

Gloria Tejero-Garcés Galve

Valoración de la efectividad del
tratamiento del síndrome de
apnea-hipopnea del sueño (SAHS)
a través del estudio de la retina
mediante tomografía de
coherencia óptica (OCT)

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Vicente González, Eugenio
Ascaso Puyuelo, Francisco Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD
DEL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME
DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO
(SAHS) A TRAVÉS DEL ESTUDIO DE
LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA**

Autor

Gloria Tejero-Garcés Galve

Director/es

Vicente González, Eugenio
Ascaso Puyuelo, Francisco Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2016

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
2015

Valoración de la efectividad
del tratamiento del síndrome
de apnea-hipopnea del sueño
(SAHS)
a través del estudio de la
retina mediante tomografía
de coherencia óptica
(OCT)

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por:
Gloria Tejero-Garcés Galve
Dirigida por:
Francisco Javier Ascaso Puyuelo
Eugenio A. Vicente González

Dr. Francisco Javier Ascaso Puyuelo, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de Zaragoza y Jefe de Sección de la Unidad de Retina Médica y Quirúrgica del Servicio de Oftalmología del H.C.U. Lozano Blesa de Zaragoza.

Dr. Eugenio A. Vicente González, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de Zaragoza y Jefe de Sección de Otorrinolaringología Pediátrica y Trastornos Respiratorios del Sueño del Servicio de Otorrinolaringología del H.U. Miguel Servet de Zaragoza.

En calidad de directores de esta tesis, hacen constar que:

La tesis doctoral titulada “Valoración de la efectividad del tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) a través del estudio de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT)”, ha sido realizada por Dña. Gloria Tejero-Garcés Galve, bajo su dirección, y reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa, en su día, ante el tribunal correspondiente.

Los cuales firman en Zaragoza, a 3 de Noviembre de 2015.

Dr. Francisco Javier Ascaso Puyuelo

Dr. Eugenio A. Vicente González

La autora manifiesta no tener ningún interés comercial ni vínculo económico con los medios técnicos empleados en la realización de esta tesis.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A Eugenio Vicente y Javier Ascaso, por confiar en mí y proponerme un trabajo interesante; por estar pendientes en todo momento y hacer posible esta tesis doctoral.

A Paula Casas, por su ayuda, esfuerzo y ejemplo.

A Antonio Bravo, por su paciencia con mi ignorancia en estadística.

A mis hermanos, por su paciencia con mi ignorancia en informática.

A mis padres, por no insistir en que acabara la tesis.

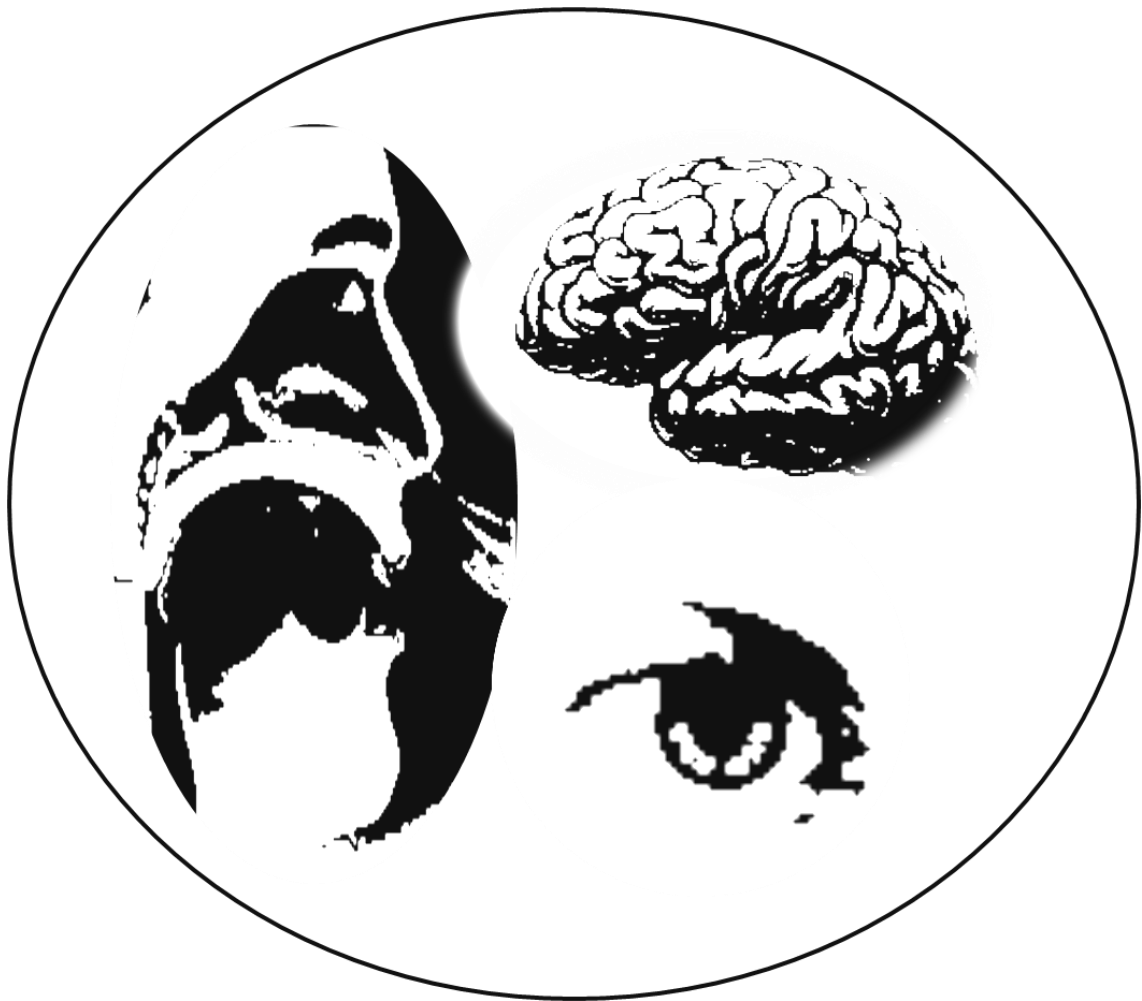
A Guillermo Plaza, por insistir en que la acabara.

