



SINDROME DE APNEA DURANTE EL SUEÑO

E. BARROT CORTES

Introducción

En los últimos años, uno de los campos que ha acaparado gran parte del interés de los investigadores y clínicos, ha sido el de los mecanismos de control de la ventilación y el impacto de la fisiología normal del sueño en dichos mecanismos, tanto en los sujetos sanos o portadores de una enfermedad respiratoria de base —EPOC, asma bronquial, etc.— como en los cuadros clínicos, no detectables en vigilia, que se pueden poner de manifiesto al variar las condiciones de regulación de la ventilación durante el sueño.

En los años 50, Aserinsky et al¹, describieron el sueño, no como un estado homogéneo, sino como una sucesión de distintos estadios con características diferenciales electroencefalográficas, fisiológicas y de conducta². En los años 60, se realizaron los primeros registros poligráficos³, documentándose la existencia de episodios de apnea durante el sueño en los pacientes diagnosticados de síndrome de Pickwick; y progresivamente se ha ido demostrando que estas alteraciones no son raras y engloban una serie de patologías etiquetadas comúnmente como idiopáticas o esenciales, cuyas repercusiones en la clínica diaria, sobre la morbilidad y mortalidad, no son despreciables.

Estos factores han dado lugar a una rápida proliferación, en distintos países, de centros especializados en el estudio de los fenómenos respiratorios durante el sueño, así como a un enorme volumen de literatura relacionada lo que ha condicionado, al mismo tiempo que una profundización en el conocimiento de la etiopatogenia de estos procesos, un cierto confusiónismo en la terminología y en los conceptos que en la actualidad comienza a esclarecerse.

Vamos a ocuparnos en esta revisión, del síndrome de apnea durante el sueño (SAS), incluyendo el síndrome de apnea obstructiva y central, cuyas características clínicas y datos poligráficos debemos diferenciar de la hipoventilación alveolar

durante el sueño por otras causas^{4,5}, del síndrome de hipoventilación alveolar central o síndrome de Ondine (caracterizado por un déficit en los mecanismos de control automático de la ventilación)⁶ y de la hipoventilación alveolar causada por un patrón respiratorio rápido y superficial como ha sido descrito recientemente⁷. En todos ellos, se produce una hipoxemia mantenida durante el sueño, no necesariamente ligada a la existencia de apneas, aunque naturalmente hay puntos comunes en la fisiopatología y manifestaciones clínicas de estos trastornos.

Definición del síndrome de apnea. Incidencia y epidemiología

El síndrome de apnea se define por la existencia de pausas respiratorias recurrentes durante el sueño, acompañadas en general por hipoxemia arterial; para diferenciar las variaciones fisiológicas de la respiración durante el sueño del SAS, se valoran como significativas las pausas de apnea si cumplen los siguientes criterios: *a*) duración superior a 10 segundos; *b*) un mínimo de 30 episodios en 7 horas de sueño (o un índice de apnea superior a 5 episodios/hora), y *c*) su aparición en fase REM y NREM del sueño⁸.

En base a los registros poligráficos, las apneas pueden clasificarse en: centrales, cuando hay ausencia de movimiento en las curvas de flujo oronasal y de movimiento toracoabdominal; obstructivas, si se registra movimiento toracoabdominal en ausencia de flujo aéreo a nivel nasal y bucal por cierre o colapso de la vía aérea superior; mixtas, las que se inician como centrales reapareciendo posteriormente el esfuerzo inspiratorio en ausencia de flujo oronasal.

En el hombre sano no es infrecuente la existencia de episodios de apnea al inicio del sueño o en fase REM⁹; por otra parte, hay sujetos que presentan una obstrucción parcial de la vía aérea o una disminución del estímulo inspiratorio (hipopneas) que no pueden etiquetarse de apneas pero cuya repercusión a nivel cardiopulmonar puede



TABLA I
Mecanismos de control e influencia del sueño en la respiración*

Fases sueño	I - II	III - IV	REM
Patrón respiratorio Nivel ventilación (Ve) Influencia dominante Respuesta a estímulo respiratorio Mecánica respiratoria	Periódica Fluctuante Metabólica-Vigilia Presente	Regular ↓ Ligera Metabólica Presente	Irregular Irregular No metabólica (cortical?) ↓ o Ausente Abolición músculos intercostales Abolición músculos vías altas
	↑ Contribución músculos intercostales ↑ Resistencia vías altas		

(*) Tomado de Phillipson EA. «Sleep disorders»²¹

ser prácticamente igual. Por todo ello, algunos autores han propuesto como criterio en el diagnóstico del síndrome, la caída en la saturación arterial de oxígeno superior a un 4 % de la basal, en coincidencia con dichos episodios¹⁰.

La incidencia y prevalencia del síndrome de apnea en el sueño no se conocen. Se estima que aproximadamente un 10-15 % de la población en sociedades industriales tiene problemas clínicos en relación con el sueño, y de éstos, un 5-10 % son provocados por trastornos respiratorios¹¹. En un estudio multicéntrico realizado por la Association of Sleep Disorders Center en 1982¹², encuentran, entre unos 5.000 pacientes, un 42 % cuyo motivo de estudio era hipersomnia, y de ellos, en un 43 %, el diagnóstico final fue de síndrome de apnea.

En una muestra de 1.500 trabajadores israelíes, Lavie et al¹³ encuentran que al menos un 1-3 % tenían síndrome de apnea sintomático; entre los afectados, el coeficiente de accidentes laborales era significativamente superior. En un estudio realizado en la república de San Marino¹⁴, se observó entre unos 5.000 sujetos la existencia de hipertensión arterial sistémica en 9,1 % de los roncadores habituales frente a un 2,5 % entre los no roncadores, porcentaje que se eleva a un 30,7 % frente a un 4 % cuando se trata de sujetos obesos; ello puede indicar que la obstrucción repetida de la vía aérea durante el sueño se asocia a alteraciones en la función cardiovascular. Dement et al¹⁵ sugieren que la prevalencia del SAS es aproximadamente un espejo de la prevalencia de roncadores severos; ésta aumenta con la edad siendo, por encima de los 65 años, de un 45 % en varones y 32 % en mujeres. Las alteraciones respiratorias durante el sueño han sido descritas en todos los grupos de edad, con un claro predominio de varones (10-20 : 1) y una distribución bimodal con dos picos de incidencia, en la primera y en la 5.a-6.a décadas. A partir de los 50 años de edad, la distribución varones:mujeres es prácticamente la misma¹⁶.

Por último, aunque no vamos a ocuparnos aquí del síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS), es evidente que hay paralelismos entre las alteraciones respiratorias en la infancia y en adul-

tos. En niños, las apneas de tipo central u obstructivo parecen ser responsables de las características clínicas del SIDS¹⁷. En ambos grupos se ha descrito una incidencia familiar^{19,19}. De todas formas, las diferencias fisiopatológicas en las alteraciones respiratorias durante el sueño en niños y adultos son todavía objeto de discusión²⁰.

Control de la ventilación y estadios del sueño (tabla I)

La respiración está controlada normalmente por dos elementos anatómicamente distintos pero funcionalmente integrados, el sistema de regulación metabólico, localizado en médula, cuya acción primordial radica en la homeostasis ácido-base y de los gases sanguíneos mediante aferencias de quimiorreceptores centrales y periféricos; y el sistema de regulación cortical que actúa en las funciones del aparato respiratorio no relacionadas directamente con el intercambio de gases sino con actividades como fonación, deglución, masticación, etc. Además de estos dos sistemas de control, la activación del sistema reticular ascendente de protuberancia y bulbo tiene una acción estimuladora del sistema respiratorio en vigilia que puede volverse inhibitoria durante el sueño²¹.

Según los criterios electroencefalográficos (EEG), el sueño lo podemos dividir en sueño REM (o de movimientos oculares rápidos) y sueño NREM o sueño lento; en condiciones normales el sueño se inicia con fase NoREM, o sueño tranquilo, caracterizado en el EEG por la existencia de ondas lentas y progresiva desaparición del ritmo alfa rápido propio de la vigilia. Dentro de esta fase se diferencian cuatro estadios (I-IV), apareciendo simultáneamente una serie de cambios en los mecanismos reguladores de la respiración y en la mecánica ventilatoria: en primer lugar hay una disminución del volumen minuto por reducción de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente, hay un relativo aumento de la contribución de la musculatura intercostal en relación a la vigilia y se elevan las resistencias de las vías altas²². Hay también cambios en la respuesta ventilatoria a los estímulos químicos, con desvia-



ción de la curva de respuesta al CO_2 hacia la derecha y ligera disminución de la pendiente. Así como una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia²³.

