ¹⁵⁹ Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:502-507.

-
- ¹⁶⁰ Staniforth AD, Kinnear WJM, Straling R, Cowley AJ. Nocturnal desaturation in patients with stable heart failure. *Heart* 1998;79:394-399.
- ¹⁶¹ Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:808-813.
- ¹⁶² Floras JS, Bradley TD. Sleep apnoea: a therapeutic target in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:820-821.
- ¹⁶³ Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnea in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J*. 1995;73:237-241.
- ¹⁶⁴ Tan LB, Mills J, Wrigth DJ. Management of heart failure. *J R Coll Physicians Lond* 1999;33:25-30.
- ¹⁶⁵ Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, et al. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Inter Med* 1989;111:777-782.
- ¹⁶⁶ Franklin KA, Ericsson P, Sahlin C, et al. Reversal of central apnoea with oxygen. *Chest* 1997;111:163-169.
- ¹⁶⁷ Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:1725-1731.
- ¹⁶⁸ Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Resp Dis* 1992;145:377-382.
- ¹⁶⁹ Kaye DM, Mansfield D, Aggarwal A, Naughton MT, Esler MD. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. *Circulation* 2001;103:2336-2338.

-
- ¹⁷⁰ Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1578-1584.
- ¹⁷¹ Naughton MT, Bernard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1598-1604.
- ¹⁷² Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:92-97.
- ¹⁷³ Buckle P, Millar T, Kryger . The effect of short term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Chest* 1992;102:31-35.
- ¹⁷⁴ Davies RJO, Harrington KJ, Ormerod OJM, et al. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep disorderd breathing. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:630-634.
- ¹⁷⁵ Bradley, T. Douglas; Logan, Alexander G.; Kimoff, R. John; Series, Frederic; Morrison, Debra; Ferguson, Kathleen; Belenkie, Israel; Pfeifer, Michael; Fleetham, John; Hanly, Patrick; Smilovitch, Mark; Tomlinson, George; Floras, John S. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353: 2025-33.
- ¹⁷⁶ Jahaveri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Eng J Med* 1996;335:562-567.
- ¹⁷⁷ Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies J, et al. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1490-1498.
- ¹⁷⁸ Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-109.

-
- ¹⁷⁹ Malone S, Liu PP, Holloway R, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991;338:1480-1484.
- ¹⁸⁰ Barbé F, Mayoralas LR, Durán J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized controlled trial. *Ann Int Med* 2001;134:1015-1023.
- ¹⁸¹ Lofaso F, Verschueren JLD, Rande A, Harf F, Goldenberg. Prevalence of sleep-disorder breathing in patients on a heart transplant waiting list. *Chest* 1994; 106:1689-94
- ¹⁸² Schlant, RC. 1986. Normal physiology of the cardiovascular system. In JW. Hurst, editor. *The Heart*. McGraw-Hill, New York. 36-72.
- ¹⁸³ Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194-202
- ¹⁸⁴ Cowie MR, Mosterd A, Wood DA. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25
- ¹⁸⁵ Braunwald E, Colucci W, Grossman W. Clinical aspects of heart failure. Braunwald E (ed). W.B. Saunders CO, Philadelphia; 1997; 445-70
- ¹⁸⁶ Bristow M. Antiadrenergic therapy of chronic heart failure: surprises and new opportunities. *Circulation* 2003; 107.
- ¹⁸⁷ Braunwald E, Bristow M. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102:14-23
- ¹⁸⁸ The SOLVD Investigators: Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302

¹⁸⁹ Wilcox I, McNamara CG, Willson GN, et al. Is sleep apnea a new prognostic marker in heart failure?. *Circulation* 1995; 92: 274.

¹⁹⁰ Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, et al. Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J* 1985; 78: 11-15.

¹⁹¹ Yan AT, Bradley TD, Lin PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest* 2001; 120: 1675-85.

¹⁹² AAC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. *Am Coll Cardiol and Am Heart Assoc* 2001; 1-56.

¹⁹³ Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. European Society of Cardiology: WJ Remme and K. Swedberg. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-66.

¹⁹⁴ Parra O, García-Escasans N, Montserrat JM, et al. Should patients with sleep apnea/hypopnea syndrome be diagnosed and managed on the basis of home sleep studies?. *Eur Respir J* 1997; 10: 1720-4.

¹⁹⁵ Ballester E, Solans M, Vila X, Hernández L, Quintó LI, Bolívar I, Bardagi S, Montserrat JM. Evaluation of a portable respiratory recording device for detecting apnoeas and hipopnoeas in subjects from a general population. *Eur Respir J* 2000; 16: 123-27.

¹⁹⁶ García Díaz EM, Capote Gil F, Cano Gómez S, Sánchez Armengol A, Carmona Bernal C, Soto Campos JG. Poligrafía respiratoria en el diagnóstico del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 69-73.

¹⁹⁷ Golpe R, Jiménez A, Carpizo R. Home sleep studies in the assessment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 1156-61.

-
- ¹⁹⁸ Calleja JM, Esnaola S, Rubio R, Durán J. Comparison of a cardiorespiratory device versus polysomnography for diagnosis of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2002; 20: 1505-10.
- ¹⁹⁹ Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992; 339: 347-50.
- ²⁰⁰ Kushida C, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison study of actigraphic, polysomnographic and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. *Sleep Medicine* 2001; 2: 389-396.
- ²⁰¹ Baltzan MA, Verschelden P, Al-Jahdali H, Olha AE, Kimoff J. Accuracy of oximetry with thermistor (OxiFlow) for diagnosis of obstructive sleep apnea and hypopnea. *Sleep* 2000; 23:1-9.
- ²⁰² Meyer TJ, Eveloff SE, Kline LR, Millman RP. One negative polysomnogram does not exclude obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 756-60.
- ²⁰³ White DP, Gibb TJ, Wall JM, Westbrook PR. Assessment of accuracy and analysis time of a novel device to monitor sleep and breathing in home. *Sleep* 1995; 18: 115-26.
- ²⁰⁴ Stiller RA, Strollo PJ, Sanders MH. Unattended recording in the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. Unproven accuracy, untested assumptions, and unready for routine use. *Chest* 1994;105:1306-9.
- ²⁰⁵ Portier F, Portmann A, Czernichow P, Vascaut L, Devin E, Benhamou D. et al. Evaluation of home versus laboratory polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 814-18.
- ²⁰⁶ Fry JM, DiPhillipo MA, Curran K, Goldberg R, Baran AS. Full polysomnography in the home. *Sleep* 1998; 21: 635-42.
- ²⁰⁷ Farré R, Montserrat JM, Roter M, et al. Accuracy of thermistors and thermocouples as flow measuring devices for detecting hipopneas. *Eur Respir J* 1998; 11: 179-82.

²⁰⁸ Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW, McEvoy RD, Loubé DI. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003 Oct; 124(4): 1543-79.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el tribunal en el día de la fecha, integrado por los abajo firmantes, para evaluar la tesis doctoral

de D^a Estefanía Lugo Crepo
titulada La poligrafía respiratoria domiciliariz a el diagnóstico de los Trastornos

acordó otorgarle la calificación de

Sobresaliente con
Luce por unanimidad

Sevilla, a 4 de Julio de 2008

Vocal,

Vocal,

Vocal,

Presidente,

Secretario,

Doctorando,