Al amor, por no aparecer hasta que este trabajo hubiera terminado.

“El aprendizaje es experiencia.

Todo lo demás es información”

Albert Einstein



ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AASM: American academy of sleep medicine

ACV: accidente cerebrovascular

ANR: anillo neurorretiniano

BIPAP o BPAP: sistema de bipresión positiva

BIS: índice biespectral

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina

CITS: clasificación internacional de los trastornos del sueño

CPAP: continuous positive airway pressure

CT90: porcentaje de tiempo con saturación arterial de oxígeno por debajo de 90

Cup/Disc ratio: cociente excavación/disco

CV: campo visual

DISE: drug induced sleep endoscopy

DM: diabetes mellitus

EPR: epitelio pigmentario de la retina

ERAM: esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares

ESD: excesiva somnolencia diurna

FAM o DAM: férula o dispositivo de avance mandibular

FDA: food and drug administration (agencia de alimentos y medicamentos)

FTP: Friedman tongue position

GES: Grupo español de sueño

HIRW: horizontal integrated Rim width (área del ANR)

HTA: hipertensión arterial

HTP: hipertensión pulmonar

IDES: índice de desaturación

IAH: índice de apnea-hipopnea del sueño

IAR: índice de alteración respiratoria

IMC: índice de masa corporal

MLI: membrana limitante interna

mm: milímetros

MPH: distancia del plano mandibular-hioides

nm: nanómetros

OCT: optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)

PCR/PR: poligrafía cardiorrespiratoria o respiratoria

PIO: presión intraocular

POSA: positional OSAS (SAHS posicional)

PSG: polisomnografía

RGE: reflujo gastroesofágico

RNFL: retinal nerve fibre layer

SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SEPAR: Sociedad española de patología respiratoria

SM: síndrome metabólico

SNC: sistema nervioso central

TD-OCT: time-domain OCT (OCT de dominio tiempo)

Tipos de colapso de la VAS: AP (antero-posterior); L (lateral); C (concéntrico).

TLMS: test de latencias múltiples del sueño

TMV: test de mantenimiento de la vigilia

TORS: transoral robotic surgery (cirugía robótica transoral)

UPPP: uvulopalatofaringoplastia

VAS: vía aérea superior

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VIRA: vertical integrated Rim area (volumen del ANR)

µm: micras

ÍNDICE

INDICE

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	27
2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS	31
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	35
4. INTRODUCCIÓN	39
4.1. Conceptos otorrinolaringológicos	39
4.1.1. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)	41
4.1.1.1. Definición	41
4.1.1.2. Conceptos	41
4.1.2. Manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos del SAHS	43
4.1.2.1. Manifestaciones clínicas	43
4.1.2.2. Síntomas comunes a otros trastornos del sueño	44
4.1.2.3. Criterios diagnósticos	46
4.1.3. Fisiopatología del SAHS	47
4.1.4. Secuelas fisiopatológicas y clínicas del SAHS	49
4.1.4.1. Secuelas cardiovasculares	49
4.1.4.2. Secuelas metabólicas	51
4.1.4.3. Secuelas neuropsíquicas	51
4.1.4.4. Secuelas oftalmológicas	52
4.1.5. Epidemiología del SAHS	54
4.1.6. Diagnóstico del SAHS	56
4.1.6.1. Diagnóstico de sospecha	56
4.1.6.2. Diagnóstico de certeza: estudios de sueño	58
4.1.6.3. Diagnóstico topográfico: exploración de la vía aérea superior (VAS)	61
4.1.7. Tratamiento del SAHS	66
4.1.7.1. Medidas higiénico-dietéticas	66
4.1.7.2. Tratamiento médico	67
4.1.7.3. Tratamiento instrumental: CPAP, BiPAP y APAP	69
4.1.7.4. DAM o FAM	73
4.1.7.5. Tratamiento quirúrgico	74
4.1.8. Pronóstico y evolución del SAHS	80
4.2. Conceptos oftalmológicos	83
4.2.1. La retina	85
4.2.1.1. Estructura microscópica de la retina: células y capas	85
4.2.1.2. Estructura macroscópica de la retina	87
4.2.2. Vascularización de la retina	88
4.2.3. Vía óptica	90
4.2.3.1. Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)	90
4.2.3.2. Nervio óptico	90
4.2.3.3. Quiasma óptico	92
4.2.3.4. Cintillas ópticas	92