En vigilia, las influencias automáticas y voluntarias se interaccionan para establecer el nivel y patrón respiratorio; en los estadios más superficiales del sueño NREM (St I y II), el nivel de ventilación fluctúa por la distinta contribución de la vigilia (a través del sistema reticular ascendente y control cortical), por lo que no es raro encontrar un patrón de respiración irregular o una respiración de tipo periódico. En cambio, al profundizar el sueño (St III-IV o SWS), la ventilación está únicamente bajo control metabólico con un patrón respiratorio regular, lo que se atribuye a la pérdida del control voluntario y a la disminución de la respuesta a los estímulos ambientales.

A intervalos de 60-90 minutos, en número de 3 o 4 por noche, aparece una fase REM, en la que se dan los sueños. En esta fase, el patrón EEG es desincronizado y parecido al de la vigilia, hay abolición del tono muscular, la respuesta a los estímulos químicos y ambientales está muy disminuida y el patrón respiratorio es con frecuencia irregular y caótico; hay grandes oscilaciones en el volumen corriente y a veces pausas respiratorias, lo que se ha atribuido a un control cortical de la ventilación y a que dicha respiración sea provocada por una manifestación externa de acciones como hablar, tragar, etc., de los sueños²⁴.

Es importante por tanto diferenciar lo que corresponde a variaciones fisiológicas de la respiración con el sueño y su repercusión en sujetos sanos o afectados de una enfermedad respiratoria de base, de aquellos procesos cuyo mecanismo patogénico primario radica específicamente en una alteración de la regulación de la ventilación en relación con el sueño, como ocurre en el síndrome de apnea.

Hipótesis patogénica

Como ya hemos dicho anteriormente, las apneas registradas durante el sueño pueden ser de tipo central, cuando no hay esfuerzo inspiratorio, y de tipo obstructivo o periférico, en las que hay movimiento toracoabdominal en ausencia de flujo aéreo por cierre de la vía aérea superior. En general, por ser más prolongadas y detectarse con mayor frecuencia, estas últimas parecen tener una mayor importancia clínica, sin embargo, gran número de apneas son en realidad de tipo mixto, con un componente central inicial seguido del componente obstructivo; por otra parte, se ha invocado una lesión anatómica que determine un estrechamiento de la vía aérea superior como causa del síndrome de apnea obstructiva, pero no ha podido demostrarse en todos los casos^{25,26}. In-

cluso, en sujetos en los que hay un defecto anatómico, el hecho de que la obstrucción de la vía aérea se manifieste únicamente durante el sueño sugiere un factor funcional añadido dependiente de la musculatura de la vía aérea superior.

Los primeros estudios realizados con técnica de cineradiografía^{27,28} mostraron que el punto de obstrucción era a nivel de hipofaringe por un mecanismo de colapso; posteriormente, Weitzman et al²⁹ sugirieron la hipótesis de un cierre activo de los músculos del velo del paladar. Pero los estudios electromiográficos^{30,31} han demostrado la importancia del músculo geniogloso (cuya contracción protuye la lengua hacia delante y dilata la vía aérea) en la estabilización de la faringe, en coincidencia con la presión negativa generada por la contracción inspiratoria del diafragma y músculos intercostales³². Durante el sueño, aunque se produce una hipotonía de todos los músculos citados, la contracción diafragmática está relativamente más conservada^{33,34}; ello da lugar a que la presión transmural de las vías respiratorias altas sea negativa, con la consiguiente tendencia al colapso pasivo a nivel de orofaringe³⁵.

Posteriormente, los trabajos de Martin y Onal^{36,37} con electromiografía diafragmática y de músculo geniogloso aportaron otros datos de interés al demostrar en los pacientes con síndrome de apnea y en roncadores habituales³⁸ una mayor hipotonía de todos los músculos anteriormente citados, lo que favorece la oclusión de la vía aérea; así como un aumento en la actividad EMG en diafragma una vez producida ésta, y que tiende a mantenerla, confirmando la importancia de la sincronización entre ambos grupos musculares³⁹. Hay nuevos datos que complementan la hipótesis de un mecanismo central inicial en el SAS basados en los estudios de control de la ventilación, tanto en el sueño como en vigilia^{24,40}, que sugieren la existencia de un desequilibrio en el sistema feed-back de control de la respiración⁴¹ (fig. 1). Durante el sueño, al ser el estímulo hipóxico —es decir, los quimiorreceptores periféricos— el factor principal de regulación de la ventilación^{42,43}, se facilita —por las características de las reservas de oxígeno y de la respuesta al mismo—⁴⁴ la producción de una inestabilidad en el patrón respiratorio con oscilaciones en la amplitud y frecuencia del ciclo. Para algunos autores⁴⁵, el síndrome de apnea no sería sino una exageración de dicha respiración periódica, que puede darse de forma fisiológica en las fases más superficiales del sueño.

La posible conexión de este mecanismo con los datos patogénicos antes mencionados estribaría en que, al reaparecer la actividad eferente central (al alcanzar la PaO_2 un nivel críticamente bajo)⁴⁶, el estímulo de los músculos inspiratorios, particularmente del diafragma, precede o excede al de los músculos de la vía aérea superior⁴⁷, debido a la distinta capacidad de respuesta a los estímulos

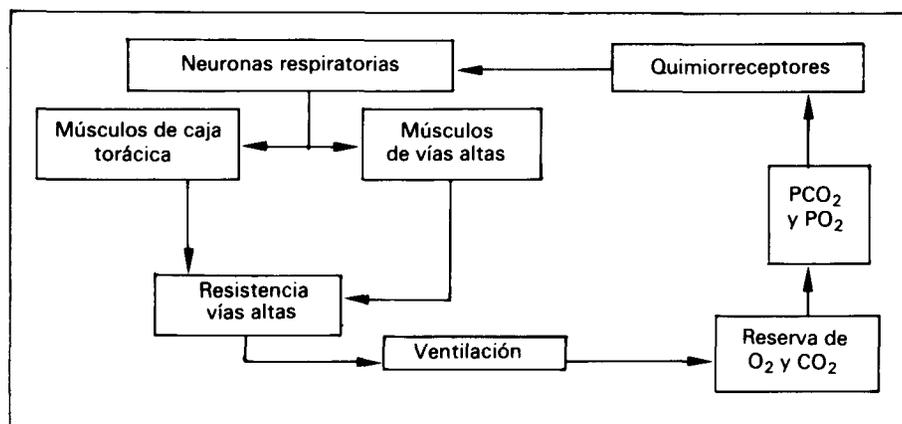


Fig. 1. Componentes del sistema de control respiratorio de: Cherniack NS, N Eng S Med 1981, 305:325(41).

químicos de los nervios de la vía superior y del diafragma^{48,49}, provocándose una presión esofágica negativa y el consiguiente colapso. Es decir, simplificando, la apnea central precedería, y en cierto modo provocaría, al componente obstructivo.

Esta hipótesis, que se ha visto reforzada en los últimos años por diversos trabajos⁵⁰⁻⁵², permite por lo menos, una aproximación más lógica al problema del síndrome de apnea, sugiriendo una alteración primaria común —inestabilidad del sistema de control respiratorio— con diversos modos de expresión según se asocien unos factores predisponentes de la obstrucción de la vía alta (factores mecánicos), una respuesta individual congénita o adquirida de los quimiorreceptores centrales y/o periféricos, o bien la mayor o menor participación de otros mecanismos importantes en la terminación o prolongación de las apneas (mecanismo del despertar, etc.).

Factores relacionados con la patogénesis y/o prolongación del SAS

Se denomina «*Arousal*» o *reacción de despertar* al cambio EEG que se da generalmente al final de las apneas, justo antes de la reaparición del flujo aéreo, y que consiste en el paso a una fase más superficial del sueño o, en ocasiones, a un despertar consciente del sujeto con la consiguiente fragmentación del sueño nocturno⁵³.

Los factores causantes de esta respuesta no están totalmente clarificados y han sido atribuidos a cambios en los gases sanguíneos⁵⁴, aumento de la presión pulmonar o sistémica, de la presión intratorácica⁵⁵, a estímulos propioceptivos⁵⁶ y, sin duda, al estímulo condicionado por la sensación de asfixia⁵⁷. La misión principal del mecanismo del despertar ha sido objeto de diversas interpretaciones⁵⁸. Para algunos es una respuesta esencial para la terminación de la apnea⁵⁹; de hecho, se ha invocado un defecto en el mecanismo *arousal* como causa última del síndrome de muerte súbita

del lactante (SIDS)⁶⁰. De forma similar, los pacientes con SAS pueden tolerar grados muy graves de hipoxemia antes de despertar⁶¹, por lo que es posible que en estos sujetos haya también un defecto en el mecanismo del despertar.

La importancia de este mecanismo es doble. En primer lugar, la vigilia es *per se* un potente estímulo para la ventilación a través del sistema reticular ascendente. En segundo lugar, permite un control cortical o voluntario de la respiración además de modificar la respuesta refleja a diversos estímulos en relación al estadio del sueño⁶².

Sin embargo, la repetición de cientos de despertares que sufre el paciente con SAS a lo largo de la noche, con la consiguiente fragmentación y falta de profundización del sueño que ello comporta, da lugar a una alteración en la respuesta ventilatoria a diversos estímulos, por ejemplo a la hipoxia⁶³ y a un compromiso, a la larga, del propio mecanismo de despertar⁶⁴, lo que prolonga la duración de las apneas además de agravar y perpetuar el síndrome de apnea. Por otra parte, la interrupción repetida del sueño, es el factor principal de la hipersomnia diurna que sufren estos pacientes.

Por último, la depresión del despertar por el alcohol⁶⁵ y algunos fármacos⁶⁶ es probablemente el mecanismo por el que dichos agentes prolongan los episodios apneicos.

Aunque uno de los factores invocados con mayor frecuencia como posible causa del SAS y de la hipoventilación alveolar primaria ha sido y es la *alteración de los quimiorreceptores*, se han realizado pocos estudios de forma sistemática en los pacientes con síndrome de apnea (ya sea de tipo central u obstructivo), y muchos de ellos son contradictorios, posiblemente por la heterogeneidad de los pacientes estudiados. Por ejemplo, Zwillich et al⁶⁷ refieren una respuesta disminuida a la hipoxia y a la hipercapnia en pacientes con el diagnóstico de obesidad-hipoventilación alveolar que, como es sabido, se asocia con gran frecuencia al SAS; sin embargo se trata de pacientes hipercápicos, por lo que es difícil interpretar los resulta-



dos. Orr et al⁶⁸ encuentran una respuesta ventilatoria normal en pacientes normocápnicos con síndrome de apnea. Por contra, Garay et al⁶⁹ refieren una relación inversa entre la PCO₂ en vigilia y la respuesta ventilatoria a la hipercapnia. Lo que sí parece haber es un mecanismo de adaptación de los quimiorreceptores, como ocurre en la aclimatación a las alturas o en la exposición crónica a la hipercapnia. Ello explicaría la respuesta subnormal frecuente en estos pacientes y parece corroborarse por la progresiva normalización de la respuesta a la hipercapnia en pacientes traqueotomizados, como ha sido descrito por algunos autores^{70,71}.

Con los conocimientos actuales no es posible atribuir un valor pronóstico a los test de respuesta ventilatoria y únicamente en el síndrome de hipoventilación alveolar primaria, la ausencia de respuesta es un criterio diagnóstico importante.

El calibre de la vía aérea superior es un factor clave en el síndrome de apnea obstructiva (OSAS). Como ya se ha dicho anteriormente, las fuerzas que determinan la abertura o cierre de la vía aérea dependen, por una parte, de la *geometría de la vía aérea* y de las propiedades elásticas de la pared de orofaringe; por otra parte, del tono muscular y de la presión transmural⁷³. Aunque no sabemos la exacta contribución de cada uno de estos factores en la patogenia del OSAS, es evidente que cuanto más estrecha sea la vía aérea más vulnerable es al cierre y mayor el tono muscular necesario para mantenerla abierta. Además, al ser más estrecha, la vía requiere mayor presión inspiratoria para mantener un flujo aéreo adecuado. Esta elevada presión transmural favorece la obstrucción dinámica a nivel de orofaringe en la inspiración.

Hay numerosas evidencias de que la existencia de amígdalas hipertróficas o adenomegalia es causa de obstrucción en el SAS, principalmente en niños⁷⁴, aunque se han descrito también en adultos⁷⁵. Las malformaciones mandibulares son otra causa importante de obstrucción⁷⁶, puesto que la lengua forma la pared anterior de la orofaringe y se inserta en la mandíbula, una retrognatia, por ejemplo, implica un estrechamiento a nivel de orofaringe⁷⁷.

Otras causas reconocidas serían el engrosamiento de la lengua en la obesidad⁷⁸, la acromegalia⁷⁹ y el mixedema⁸⁰. Con menor frecuencia, tumores linfoides u otras neoplasias han sido descritas como causa de obstrucción⁸¹.

Muchos pacientes con síndrome de apnea presentan un paladar blando hipotónico, hipertrófico o ambos a la vez, lo que puede ser el resultado de una alteración mecánica provocada a lo largo de muchos años en roncadores severos, que conduzca a una pérdida del tono tisular y a una incompetencia de los músculos tensores del velo del paladar⁸². Ello explicaría porque algunos ronca-

dores severos llegan a desarrollar un síndrome de apnea obstructivo.

Aunque muchos pacientes no presentan evidencia clínica de estrechamiento de la vía aérea, hay recientes observaciones acerca de la posibilidad de que en algunos casos la vía aérea esté estrechada en su totalidad, incluyendo tráquea⁸³; algunos autores han descrito la existencia de una elevada resistencia oronasal o de una alteración en las curvas flujo-volumen en pacientes con OSAS^{84,85}. Sin embargo, estos test no discriminan el punto de estrechamiento. Recientes estudios realizados con tomografía axial computarizada indican que toda la orofaringe puede ser anormalmente estrecha en estos pacientes^{86,87}. En este sentido, el análisis cefalométrico propugnado por Guilleminault⁸⁸ puede ser de valor para evaluar el calibre de la vía aérea y conocer realmente qué porcentaje de pacientes presentan una anomalía en la geometría de la vía aérea, el valor predictivo que puede tener este hallazgo en los sujetos roncadores, etc.

Por otra parte, los recientes trabajos realizados por el grupo de Toronto mediante una nueva técnica de reflexión acústica, sugieren la posibilidad de que el estrechamiento sea por un mecanismo dinámico, pues describen el hallazgo de una compliance anormalmente elevada a nivel de faringe en los sujetos con síndrome de apnea⁸⁹.

Características clínicas

Los principales síntomas clínicos en el SAS son por orden de frecuencia⁸:

- Alteraciones de la conducta en el sueño; ronquidos, pausas respiratorias prolongadas, despertar sobresaltado, enuresis, sonambulismo.
- Hipersomnia diurna.
- Deterioro intelectual, pérdida de memoria.
- Alteraciones de la libido.
- Trastornos del carácter y de la personalidad.
- Cefalea matutina.
- Alucinaciones hipnagógicas y conducta automática.
- Insomnio.
- Disnea de esfuerzo, edema periférico.

Es importante en la evaluación clínica de estos pacientes, la realización de una historia clínica detallada, con un interrogatorio dirigido al paciente y familiares, por la gran frecuencia con que el sujeto subestima o no relaciona trastornos que a veces lleva años padeciendo, con el consiguiente deterioro de su vida familiar y social.