4.2.3.5.	Núcleos y áreas visuales	92
4.2.4.	Tomografía de coherencia óptica (OCT)	93
4.2.4.1.	Concepto de coherencia óptica	93
4.2.4.2.	Tipos de OCT	94
4.2.4.3.	Propiedades ópticas de los tejidos	95
4.2.4.4.	OCT y anatomía de la retina	96
4.2.4.5.	OCT de dominio tiempo	98
4.2.5.	Perimetría	105
4.2.6.	Reproducibilidad de la prueba	106
5.	ESTADO ACTUAL DEL TEMA	109
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	115
6.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	115
6.2.	POBLACIÓN MUESTRAL	115
6.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	116
6.3.1.	Criterios de inclusión	116
6.3.2.	Criterios de exclusión	116
6.4.	PROTOCOLO DEL ESTUDIO	118
6.5.	PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN	118
6.5.1.	Exploración otorrinolaringológica	118
6.5.1.1.	Anamnesis	118
6.5.1.2.	Exploración física	119
6.5.2.	Estudio de sueño para confirmación del SAHS	119
6.5.3.	Exploración oftalmológica pre-tratamiento	120
6.5.4.	Clasificación por grupos de tratamiento	122
6.5.5.	Estudio de sueño de control post-tratamiento	125
6.5.6.	Exploración oftalmológica post-tratamiento	125
6.6.	RECOGIDA DE DATOS	126
6.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	127
6.8.	TAMAÑO MUESTRAL	128
7.	RESULTADOS	131
7.1.	CAUSAS DE EXCLUSIÓN	131
7.2.	ANÁLISIS DESCRIPTIVOS	133
7.2.1.	Descriptivo de las variables demográficas	133
7.2.2.	Descriptivo de las variables de comorbilidad	133
7.2.3.	Descriptivo de las variables poligráficas pre-tratamiento	134
7.2.4.	Descriptivo de las variables oftalmológicas pre-tratamiento	136
7.2.4.1.	En la totalidad de ojos de la muestra	136

7.2.4.2.	Por variables de comorbilidad	137
7.2.4.3.	Por nivel de gravedad de SAHS	151
7.2.5.	Descriptivo de las variables de tratamiento	158
7.3.	ANÁLISIS COMPARATIVOS	165
7.3.1.	Efecto del tratamiento en la variable IAH	165
7.3.2.	Efecto del tratamiento en las variables oftalmológicas	168
7.3.2.1.	Grupo SAHS leve-moderado	169
7.3.2.2.	Grupo SAHS grave	173
7.3.3.	Correlación entre el IAH y la OCT	178
7.3.3.1.	Parámetros maculares	178
7.3.3.2.	Parámetros del espesor peripapilar de la CFNR	179
7.3.3.3.	Parámetros morfométricos del nervio óptico	179
8.	DISCUSIÓN	183
8.1.	Discusión sobre el material y métodos utilizados	183
8.2.	Discusión sobre los resultados descriptivos	184
8.2.1.	Discusión sobre las características demográficas	184
8.2.2.	Discusión sobre las variables de comorbilidad	184
8.2.3.	Discusión sobre los datos poligráficos pre-tratamiento	185
8.2.4.	Discusión sobre los datos oftalmológicos pre-tratamiento	186
8.2.4.1.	En la totalidad de la muestra	186
8.2.4.2.	Por variables de comorbilidad	187
8.2.4.3.	Por nivel de gravedad de SAHS	188
8.2.5.	Discusión sobre las variables de tratamiento	192
8.3.	Discusión sobre los resultados comparativos	195
8.3.1.	Discusión sobre el efecto del tratamiento en la variable IAH	195
8.3.2.	Discusión sobre el efecto del tratamiento en las variables oftalmológicas	197
8.3.3.	Discusión sobre la efectividad de los distintos tipos de tratamiento	199
8.3.4.	Discusión sobre la correlación entre el IAH y la OCT	200
8.3.5.	Discusión sobre la aplicación clínica de la OCT	201
8.4.	Limitaciones del estudio	205
9.	CONCLUSIONES	209
10.	DIFUSIÓN CIENTÍFICA	213
11.	ANEXOS	217
12.	TABLAS Y FIGURAS	221
13.	BIBLIOGRAFÍA	227

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La importancia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) se fundamenta en que es una patología con las siguientes características¹:

1. Alta prevalencia:

Constituye uno de los trastornos del sueño más frecuentes en la población general. Diversos estudios poblacionales estiman una prevalencia del 4-6 % en varones de edad media y del 2-4% en mujeres, cifras similares a las de la diabetes mellitus tipo 1 y el doble de las cifras del asma bronquial.

2. Infradiagnóstico:

Estudios realizados en grupos de pacientes con sospecha de este síndrome sometidos a polisomnografía (PSG), estudio de sueño considerado como prueba “gold standard”, demuestran una prevalencia del 21-90%; sin embargo, se calcula que apenas un 5-9% de todos los pacientes con SAHS están diagnosticados y tratados.

3. Graves secuelas para el paciente:

Las desaturaciones continuas y prolongadas en el tiempo provocan, en el paciente con SAHS no tratado, importantes secuelas cardiovasculares, metabólicas y neuropsíquicas, las cuales empeoran su calidad de vida, llegando a producir un elevado número de accidentes de tráfico y una alta tasa de mortalidad.

4. Elevado impacto en la sociedad y en el gasto sanitario:

Toda la co-morbimortalidad que implica infradiagnosticar y no tratar a estos pacientes genera un mayor consumo de recursos y, por lo tanto, un importante gasto sanitario, que dobla e incluso triplica al de la población general. El diagnóstico y tratamiento precoces, por lo tanto, podrían reducir a la mitad dicho gasto en el sistema.

En la actualidad, el marcador de gravedad del SAHS más conocido y aceptado es el índice de apnea-hipopnea (IAH)². A pesar de que es difícil establecer el papel específico del SAHS en la comorbilidad de estos pacientes al no haber excesiva relación entre el IAH y la intensidad de las manifestaciones clínicas, recientemente se ha demostrado su utilidad como predictor de la morbi-mortalidad cardiovascular. Es decir, el parámetro objetivo fundamental de los estudios de sueño que la bibliografía médica toma como referencia de gravedad es el IAH; ahora bien, este parámetro indica el número de veces que el paciente tiene dificultades respiratorias (apnea o hipopnea), pero no el grado de afectación real del organismo, que puede ser muy variable para cifras similares de IAH.

Por otro lado, evaluar el efecto directo del tratamiento de este síndrome sobre las consecuencias cardiovasculares o la mortalidad de estos pacientes no sería ético ya que es impensable dejar de tratar una patología susceptible de ser tratada. No existen ensayos clínicos a largo plazo que evalúen la historia natural de la enfermedad ni el impacto de la terapia sobre los eventos cardiovasculares. Estos estudios sólo son factibles en pacientes sin clínica relevante, ya que los sintomáticos deben recibir tratamiento. Por este motivo, en un futuro próximo, vemos necesario disponer de alguna herramienta que evalúe, de manera sencilla, inocua y con bajo coste, el efecto beneficioso real del tratamiento del SAHS aplicado a cada paciente. De esta manera, podremos concienciar a la población general, y en concreto al personal sanitario, de realizar un diagnóstico y tratamiento precoces, y así disminuir las graves secuelas y elevado coste que este síndrome conlleva.

Sabemos que el sistema nervioso central (SNC) es uno de los sistemas más afectados por la hipoxemia crónica que padecen los pacientes con SAHS. Una forma sencilla de estudiar la repercusión neurológica de la enfermedad es obteniendo información de la retina, estructura considerada una proyección del SNC. Para ello, utilizaremos la tomografía de coherencia óptica (OCT), técnica diagnóstica que aporta “in vivo”, y de una forma totalmente incruenta y rápida, medidas reales y fiables de las distintas estructuras de la retina, como son el nervio óptico y la mácula. Así, mejoras objetivas en los parámetros obtenidos mediante OCT tras el tratamiento de estos pacientes podrían demostrar los beneficios del mismo, comparar la eficacia de las distintas opciones terapéuticas y orientar nuevas líneas de investigación encaminadas a buscar posibles biomarcadores de esta entidad.

CONTRASTE DE HIPÓTESIS

2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀)

La tomografía de coherencia óptica (OCT) no detecta cambios en los distintos parámetros retinianos en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) tras recibir tratamiento.

Hipótesis alternativa (H_a)

La OCT detecta cambios en los distintos parámetros retinianos en pacientes con SAHS tras recibir tratamiento.

De rechazarse la hipótesis nula, la hipótesis alternativa se desglosaría en las siguientes hipótesis operativas:

H1. La OCT es capaz de detectar cambios en el grosor y volumen maculares en pacientes con SAHS tras recibir tratamiento.

H2. La OCT es capaz de detectar cambios en el grosor de la CFNR a nivel peripapilar en pacientes con SAHS tras recibir tratamiento.

H3. La OCT es capaz de detectar cambios en los parámetros morfométricos de la cabeza del nervio óptico en pacientes con SAHS tras recibir tratamiento.

H4. Las diferencias encontradas en los parámetros retinianos de los pacientes con SAHS tras recibir tratamiento varían en función del tipo de terapia recibida, por lo que podríamos decir que un tratamiento es más eficaz que otro.

H5. Existe una correlación entre las diferencias obtenidas en los distintos parámetros de la retina, medidos mediante OCT, y la mejoría del IAH, obtenido mediante poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) vigilada, en pacientes con SAHS tras recibir tratamiento.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos planteados en nuestro estudio son:

1. Demostrar, mediante OCT, la afectación retiniana en pacientes con SAHS antes de recibir tratamiento.
2. Valorar la efectividad del tratamiento aplicado a pacientes con SAHS comparando el IAH obtenido mediante poligrafía cardiorrespiratoria (PCR), antes y después de ser tratados.
3. Comparar los distintos parámetros de la retina, medidos mediante OCT, en pacientes con SAHS, antes y después del tratamiento.
4. Determinar si la técnica de la OCT es capaz de demostrar mayor efectividad de alguno de los tratamientos aplicados a nuestros pacientes con SAHS.
5. Comprobar si existe correlación entre los posibles cambios en los parámetros tomográficos retinianos y los cambios en el IAH, en pacientes con SAHS tras recibir tratamiento.

INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Conceptos otorrinolaringológicos



4.1.1. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)

4.1.1.1. Definición

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es el conjunto de signos y síntomas que se producen como consecuencia de episodios repetidos de obstrucción, completa o parcial, de la vía respiratoria superior (VAS) debido al colapso de las partes blandas faríngeas durante el sueño. La principal consecuencia del colapso de la VAS es la no entrada de oxígeno durante el sueño que, mantenida en el tiempo, va a dar lugar a un estado de hipoxemia con graves consecuencias para el paciente.

En el año 2005 se creó el Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño¹, publicado en los Archivos de Bronconeumología, en el que se recomendó usar el término SAHS en vez del anteriormente utilizado SAOS, acrónimo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, por tres razones: la primera fue que el término SAOS no incluía la hipopnea, la cual se sabe que también causa hipoxia y que, por lo tanto, debía tenerse en cuenta; la segunda hacía referencia a que las paradas respiratorias no sólo son por obstrucción de la vía aérea (de ahí llamadas obstructivas o periféricas) sino que también pueden ser de origen central (no obstructivas), de las cuales muchas son inicialmente periféricas, o mixtas, por lo que en el término SAHS quedaban incluidas todas las posibilidades; la tercera y última razón hacía referencia a la facilidad de usar un mismo término tanto en español como en inglés, dado que SAHS también representa al “*sleep apnea-hipopnea syndrome*”.

4.1.1.2. Conceptos

Para que el colapso de la vía aérea llegue a provocar una apnea, es decir, para que podamos hablar de **apnea obstructiva**, debe demostrarse -mediante termistores, cánula nasal o neumotacógrafo- una ausencia o reducción mayor del 90% de la señal respiratoria que dure más de 10 segundos en presencia de esfuerzo respiratorio, detectado por una serie de bandas toracoabdominales. En contraposición, para que la apnea sea considerada **central** debe haber una ausencia o reducción mayor del 90% de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio, todo detectado de la misma forma anteriormente citada. Existe también la

llamada **apnea mixta**, que no es más que un evento respiratorio que habitualmente comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.

La **hipopnea** es una reducción de la amplitud de la señal respiratoria discernible, es decir, entre un 30% y un 90%, de más de 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación $\geq 3\%$ y/o un microdespertar (arousal) en el electroencefalograma.

En 1992, la Asociación Americana de Enfermedades del Sueño² definió **arousal** como un cambio brusco en la frecuencia electroencefalográfica que debe durar más de 3 segundos y debe producirse después de un periodo de al menos 10 segundos de sueño ininterrumpido en cualquier fase. Es un término anglosajón que equivale a microdespertar o reacción de alerta, y puede ser provocado por estímulos químicos, como cambios del CO₂; por estímulos mecánicos, como movimientos torácicos; o por un simple esfuerzo inspiratorio sin que llegue a haber desaturación, como es en el caso de los **ERAM** (esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares) en los que debe demostrarse un aumento de presión esofágica cada vez más negativa durante al menos 10 segundos. Los ERAM no se calculan en todos los laboratorios de sueño porque no es fácil monitorizar la presión esofágica sin un balón específico para ello. Lo que hace es asociar al termistor un pneumotacógrafo con el que identificar la limitación al flujo.

Una vez vistos estos conceptos, ya podemos hablar del índice de apnea-hipopnea (IAH) con el que podemos clasificar a todos los pacientes con SAHS según su gravedad. El **IAH** se obtiene al dividir el número de apneas e hipopneas totales que presenta el paciente entre el número de horas de sueño registradas. De esta manera, el SAHS es leve cuando el IAH es mayor o igual a 5, pero menor de 15; moderado cuando es mayor o igual a 15, pero menor de 30; y grave cuando el IAH es igual o mayor de 30. Actualmente, lo que estamos viendo reflejado en los estudios de sueño es el **IAR** (índice de alteración respiratoria) que no es más que el IAH más el número de ERAM por horas de sueño, es decir, se obtiene al registrar cualquier tipo de evento respiratorio, ya sea apnea, hipopnea o ERAM.

4.1.2. Manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos del SAHS

4.1.2.1. Manifestaciones clínicas

La siguiente tabla, descrita en el Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño del Grupo Español de Sueño (GES), resume las manifestaciones clínicas que un paciente SAHS puede presentar.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del SAHS

Signos y síntomas nocturnos	Signos y síntomas diurnos
Ronquidos	Excesiva somnolencia diurna
Apneas observadas	Sensación de sueño no reparador
Episodios asfícticos	Cansancio crónico
Diaforesis	Cefalea matutina
Despertares frecuentes	Irritabilidad
Nicturia (adultos) y enuresis (niños)	Apatía
Pesadillas	Depresión
Sueño agitado	Dificultades de concentración
Insomnio	Pérdida de memoria
Reflujo gastroesofágico	Disminución de la libido

Dentro de estas, es importante saber diferenciar entre los signos nocturnos, como son las apneas y los ronquidos, de los cuales nos hablarán los familiares más que el paciente; y los síntomas diurnos, como la excesiva somnolencia diurna, de los que nos hablará el propio enfermo. Estos tres conceptos forman la triada clínica clásica del SAHS: ronquido, apnea y excesiva somnolencia diurna (ESD), a los que se suman muchos otros de forma variable.

El ronquido, ruido respiratorio nocturno, no implica un SAHS sino una VAS estrecha; por ello, es fundamental demostrar su asociación a algún evento respiratorio, bien sea apnea o hipopnea, que son los que van a provocar todo el cuadro clínico de este síndrome.