El examen físico del paciente puede ser normal; sin embargo, es frecuente la asociación de obesidad (es más del 50 % de los sujetos con SAS), hipertensión arterial sistémica o poliglobulia. En 10-15 % de los pacientes pueden detectarse alteraciones cardiopulmonares en vigilia⁹⁰,

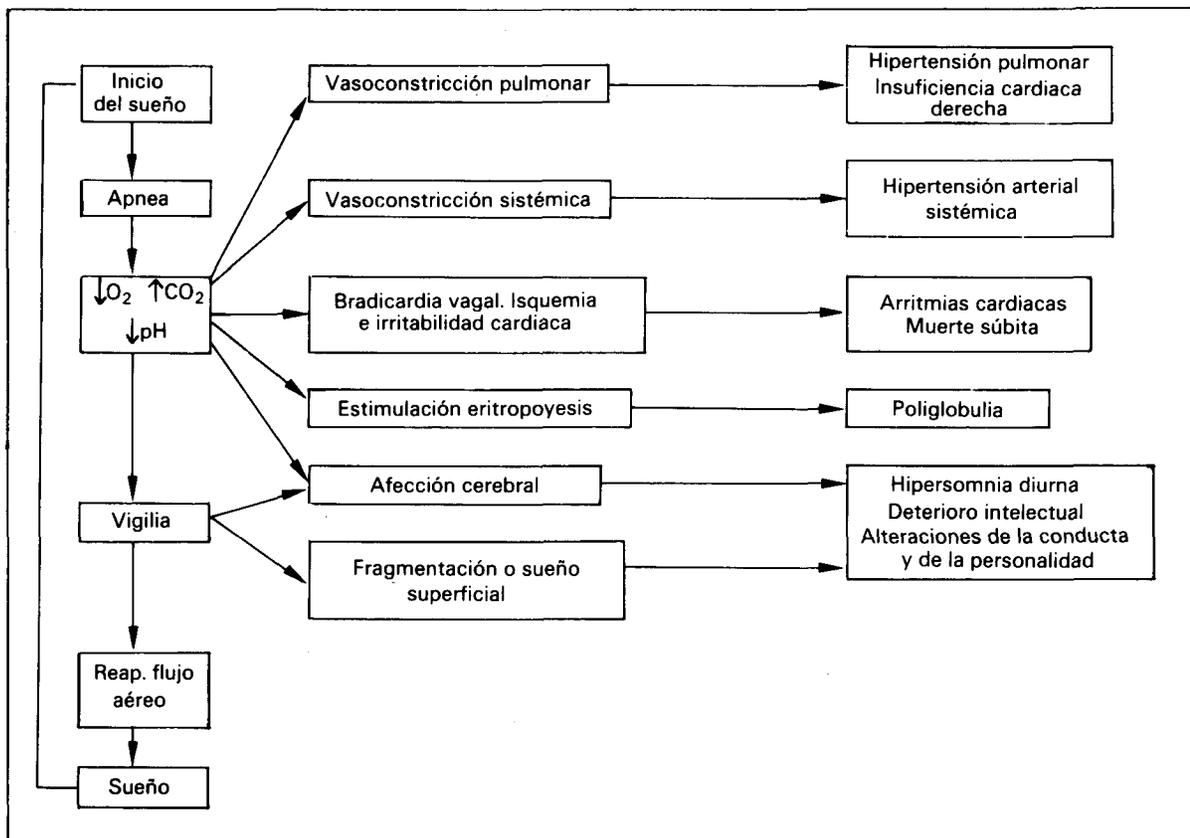
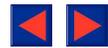


Fig. 2. Secuencia de los sucesos y complicaciones clínicas en el síndrome de apnea obstructiva tomado de Phillipson EA (21).

así como signos de hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria en estadios avanzados de la enfermedad.

La exploración funcional respiratoria puede mostrar una disminución de los volúmenes pulmonares estáticos derivada de la propia obesidad⁹¹, una elevación de la resistencia de la vía aérea, una alteración en la curva flujo-volumen por una obstrucción extratorácica y, en ocasiones, una disminución de la respuesta ventilatoria a los estímulos químicos que tal vez juegue un papel primario en el desarrollo de la insuficiencia respiratoria o sea secundaria a la propia hipoventilación asociada a la obstrucción de la vía aérea⁷¹.

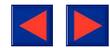
Fisiopatología de las principales características clínicas

Las características clínicas del paciente con SAS evolucionado, ya sea de tipo central u obstructivo, vienen dadas por la repetición, hasta cientos de veces por noche en muchos pacientes, de las pausas apnéicas en una sucesión de acontecimientos que aparecen esquematizados en la figura 2.

La hypersomnancia diurna y las alteraciones intelectuales y de la personalidad han sido relaciona-

das con la hipoxemia nocturna, habiéndose postulado una alteración de los neurotransmisores centrales en respuesta a los episodios recurrentes de hipoxia⁹². Se ha invocado también la hipercapnia y el frecuente despertar con la consiguiente fragmentación del sueño como causa de la hypersomnancia⁹³. Sin embargo, ninguno de dichos factores explican totalmente la hypersomnancia incapacitante que se da en gran número de estos pacientes, pues la hipercapnia puede producir confusión e incluso coma a niveles de PCO₂ superiores a 65-70 mmHg, lo que no es frecuente en estos enfermos, mientras están en vigilia. Además, pacientes con enfermedad pulmonar crónica evolucionada y grave alteración del intercambio de gases no presentan grados similares de somnolencia. Posiblemente la hipercapnia sea la causa de la cefalea y la confusión matutina⁹⁴. Se ha propuesto una hipótesis, aún especulativa, acerca de la posible acción de una sustancia provocadora de sueño (factor S)⁹⁵ que ha sido aislada en orina⁹⁶, aunque su relación con la hypersomnancia del síndrome de apnea es aún incierta.

Alteraciones hemodinámicas.— La presión arterial pulmonar y sistémica se elevan en coincidencia con los episodios de apnea, volviendo al valor basal al reanudarse la ventilación. Pero cuando las apneas se suceden con gran frecuencia



la presión no vuelve al nivel basal sino que aumenta de forma escalonada, normalizándose solamente con el despertar⁹⁰.

Estos cambios hemodinámicos se han documentado tanto en apneas de tipo central como mixto u obstructivo, aunque en estas últimas el aumento en la presión es mucho más pronunciado⁹⁷, habiéndose registrado en algunos pacientes presiones en capilar pulmonar capaces de producir edema pulmonar⁹⁸. Sin embargo, es difícil saber qué grado de desaturación arterial puede ser tolerado por el paciente antes de iniciarse la hipertensión pulmonar, poliglobulia u otras alteraciones derivadas de la hipoxemia. Por otra parte, los modelos animales sugieren que las variaciones intermitentes en la oxigenación tienen mayor repercusión en el lecho vascular pulmonar que la hipoxia mantenida⁹⁹. La retención de CO₂ en el sueño puede tener un efecto de sumación en la respuesta vascular pulmonar a la hipoxia¹⁰⁰.

La aparición de bradicardia sinusal u otras *arritmias cardiacas* como bloqueo A-V de segundo grado o asistolia es relativamente frecuente en coincidencia con los episodios de apnea^{90,101}. El mecanismo de estas arritmias parece ser el resultado de complejas interacciones en el sistema cardiorrespiratorio más que de una alteración cardíaca intrínseca puesto que los estudios electrofisiológicos realizados en estos pacientes no han mostrado alteraciones significativas¹⁰². Por otra parte, es sabido que estas bradiarritmias prácticamente desaparecen con la administración de atropina¹⁰³ y que los pacientes con alteración intrínseca del sistema nervioso autónomo no muestran la respuesta cardiovascular típica a la hipoxia e hipercapnia, como ocurre en el síndrome de Shy-Drager. Las arritmias ventriculares complejas son probablemente el resultado de un reflejo neural central, de un desequilibrio en el flujo sanguíneo miocárdico, de una alteración del equilibrio ácido-base, o de varios de estos factores a la vez¹⁰⁴. Las arritmias atriales, incluyendo flutter y fibrilación auricular, son posiblemente causadas por la hipertensión pulmonar y de aurícula derecha, habiéndose descrito su desaparición tras la traqueostomía¹⁰⁵.

Diagnóstico

El síndrome de apnea durante el sueño puede sospecharse en aquel paciente de edad media o avanzada, obeso, hipertenso, con una larga historia de somnolencia diurna y sueño intranquilo con grandes ronquidos y pausas respiratorias. Sin embargo, es cada vez más evidente la importancia del diagnóstico de estos trastornos en los estadios más precoces así como la valoración de la repercusión sistémica y factores asociados (enfermedad respiratoria de base, estrechamiento anató-

TABLA II

Protocolo de estudio. Síndrome de apnea

I Historia clínica y exploración general:
<ul style="list-style-type: none"> a) Obesidad, hipertensión arterial, corazón pulmonar, poliglobulia. b) Hipersomnia diurna, cefalea matutina, hipersensibilidad a sedantes, insomnio, comportamiento automático, enuresis, alteraciones ritmo respiratorio en el sueño, disminución de la libido, disminución del rendimiento intelectual.
II Exploración funcional respiratoria habitual + gasometría arterial, curvas flujo-volumen, test de hiperventilación, test de sensibilidad a hipoxia e hipercapnia.
III Exploraciones complementarias:
<ul style="list-style-type: none"> Estudio ORL - Tomografía de tráquea Indíces cefalométricos Estudio endocrinológico - Función tiroidea Exploración neurológica
IV Registro poligráfico y/o oximétrico en el sueño

mico y funcional de la vía aérea), o la detección de otras enfermedades metabólicas o neurológicas que puedan desencadenar o agravar estos trastornos.