Por un lado, esas paradas respiratorias conllevan desaturaciones continuas. Ese estado de hipoxia intermitente va a provocar todas las manifestaciones clínicas y secuelas cardiovasculares, como son las arritmias, la hipertensión arterial (HTA) o los accidentes cerebro-vasculares (ACV) que, como veremos, son la principal causa potencial de muerte en el SAHS.

Por otro lado, todos los eventos respiratorios nocturnos (apnea, hipopnea o ERAM) implican microdespertares que conducen a la fragmentación del sueño, dando lugar a un sueño no reparador que provoca síntomas diurnos como cefalea matutina, somnolencia diurna, irritabilidad, síntomas depresivos, trastornos de personalidad o dificultad para la concentración, que se asocia a un mayor número de accidentes de tráfico.

4.1.2.2. Síntomas comunes a otros trastornos del sueño

Todos los eventos respiratorios nocturnos descritos anteriormente pueden estar presentes en los distintos trastornos del sueño, sin embargo, el motivo de consulta común va a ser la excesiva somnolencia diurna.

La ESD es un síntoma muy prevalente entre la población general^{2,3} y común a la mayoría de los trastornos del sueño, de los que se calcula una prevalencia de un 15%. La AASM⁴ ha revisado recientemente la clasificación internacional de los trastornos del sueño (CITS) o ICSD (del inglés International Classification of Sleep Disorders) de la que se ha publicado en 2014 la tercera versión, dividiendo todos los trastornos en 7 grandes grupos:

Clasificación internacional de los trastornos respiratorios del sueño (CITS-3):

1. Insomnio
2. **Trastornos respiratorios del sueño**
 - Síndromes de apnea del sueño central
 - **Síndromes de apnea del sueño obstructiva**
 - Trastornos de hipoventilación
 - Hipoxemia del sueño
 - Otros trastornos no específicos:
 - Ronquido
 - Catatrenia
3. Hipersomnias de origen central
4. Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia
5. Parasomnias
6. Trastornos del movimiento relacionados al sueño
7. Otros trastornos del sueño, subclasificados en:
 - Desórdenes médicos y neurológicos asociados al sueño
 - Trastornos del sueño inducidos por sustancias

Este conjunto de patologías presentan, por lo general, un cuadro clínico similar pero de distinto origen y fisiopatología. Por lo tanto, ante la presencia de una ESD deberemos hacer un diagnóstico diferencial con estudios de sueño objetivos (por ejemplo, una polisomnografía), que exploren los eventos respiratorios nocturnos (tipos de apneas, hipopnea o ERAM) para poder orientar el diagnóstico y definirlo en función de los criterios diagnósticos de cada entidad, como veremos más adelante.

No obstante, en el SAHS, un IAH > 5 acompañado de ESD puede ser frecuente pero no estar necesariamente asociados. De hecho, la mayoría de los estudios no encuentran una asociación entre el IAH y la ESD², lo que sugiere que la definición de SAHS debe estar basada, principalmente, en la objetivación de un IAH anormal y así aparece en las últimas recomendaciones de la American Academy of Sleep Medicine, así como en la Normativa SEPAR de 2010 sobre el Diagnóstico y Tratamiento del SAHS^{5,6}.

4.1.2.3. Criterios diagnósticos

Es difícil llegar a un consenso a la hora de definir los criterios que deben cumplir estos pacientes para que podamos decir que padecen un SAHS.

La Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) habla de “cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS que provocan repetidas desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador”; es decir, especifica muy bien los síntomas y signos que pueden presentar estos pacientes pero no habla de la cantidad mínima de apneas-hipopneas que deben presentar para ser considerada como patológica.

Por el contrario, la Academia Americana de la Medicina del Sueño (AASM) habla de una serie de criterios centrados en el número de eventos respiratorios, siendo obligatorio un IAR ≥ 5 , que incluye la presencia de ERAM, asociado como mínimo a una de las siguientes manifestaciones:

- Excesiva somnolencia diurna
- Dos o más de los siguientes:
 - ❖ Asfixias durante el sueño
 - ❖ Despertares recurrentes
 - ❖ Torpeza al despertar
 - ❖ Fatiga durante el día
 - ❖ Dificultades de concentración

Otra definición es la del Grupo Español del Sueño (GES)¹ que define SAHS como: “un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño. Estos episodios se miden con el IAR. Un IAR ≥ 5 asociado con síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico”.

4.1.3. Fisiopatología del SAHS

En individuos normales, durante el sueño, se producen modificaciones en el calibre de la VAS pero sin llegar a producir limitación del flujo. Esto ocurre durante el sueño, y no en vigilia, por tres motivos, fundamentalmente:

- Por un lado, durante el sueño No REM, aparece una hipotonía de los músculos dilatadores de la faringe, que son los que mantienen el calibre de la VAS. La fuerza de estos músculos se hace menor que la presión que ejercen el diafragma y los músculos intercostales, por lo que el calibre de la VAS se reduce parcialmente pero sin llegar a comprometer el flujo aéreo, como ocurre en los pacientes con SAHS⁷.
- Por otro lado, la función ventilatoria, el volumen pulmonar y la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia disminuyen. La reducción anatómica de la VAS por retrognatia o exceso de grasa por obesidad predisponen a la reducción del calibre de la vía aérea, y más en decúbito supino.

Como consecuencia de todos estos cambios, en un individuo normal se produce reducción del flujo aéreo durante el sueño pero con una vía aérea estable, mientras que en un paciente con SAHS aparece el colapso. El motivo no se conoce bien. Son pacientes con determinados factores generales, anatómicos y funcionales que predisponen a dicho colapso, teniendo en cuenta que todo esto no ocurre durante la vigilia.

Dentro de los factores anatómicos, debemos hacer alusión a la obesidad, uno de los factores más predisponentes al SAHS. El depósito graso en las paredes de la VAS favorece una reducción de su área de sección y una mayor colapsabilidad. Por otra parte, la hipertrofia del tejido linfóide (adenoides, amígdalas palatinas, amígdala lingual, y otras) o de cualquier estructura de la VAS que reduzca el tamaño de la luz faríngea son también factores que favorecen el SAHS, teniendo en cuenta que el tener una faringe más estrecha no es sinónimo de SAHS puesto que las mujeres tienen una VAS más pequeña que los hombres y padecen con menos frecuencia esta patología. Las

faringes de estos pacientes, habitualmente, tienen una forma elíptica en la que el diámetro antero-posterior está disminuido, algo que predispone aún más a la colapsabilidad de su luz⁸.

Es importante tener en cuenta que el colapso se produce tanto en la inspiración, llamado colapso dinámico debido a las presiones negativas, como en la espiración, dando lugar al colapso estático producido sobre todo por la hipotonía muscular. Dicho colapso produce un estado de hipoxemia e hipercapnia, que estimula los quimiorreceptores, y un sobreesfuerzo de los músculos inspiratorios, que estimula los mecanorreceptores, activando el SNC, el cual produce ese microdespertar o arousal como mecanismo de defensa para que se reanude la correcta respiración. Estos estados de hipoxemia, hipercapnia y microdespertares continuos van a dar lugar a una serie de consecuencias clínicas graves.

4.1.4. Secuelas fisiopatológicas y clínicas del SAHS

Las principales secuelas clínicas del SAHS son de tipo cardiovascular, neuropsiquiátrico y metabólico.

4.1.4.1. Secuelas cardiovasculares

La relación entre el SAHS y la enfermedad cardiovascular⁹ puede producirse por varios motivos:

- **Cambios mecánicos:** Obedecen a la interacción entre la obstrucción de la VAS y las presiones intratorácicas muy negativas.
- **Anomalías neurovegetativas:** En sujetos sanos la actividad simpática, la presión arterial y la frecuencia cardíaca disminuyen durante la noche; en la fase REM, aumentan. Los pacientes con SAHS, por la hipoxemia intermitente y el resto de acontecimientos que ocurren durante las apneas, muestran durante la noche y durante el día un incremento de la actividad simpática que incrementa la presión arterial por el aumento de catecolaminas, favoreciendo el patrón non-Dipper¹⁰, patrón anormal de la tensión arterial a lo largo de 24 horas en el que no se produce la reducción del 10-20% habitual de esta durante el descanso. Todos estos cambios representan un factor de riesgo acusado de daño vascular.
- **Disfunción endotelial:** Frente a diversos estímulos que acontecen en el SAHS, tales como hipoxia e hipercapnia entre otros, se produce una respuesta endotelial anómala que da lugar a vasoconstricción y a una reacción inflamatoria. Esto facilita la arteriosclerosis y se incrementan las moléculas de adhesión.
- **Estrés oxidativo:** En personas con SAHS se pueden producir cantidades muy notables de radicales libres que los antioxidantes no pueden compensar. Se produce entonces lesión celular.

- **Inflamación:** Por la hipoxia intermitente y la desestructuración del sueño, entre otros, los pacientes con SAHS experimentan una inflamación sistémica con incremento de la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa y citocinas que activan la vía inflamatoria. Se generan moléculas de adhesión que, junto a la cadena inflamatoria, pueden favorecer el desencadenamiento de la arteriosclerosis.
- **Mecanismos procoagulantes:** Una mayor actividad simpática durante las apneas favorece además un aumento de la agregación plaquetaria, de las concentraciones de fibrinógeno e incluso de la viscosidad sanguínea¹¹.

Todos estos mecanismos descritos causan una serie de secuelas de tipo cardiovascular como son: HTA, HTP, cardiopatía isquémica, ACV, arritmias cardíacas, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte por fallo cardiaco.

Está demostrado que la probabilidad de que un paciente con SAHS presente HTA es directamente proporcional a su IAH. El problema es que ambas patologías comparten factores de riesgo comunes, como son la obesidad, el tabaco o alcohol, la edad o el sexo masculino. Se estima que la prevalencia de HTA en pacientes con SAHS es de un 40-60% y que aproximadamente un 30% de los pacientes con HTA padece un SAHS, habitualmente, no diagnosticado.

En 1997, el Sexto informe del Comité Nacional Americano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial reconoció por primera vez la importancia de descartar el SAHS como un factor que contribuye a la HTA resistente¹² y, más recientemente, en su séptimo informe de 2003, este Comité incluyó el SAHS como la primera en la lista de causas identificables de HTA¹³. Por tanto, el SAHS siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la HTA refractaria y la HTA de reciente diagnóstico, especialmente en los pacientes cuya presión arterial no se reduce en el período nocturno.