Por ello cuando se sospeche la existencia de alguna alteración asociada (tabla II), debe realizarse en todos los pacientes una evaluación general y los test diagnósticos apropiados, además del registro poligráfico que dará el diagnóstico definitivo.

Registro poligráfico. — El diagnóstico de certeza del SAS se basa en la documentación de los episodios de apnea mediante la monitorización y estandarización de las fases del sueño, determinación de los parámetros respiratorios y registro de otras variables (EKG, presión esofágica, etc.) que nos permitan el diagnóstico y correcta clasificación de las apneas, así como una valoración de las repercusiones que a nivel sistémico tienen dichos trastornos.

Para la determinación de las fases del sueño es suficiente con dos canales de la lectura (C3A2/A2O1), con los electrodos de superficie situados según las normas internacionales 10-20¹⁰⁶, electrooculograma y electromiograma submentoniano. La lectura de las fases y su estandarización se realizan por intervalos de 20 segundos según las normas de Rechtschaffen et al¹⁰⁷.

Para la documentación de los episodios apneicos, definiendo como tales la ausencia de flujo aéreo oronasal durante más de 10 segundos, y su clasificación en apneas de tipo central y obstructivo, se han venido utilizando durante mucho tiempo los termistores captadores de flujo, situados frente a los orificios nasales y boca, junto a las bandas torácica y abdominal conectadas a un detector de volumen (Volucapt). Sin embargo,



este método proporciona una información cualitativa, es decir, la presencia o no de flujo aéreo o de movimiento toracoabdominal, pero no podemos hacer una valoración cuantitativa del volumen corriente lo cual es importante por ejemplo para determinar la existencia de hipopneas, que se definen como la disminución superior a un 50 % en el volumen corriente. En la actualidad podemos realizar dichas determinaciones mediante el método pletismográfico Resptrace¹⁰⁸ que permite determinar las variaciones de volumen de forma cuantitativa y diferenciar las apneas de tipo central y periférico; tiene además la ventaja adicional de producir mucho menor disconfort al paciente puesto que suprimimos los termistores oronasales y únicamente requiere dos bandas rodeando caja torácica y abdomen.

Es esencial asimismo la determinación de la saturación arterial de oxígeno, lo que se realiza habitualmente mediante el oxímetro cutáneo, método incruento y cuya exactitud y fiabilidad ha sido ampliamente estudiada¹⁰⁹; una alternativa a dicho oxímetro es el modelo Waters, diseñado para registros en niños aunque es menos exacto en la determinación de las oscilaciones de la SaO₂.

En algunos centros se utilizan los electrodos de superficie, principalmente para la determinación continua de la PCO₂. Estos electrodos, aunque son menos engorrosos para el paciente y parecen tener una sensibilidad aceptable, están sujetos a una serie de problemas de tipo técnico —interferencia con el sudor, panículo adiposo, etc.— que los hace menos fiables para el registro continuado de estos pacientes¹¹⁰.

Por último, es imprescindible el registro continuo de electrocardiograma mediante dos electrodos de superficie, debajo de clavícula derecha y a nivel de 7.º espacio intercostal izquierdo respectivamente, para el registro de las alteraciones del ritmo que pueden darse en coincidencia con las apneas.

Otros parámetros que pueden proporcionar información adicional si se dispone de los preamplificadores adecuados y de un polígrafo con el suficiente número de canales son el electromiograma intercostal, micrófono, registro continuo de la presión esofágica o de la presión arterial sistémica, etc.

Índices derivados del registro poligráfico. — El índice usado más comúnmente es el de Apnea más Hipopnea (A+H)I. Para obtenerlo se divide el número total de episodios de apneas e hipopneas durante el sueño, se divide por el tiempo total de sueño en minutos y se multiplica por 60; así, el índice (A+H)I da el número de episodios por hora de sueño. Aunque este índice proporciona una idea de la severidad del síndrome, está sujeto a algunas críticas: en primer lugar, el nivel de normalidad debería ajustarse a la edad y sexo

TABLA III
Tratamiento en el síndrome de apnea

<u>Tratamiento médico</u>
Profilaxis: Evitar fármacos depresores del centro respiratorio Evitar alcohol y drogas que alteren el despertar
Corrección de la obesidad
Tratamiento de las enfermedades subyacentes
TTO farmacológico: Estimulantes respiratorios Drogas neuroactivas
Oxigenoterapia nocturna
<u>Medidas mecánicas</u>
Corrección quirúrgica de las alteraciones anatómicas de orofaringe
Presión positiva continua (CPAP)
Marcapasos diafragmático
Ventilación asistida nocturna

del paciente, pues, aunque se ha adoptado como patológico un índice superior a 5, es arbitrario puesto que faltan estudios acerca de las oscilaciones del mismo según dichas variables¹¹¹.

Otros índices derivan de los valores de saturación arterial de oxígeno durante el registro poligráfico. Algunos cuentan el número de episodios asociados a un descenso en la SaO₂ por debajo del 90 % o del 80 %. Otros dan el número de caídas en la saturación arterial superior a un 4-5 % de la basal como «Índice de desaturación arterial» o bien el tiempo de sueño en que la saturación de oxígeno se mantiene por debajo de un nivel determinado. Otro parámetro para valorar la severidad de las apneas es su duración media.

Por último, se ha utilizado también el índice de arritmias cardíacas, que ayuda a valorar la severidad de algunas alteraciones específicas durante el sueño en los pacientes con síndrome de apnea.

Tratamiento

La aproximación terapéutica al enfermo diagnosticado de SAS debe ser individualizada, valorándose los signos y síntomas predominantes, la existencia o no de factores asociados o predisponentes, y el tipo de apnea que presenta, así como la severidad de la hipoxemia nocturna, arritmias cardíacas, etc.

Las medidas terapéuticas de que disponemos en la actualidad, las podemos clasificar en médicas y mecánicas (tabla III).

El *tratamiento médico* del SAS debe ir dirigido en primer lugar a evitar aquellos factores desencadenantes o que pueden agravar el síndrome. Por ejemplo, evitar el uso de depresores respiratorios o sedantes, incluyendo el alcohol, antihistamínicos, benzodiacepinas, etc^{65,112}. La privación de sueño o factores que puedan determinar un aumento en la resistencia de la vía aérea superior como la rinitis alérgica¹¹³.



La prevención o corrección de la obesidad es un factor preponderante en el tratamiento, principalmente en el síndrome de apnea obstructiva. La pérdida de peso, a veces de sólo algunos kilos, conduce a una mejoría clínica llamativa en algunos pacientes¹¹⁴. Sin embargo, es de señalar la falta de correlación existente entre sobrepeso y aparición de los síntomas, así como la dificultad de mantener a estos pacientes estabilizados en su peso normal, lo que ha llevado en algunos casos a la utilización de cirugía digestiva, siendo en la actualidad la gastroplastia la técnica con menores complicaciones y efectos secundarios, y que es defendida por algunos autores¹¹⁵. El tratamiento de problemas médicos como la insuficiencia cardíaca congestiva o la poliglobulia puede disminuir signos y síntomas del SAS por reducción del tiempo de circulación y por favorecer la estabilización del control respiratorio. Asimismo, la corrección de enfermedades subyacentes, como el hipotiroidismo, debe realizarse mediante el tratamiento sustitutivo adecuado.

El uso de oxigenoterapia nocturna de bajo flujo en el tratamiento del SAS ha sido y sigue siendo muy controvertido. Mientras para algunos autores el oxígeno prolonga la duración de las apneas aumentando el riesgo de acidosis y de arritmias cardíacas¹¹⁶, para otros el beneficio que comporta la prevención de la hipoxia y la mejoría de la función cardiovascular justifica su utilización a largo plazo¹¹⁷. La razón de estas contradicciones puede explicarse por los distintos factores que participan en el desarrollo del SAS. Si la apnea obstructiva está en relación a una progresiva disfunción del control central de la ventilación debida a la misma hipoxia¹¹⁸, el uso del oxígeno estaría evidentemente justificado; por otra parte, la oxigenoterapia nocturna no está indicada en los pacientes con SAS que presentan obstrucción mecánica en la vía aérea u obesidad extrema, pudiendo incluso ser perjudicial. Su uso puede ser de valor en pacientes con apneas de predominio central o mixto¹¹⁹.

Los estudios realizados con fármacos en el SAS han sido llevados a cabo con resultados diversos, siendo en la actualidad el uso de drogas empírico y sujeto a investigación. La utilización de acetazolamida en pacientes con apneas de predominio central ha sido defendida por algunos autores¹²⁰ como un estimulante respiratorio que actúa mediante la instauración de una acidosis metabólica; sin embargo, otros estudios realizados con esta droga no han mostrado resultados favorables¹¹.

El tratamiento farmacológico del síndrome de apnea obstructiva se basa en actuar sobre los mecanismos de control mediante el aumento del impulso respiratorio a los músculos de la vía aérea superior; el uso de medroxiprogesterona, estimulante respiratorio, ha dado resultados diversos; Orr et al¹²¹ encuentran una mejoría sintomática

en algunos pacientes, lo que atribuyen a una mejoría en la oxigenación, sin variación significativa en el índice de apnea, mientras que Strhol et al¹²² refieren una mejoría objetiva con disminución en el número de apneas. La progesterona, 60 mg/día por vía oral, es utilizada en general en pacientes con síndrome de apnea moderado o en mujeres postmenopáusicas¹²³, aunque carecemos de datos acerca de los posibles efectos secundarios de esta droga a largo plazo.

Otros fármacos utilizados son los antidepresivos tricíclicos, protriptilina y clomipramina¹²⁴. El mecanismo de acción principal es por supresión de la fase REM del sueño¹²⁵, fase en la que generalmente es más severa la hipoxemia arterial. Sin embargo, estos fármacos han mostrado diversos inconvenientes, como un efecto rebote con mayor porcentaje de fase REM al suprimir la medicación, o la aparición de tolerancia y mayor frecuencia de arritmias cardíacas en el tratamiento con protriptilina.

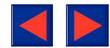
Otras drogas que están todavía en fase de investigación, de las que no poseemos todavía resultados concluyentes, son: estriquina¹²⁶, naloxone¹²⁷, nicotina¹²⁸, teofilina y bromocriptina¹²⁹.

Medidas mecánicas y quirúrgicas. — En los casos en que hay un estrechamiento anatómico de la vía aérea, su corrección quirúrgica (adenoidectomía⁷⁴, amigdalectomía⁷⁵, osteotomía mandibular)¹³⁰ puede conducir a la mejoría de los síntomas y, en ocasiones, a la reversión total del síndrome.

Otros procedimientos quirúrgicos sobre la vía aérea superior han sido realizados en pacientes en los que sin una estenosis mecánica evidente, la simple inspección clínica revela la existencia de una úvula engrosada con un paladar blando hipotónico y edematoso, lo que evidentemente reduce el calibre a nivel de orofaringe, tratándose además de una zona fácilmente colapsable dadas sus características físicas. En estos sujetos se ha propuesto la realización de la palatofaringoplastia (PPP)¹³¹, técnica que si bien ha sido muy controvertida por la posibilidad de provocar efectos indeseables como alteraciones de la deglución, rinolalia, etc., parece dar muy buenos resultados en la experiencia de algunos autores^{132,133}.

De confirmarse estos resultados sería tal vez la alternativa terapéutica, junto a la CPAP de la que hablaremos más adelante, de mayor validez en los pacientes con apneas de tipo obstructivo.

La traqueostomía con cierre diurno, que tuvo su momento de entusiasmo hace algunos años^{134,135}, ha ido restringiéndose progresivamente en su aplicación puesto que, aunque evidentemente es el bypass más efectivo para la oclusión de la vía aérea superior, la frecuencia de efectos indeseables, tanto de tipo local (infección, formación de tejido de granulación) como las complicaciones generales y efectos psíquicos¹³⁶, ha hecho



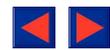
que en la actualidad sean muy reducidas sus indicaciones, siendo en general preferible intentar antes otras medidas terapéuticas.

El método desarrollado por Sullivan et al¹³⁷ consistente en evitar el colapso de la vía aérea mediante la aplicación de una presión positiva continua nasal está dando resultados muy alentadores en los pacientes con apneas de tipo obstructivo¹³⁸ asimismo, los controles a largo plazo parecen confirmar que dicho sistema es relativamente bien tolerado por el paciente¹³⁹, por ello tal vez sea en este momento la medida terapéutica eficaz en el OSAS menos agresiva.

En pacientes con apneas de predominio central se han intentado algunas otras medidas terapéuticas como la implantación del marcapasos diafragmático¹⁴⁰ o la ventilación asistida nocturna mediante la utilización del pulmón de acero o de la coraza torácica que actúa creando una presión negativa alrededor de tórax¹⁴¹. En todas ellas uno de los principales inconvenientes descritos es la facilitación del colapso de la vía aérea superior por lo que es frecuente la necesidad de practicar la traqueotomía, como han descrito Glenn et al⁵² en pacientes con marcapasos diafragmático implantado.

BIBLIOGRAFIA

1. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953; 118:273.
2. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957; 9:73.
3. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1966; 2:167.
4. De Marco FJ, Winne W, Block AJ, Boysen PG, Taasan VC. Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the «Blue and Bloated» Syndrome. *Chest* 1981; 79:621-625.
5. Guilleminault C, Kurland G, Wonkle R, Miles LE. Severe Kyphoscoliosis, breathing and sleep (The «Quasimodo» syndrome during sleep). *Chest* 1981; 79:626-630.
6. LUGARESI E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P, Zucconi M, Mondini S. Sleep related respiratory impairment. *Bull Europ Physiopath Res* 1982; 18 (suppl 4):187-198.
7. Bradley TD, Day A, Hyland RH, Webster P, Rutherford R, Mc Nicholas W, Phillipson EA. Chronic ventilatory failure caused by abnormal respiratory pattern generation during sleep. *Am Rev Res Dis* 1984; 130:678-680.
8. Guilleminault C, Van Den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: *Sleep apnea syndromes*. Ed by Guilleminault C and Dement WC. New York. Alan R Liss 1978; 1-12.
9. Phillipson EA. Regulation of breathing during sleep. *Am Rev Res Dis* 1977; 155:217-227.
10. Wynne JW, Block AJ, Hemenway J, Hunt LA, Flock MR. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COPD). *Am J Med* 1979; 66:573-579.
11. Guilleminault C, Dement WC. Sleep apnea syndrome and related sleep disorders. In: *Sleep disorders: Diagnosis and treatment*. Ed by RL Williams and I. Koracan. New York. John Wiley 1978; 9-28.
12. Coleman RM and others. Sleep-Wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA* 1982; 247:997-1003.
13. Lavie P. Sleep disturbances in industry workers. *Sleep Res* 1980; 9:209-221.
14. Mondini S, Zucconi M, Cirignotta F, Aguglia U, Lenzi PL, Zauli C, Lugaresi E. Snoring as a risk factor for cardiac and circulatory problems: an epidemiological study. In: *Sleep/Wake disorders, Natural history, epidemiology and long-term evolution*. Ed by Guilleminault C and Lugaresi E. New York. Raven Press 1983; 99-105.
15. Dement WC, Carskadon MA, Richardson G. Excessive daytime sleepiness in the sleep apnea syndrome. In: *Sleep apnea syndromes*. Ed by Guilleminault and Dement. New York. Alan R Liss 1978; 23-46.
16. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. Sleep disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980; 69:75-79.
17. Tonkin SL, Stewart JH, Withey S. Obstruction of the upper airway as a mechanism of sudden infant death: evidence for a restricted nasal airway contribution to pharyngeal obstruction. *Sleep* 1980; 3:375-382.
18. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett H. Obstructive sleep apnea in family members. *New Eng J Med* 1978; 299:969-973.
19. Shannon DC. The sudden infant death syndrome. *Clin Chest Med* 1980; 1:327-338.
20. Weil JV. Familial factors, ventilatory control and sudden infant death. *N Eng J Med* 1980; 302:517-519.
21. Phillipson EA, Bowes G. Sleep disorders. In: *Update: Pulmonary disease and disorders*. AP Fishman. Ed Mc Graw-Hill 1982; 256-273.
22. Cherniack NS. Sleep apnea and its causes. *J Clin Invest* 1984; 73:1501-1506.
23. Santiago TV, Scardella AT, Edelman NH. Determinants of the ventilatory responses to hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:179-182.
24. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis (State of the art)* 1978; 118:909-939.
25. Guilleminault C, Elridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976; 58:23.
26. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Cirignotta F. Hypersomnia with periodic apnea. In: *Narcolepsy*. C Guilleminault, WC Dement and P Passovant. New York. Ed. Spectrum 1976; 351.
27. Cirignotta F, Legaresi E. Some cineradiographics aspects of snoring and obstructive apneas. *Sleep* 1980; 3:225-226.
28. Pedro-Botet Pons J, Fuentes Otero FJ, Sagalés MT, Moreno Fuentes JA, Roca Montanari A. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de hipersomnia diurna y respiración periódica durante el sueño. Consideraciones etiopatogénicas. *Med Clin* 1978; 70:149.
29. Weitzman E, Pollak CP, Borowiecky B, Burack B, Shprintzen R, Rakoff S. The hypersomnia-Sleep apnea syndrome: site and mechanism of upper airway obstruction. In: *Guilleminault C, Dement WC eds. Sleep apnea syndromes*. New York. Alan R Liss 1978; 235-248.
30. Sauerland E, Orr WC, Hairston LE. EMG patterns of oropharyngeal muscles during respiration in wakefulness and sleep. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1981; 21:307-316.
31. Guilleminault C, Hill MW, Simmons FB, Dement WC. Obstructive sleep apnea. Electromyographic and fiberoptic studies. *Exper Neurol* 1978; 62:48-67.
32. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* 1979; 46:772-779.
33. Sauerland E, Harper R. The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle. *Exper Neurol* 1976; 51:160-170.
34. Anch AM, Remmers JE, Sauerland EK, DeGroot WJ. Oropharyngeal patency during waking and sleep in the Pickwickian syndrome: electromyographic activity of the tensor veli palatini. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1981; 21:317-330.
35. Remmers J, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM.



Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44:931-938.

36. Martin RJ, Pennock BE, Orr WC, Sanders MH, Rogers RM. Respiratory mechanics and timing during sleep in occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1980; 48:432-437.

37. Onal E, Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:676-680.

38. Orr WC, Stahl ML. Responses to airway occlusion during sleep in symptomatic and asymptomatic patients with sleep apnea (abstract). *Chest* 1982; 85:236.

39. Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M et al. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol* 1980; 49:638-642.

40. Mitchell RA, Berger AJ. Neural regulation of respiration. *Am Rev Respir Dis* (state of the art) 1975; 111:206-224.

41. Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Eng J Med* 1981;305:325-330.

42. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:632-639.

43. Hedemark LL, Kronenberg RS. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults. *J Appl Physiol* 1982; 53:307-312.

44. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudegal DW, Zwillich CW. Hypoxic ventilatory response decrease during sleep in normal men. *Am Respir Dis* 1982; 125:286-289.

45. Onal E, Lopata M, O'Connor T. Pathogenesis of apneas in hypersomnia sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:167-174.

46. Ghote B, Goldman MD, Cherniack NS, Mantey P. Effect of progressive hypoxia on breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:97-102.

47. Cherniack NS, Von Euler C, Homma I, Kao FF. Experimentally induced Cheyne-Stokes breathing. *Respir Physiol* 1979; 37:185-200.

48. Weiner D, Mitra J, Salamone Jm Cherniack NS. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol* 1982; 52:530-536.

49. Bruce EN, Mitra J, Cherniack NS. Central and peripheral chemoreceptor inputs to phrenic and hypoglossal motoneurons. *J Appl Physiol* 1982; 53:1504-1511.

50. Sanders MH, Rogers RM, Pennock BE. Prolonged expiratory phase in sleep apnea. A unifying hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:401-408.

51. Sanders MH, Moore SE. Inspiratory and expiratory partitioning of airway resistance during sleep in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:554-558.

52. Gleen WWL, Gee JBL, Cole DR, Farmer WC, Shaw RK, Bechman CHB. Combined central alveolar hypoventilation and upper airway obstruction. Treatment by tracheostomy and diaphragm pacing. *Am J Med* 1978; 64:50-60.

53. Kriger J, Kurtz D. EEG changes before and after apnea. In: Sleep apnea syndromes. C Guilleminault and WC Dement Eds. New York. Alan R Liss 1978; 161-176.

54. Huhelin A, Bonvallet M, Dell P. Activation reticulair et corticale d'origine chemoceptive au cours de l'hypoxie. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1959; 11:325-340.

55. Anthonisen NR, Kryger MH. Ventilation and arousal responses to hypoxemia in sleep. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:1-2.

56. Bowes G, Townsend ER, Bromley SM, Kozar LF, Phillipson EA. Role of the carotid body and of afferent vagal stimuli in the arousal response to airway occlusion in sleeping dogs. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:644-647.

57. Sullivan CE, Kozar LF, Murphy E, Phillipson EA. Arousal, ventilatory and airway responses to bronchopulmonary stimulation in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 1979; 47:17-25.

58. Bowes G, Phillipson EA. Arousal responses to respiratory stimuli during sleep. In: Sleep and breathing. New York. Marcel Dekker Inc. 1984; 137-162.

59. Phillipson EA, Sullivan CE. Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:807-809.

60. Valdes-Dapena M. Sudden unexplained infant death, 1970 through 1975, an evolution in understanding. *Pathol Annu* 1977; 12:117.

61. Guilleminault C, Rosekind M. The arousal threshold, sleep deprivation sleep fragmentation and obstructive sleep apnea syndrome. *Bull Physiopathol Respir* 1981; 17:341-349.

62. Sullivan CE, Murphy E, Kozar LF, Phillipson EA. Waking and ventilatory responses to laryngeal stimulation in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 1978; 45:681-689.

63. White DP, Douglas NJ, Pickett CHK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:984-986.

64. Phillipson EA, Bowes G, Sullivan CE, Woolf GM. The influence of sleep fragmentation of arousal and ventilatory responses to respiratory stimuli. *Sleep* 1980; 3:281-288.

65. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:353-359.

66. Hedemark LL, Kronenberg RS. Flurazepam attenuates the arousal response to CO₂ during sleep in normal subjects. *Am Rev Res Dis* 1983; 128:980-983.

67. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, Creagh EM, Weil JV. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975; 59:343-348.

68. Orr WV, Martin RJ, Patterson CD, Pennock B, Rogers RM. HYpercapnic ventilatory response and mouth occlusion reponses in patients with sleep apnea (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1978, 117:380.

69. Garay SM, Rapoport D, Sorokin B, Epstein H, Feinberg I, Goldring R. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Res Dis* 1981; 124:451-457.

70. Aubert-Tulkens G, Willems B, Veriter CL, Coche E, Stanescu DC. Increase in ventilatory response to CO₂ following tracheostomy in obstructive sleep apnea. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16:587-593.

71. Guilleminault C, Cummiskey J. Progressive improvement of apnea index and ventilatory to CO₂ after tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:14-20.

72. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Medori R, Montagna P. Ondine's curse and its opposite. In: Sleep Disorders: Intersections of basic and clinical research. New York. MH Chase Ed. Spectrum 1982; 41-47.

73. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Saunders NA. Pathophysiology of sleep apnea. In: Sleep and breathing. NA Saunders, CE Sullivan Eds. New York. Marcel-Dekker 1984; 299-364.

74. Mangat E, Orr WC, Smith RO. Sleep apnea, hypersomnolence and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement. *Arch Otolaryngol* 1977; 103:383-386.

75. Alfageme I, Rodríguez Becerra E, Barrot Cortés E. Corazón pulmonar crónico secundario a hipertrofia amigdalares. *Rev Clin Esp* 1983; 169:353.

76. Conway WA, Bower GC, Barnes ME. Hypersomnolence and intermittent upper airway obstruction: occurrence caused by micrognathia. *JAMA* 1977; 237:2740-2742.

77. Imes NK, Orr WC, Smith RO, Rogers RM. Retrognathia and sleep apnea. A life threatening condition masquerading as narcolepsy. *JAMA* 1977; 237:1596-1597.

78. Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:640-645.

79. Mezon BJ, West P, McLean JP, Druyger MH. Sleep apnea in acromegaly. *Am J Med* 1980; 69:615-619.

80. Orr WC, Males JL, Imes NK. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am J Med* 1981; 70:1061-1066.

81. Zorick E, Roth T, Kramer M, Flessa H. Exacerbation of upper airway sleep apnea by lymphocytic lymphoma. *Chest* 1980; 77:689-690.

82. Guilleminault C, Mondini S. Need for multi-diagnostic approaches before considering treatment in obstructive sleep apnea. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1983; 19:583-589.

83. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:355-360.



84. Haponik EF, Allen RP, Smith PL, Kaplan J. Abnormal inspiratory flow-volume curves in patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:571-574.
85. Sanders MH, Martin RJ, Pennock BE, Rogers RM. The detection of sleep apnea in the awake patient. *JAMA* 1981; 245:2414-2418.
86. Suratt PM, Dee Pm Atkinson L, Armstrong P, Wilhoit SC. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:487.
87. Haponik EF, Bohlman ME, Smith PL, Allen R, Goldman S, Bleecker ER. CT-Scanning in obstructive sleep apnea: correlation of structure with airway physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:107 (abstract).
88. Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1983; 6:303-311.
89. Brown IG, Bradley TD, Phillipson EA, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:211-215.
90. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FD, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976; 85:714-719.
91. Fuentes FJO, Pedro-Botet JP, Romero RG, Farrerons MMV. A propósito de siete observaciones de síndrome de Pickwick. Importancia diagnóstica de la respiración periódica durante el año. *Med Clin (Barc)* 1973; 61:603-611.
92. Gibson GE, Duffy TE. Impaired synthesis of acetylcholine by mild hypoxia or nitrous oxide. *J Neurochem* 1981; 36:28-33.
93. Weitzman E. The syndrome of hypersomnia and sleep induced apnea. *Am J Med* 1979; 75:414-415.
94. Barlow PB, Bartlett D, Hauri P, Hellerson C, Nattie EE, Remmers JE, Schmidt-Nowara WW. Idiopathic hypoventilation syndrome: importance of preventing nocturnal hypoxemia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:141-145.
95. Barvezi A, Cirignotta F, Coccagna G, Calderini G, Lugaresi E. Cerebrospinal fluid homovanilic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in hypersomnia with periodic apnea or idiopathic hypersomnia: preliminary results. *Sleep* 1980; 3:347-350.
96. Krueger JM, Pappenheimer JR, Karnovsky ML. The composition of sleep-promoting factor Rx isolated from human urine. *J Biol Chem* 1982; 257:1644-1669.
97. Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressure in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol* 1981; 1:67-74.
98. Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA. Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. *Chest* 1982; 82:122-124.
99. Miller MA, Hales CE. Stability of alveolar hypoxic constriction with intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 1980; 49:846-850.
100. Fishman AP. Vasomotor regulation of the pulmonary circulation. *Ann Rev Physiol* 1980; 42:211-220.
101. Imaizumi T. Arrhythmias in sleep apnea. *Am Heart J* 1980; 100:513-516.
102. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63:348-358.
103. Guilleminault C, Winkle R, Connolly S, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep syndrome. *Lancet* 1984; 21:126-131.
104. Donald DE, Shepherd JT. Autonomic regulation of the peripheral circulation. *Ann Rev Physiol* 1980; 42:429-440.
105. Bartall HE, Tye KH, Roper P, Dresser KB, Benichou A. Atrial flutter associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1980; 140:121-122.
106. Jasper MH (committee Chairman). The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10:371-375.
107. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep states of human subjects. National Institutes of Health publication n.º 204. Washington DC 1968.
108. Cohn M. Respiratory monitoring during sleep. Respiratory inductive plethymography. In: *Sleeping and waking disorders: indications and techniques*. C. Guilleminault Ed. California. Addison-Wesley 1982; 213-224.
109. Saunders NA, Powles ACP, Rebeck AS. Ear oxymetry: accuracy and practicability in the assessment of arterial oxygenation. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:745-749.
110. McLellan PA, Goldstein RS, Ramcharan V, Rebeck AS. Transcutaneous carbon dioxide monitoring. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:199-201.
111. Berry DTr, Webb WB, Block AJ. Sleep apnea syndrome. A critical review of the apnea index as a diagnostic criterion. *Chest* 1984; 86(4):529-531.
112. Dolly FR, Block AJ. Effect of fluorazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982; 73:239-243.
113. Mc Nicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, Phillipson EA. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:625-628.
114. Harman EM, Wynne JW, Block AJ. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest* 1982; 3:291-294.
115. Halverson JD, Zuckerman GR, Koehler RE, Gentry K, Michael HEB, De Schryver-Keckskemeti K. Gastric bypass for morbid obesity: a medical-surgical assessment. *Ann Surg* 1981; 194:152-158.
116. Motta J, Guilleminault C. Effects of oxygen administration in sleep induced apneas. In: *Sleep apnea syndromes*. C Guilleminault and WC Dement Eds. New York. Alan R Liss 1978; 137-144.
117. Martin RJ, Sanders MH, Gray BA, Pennock BE. Acute and long-term ventilatory effects of hyperoxia in the adult sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:175-180.
118. Longobardo GS, Ghote B, Goldman MD, Cherniack NS. Sleep apnea considered as a control system instability. *Respir Physiol* 1982; 50:311-333.
119. Smith PL, Haponick EF, Bleecker ER. The effects of oxygen in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:958-963.
120. White DP, Zwillich CW, Pickett CR, Findley LJ, Huggel DW, Weil JV. Central sleep apnea: improvement with acetazolamide therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:177.
121. Orr WC, Imes NK, Martin RJ. Progesterone therapy in obese patients with sleep apnea. *Arch Intern Med* 1979; 139:109-111.
122. Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH. Progesterone administration and progressive sleep apnea. *JAMA* 1981; 245:1230-1232.
123. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG, Lindsey S, Martin C, Canton B. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med* 1981; 70:506-510.
124. Smith PL, Haponik EF, Allen RP, Bleecker ER. The effects of protriptyline in sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:8-13.
125. Brownwell LG, West P, Sweathman P, Acres JC, Kryger MH. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307:1037-1042.
126. Remmers JE, Anch AM, DeGroot WJ, Vaker JP Jr, Sauerland EK. Oropharyngeal muscle tone in obstructive sleep apnea before and after strychnine. *Sleep* 1980; 3:447-454.
127. Schiffman PL, Friedman B, Santiago TV, Edelman NH. Effect of naloxone on ventilatory control in parents of victims of sudden infant death syndrome. *Am Rev Respir Div* 1984; 130:964-968.
128. Ghote B, Kingman FCCP, Strohl P, Levin S, Cherniack NS. Nicotine: a different approach to treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 87:11-17.
129. Guilleminault C, Hayes B. Naloxone, theophylline, Bromocriptine and obstructive sleep apnea. Negative results. *Bull Europ Physiopath Resp* 1983; 19:632-634.
130. Riñey R, Guilleminault VC, Powell N, Derman S.



Mandibular osteotomy and hyoid bone advancement for obstructive sleep apnea: a case report. *Sleep* 1984; 7:79-82.

131. Fujita S, Zorick F, Conway W, Roth T, Hartse KM, Piccone P. Uvulopalato-pharyngoplasty: a new surgical treatment for upper airway sleep apnea. *Sleep Res* 1980; 9:197.

132. Perelló E, Quesada P, Pedro-Botet J, Roca A. Surgical treatment of the Pickwickian syndrome and allied syndromes (obstructive sleep apnea syndrome). Abstracts XII World Congress of ORL. Budapest 1981; 542:123.

133. Simmons FB, Guilleminault C, Silvestri R. Snoring and some obstructive sleep apnea can be cured by oropharyngeal surgery. Palatopharyngoplasty. *Arch Otolaryngol* 1983; 109:503-507.

134. Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS, Dement WC. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep induced apneas. *Ann Intern Med* 1978; 89:454-458.

135. Conway V, Victor L, Fujita S, Zovick F, Roth T. Long term experience with tracheostomy for sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:122.

136. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, Cumiskey J, Rosekind M, Schroeder JS, Dement WC. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long term follow up experience. *Arch Intern Med* 1981; 141:985-988.

137. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-866.

138. Remmers JE, Sterling JA, Thorarinsson B, Kuna ST. Nasal airway positive pressure in patients with occlusive sleep apnea. Methods and feasibility. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:1152-1155.

139. Rapoport DM, Sorkin B, Garay SM, Goldring RM. Reversal of the «Pickwickian» syndrome by long term use of nocturnal nasal airway pressure. *N Eng J Med* 1982; 307:931-933.

140. Gleen WWL. Diaphragm pacing: present status. *Pace* 1978; 1:357-370.

141. Garay SM, Turino GM, Goldring RM. Sustained reversal of chronic hypercapnia in patients with alveolar hypoventilation syndromes. *Am J Med* 1981; 70:269-274.