4.1.4.2. Secuelas metabólicas

Estudios experimentales han demostrado que la hipoxia intermitente y el sueño fragmentado, característicos del SAHS, provocan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, aumentando el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM II). Otros mecanismos fisiopatológicos que parecen estar implicados son una mayor actividad simpática, alteración del eje hipotalámico-hipofisario o la disfunción endotelial.

La **diabetes mellitus tipo 2** conlleva una alta morbilidad, mortalidad y unos costes sanitarios asociados elevados. Se habla de una prevalencia del 58-86% de SAHS en pacientes con DM II^{14,15}. Por otro lado, las pruebas actuales sugieren que la DM II es más prevalente en los pacientes con SAHS en comparación con los pacientes “no SAHS”. No obstante, estudiar esta relación es difícil debido a que, igual que la HTA, ambas patologías comparten factores de riesgo como son el sexo masculino, la edad avanzada y la obesidad, por lo que se necesitan más datos para concluir que el SAHS representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM II¹⁶.

La **obesidad**, por su parte, es uno de los problemas de salud pública más importantes en la actualidad y principal factor de riesgo del SAHS, siendo también un factor de riesgo importante para la DM II y los problemas cardiovasculares¹⁷. El ritmo de vida actual, incluyendo un mayor sedentarismo, han hecho que la prevalencia de obesidad se haya incrementado^{18,19}.

El **síndrome metabólico (SM)** está fuertemente asociado a la obesidad y al SAHS. Se trata de un conjunto de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y se caracteriza por hipertensión arterial, resistencia a la insulina, obesidad central o abdominal y dislipemia. Se habla de una prevalencia de SAHS en los pacientes con SM del 68%²⁰. Muchos autores coinciden en que el SAHS debe ser considerado como factor de riesgo, e incluso desencadenante, del SM.

4.1.4.3. Secuelas neuropsíquicas

Han sido varios los estudios^{21,22} que han demostrado una pérdida de sustancia gris en pacientes con SAHS. La pérdida de esta sustancia en áreas destinadas al control cardiorrespiratorio y el sueño, asociada a una posible transmisión genética, podría ser la

causante del síndrome, no consecuencia del mismo, como se ha venido describiendo hasta ahora.

Estudios posteriores hablan, además, de una pérdida de sustancia blanca añadida²²⁻²⁶. Las áreas más frecuentemente afectadas, en ensayos con RNM espectroscópica, han sido el hipocampo, área cerebral relacionada con las emociones, seguido de los lóbulos frontales, encargados de la función cognitiva. Estas alteraciones podrían justificar las repercusiones neuropsiquiátricas que acontecen en estos pacientes, tales como alteraciones de la personalidad, depresión, irritabilidad o insomnio.

A pesar de la inconsistencia de los estudios de neuroimagen por la variabilidad de la muestra y de la metodología utilizada, la afectación del hipocampo se repite en prácticamente todos ellos. Un dato curioso, demostrado en el estudio de Canessa²⁷ publicado en 2010, es que existe recuperación parcial de dichas áreas tras tratamiento con CPAP, que coincide con una mejoría de los síntomas emocionales de dichos pacientes. Por lo tanto, la hipótesis más aceptada sobre la etiología de esta afectación cerebral es la hipoxemia causada por las apneas²⁸. Dicha hipoxemia provoca cambios inflamatorios, como ya se ha descrito, que, asociados a la vasoconstricción y a la disfunción endotelial, dan lugar a cambios estructurales en la vascularización cerebral.

No obstante, está más que demostrado que la desestructuración del sueño también influye directamente en las manifestaciones neuropsiquiátricas de estos pacientes. Los arousals o microdespertares provocan un sueño fragmentado, no reparador, al disminuir el sueño profundo (estadios III-IV del sueño No REM y REM) y aumentar el sueño superficial (estadios I-II del sueño No REM). Este sueño alterado provoca una de las manifestaciones clínicas más frecuentes e importantes del SAHS, como es la excesiva somnolencia diurna, síntoma que no sólo provoca malestar en el paciente e impacto en su vida social, sino también mayor riesgo de accidentes de tráfico y en el ámbito laboral.

4.1.4.4. Secuelas oftalmológicas

Además de la **neuropatía glaucomatosa**, ampliamente relacionada con el SAHS (y descrita de forma detallada en el apartado 5 “Estado actual del tema” por su relevancia en este estudio), otra de las secuelas oftalmológicas estrechamente ligadas al

SAHS es el **papiledema**. Como ya se ha comentado, la hipoxemia e hipercapnia intermitentes derivadas de las continuas apneas de los pacientes con SAHS provocan cambios en la vascularización cerebral, en concreto, una vasodilatación, con su consiguiente edema e hipertensión intracraneal^{29,30}.

Según los estudios de Purvin y cols.³¹, el edema intracraneal repercute sobre el disco óptico provocando un edema de la papila o papiledema, capaz de mejorar con tratamiento específico del SAHS, como demostraron en sus estudios Bucci³² y Wolin³³. Asimismo, O'Donoghue y cols.³⁴ demostraban como el tratamiento con CPAP mejoraba el edema intracraneal.

Otra patología en la que se ha visto una alta prevalencia de pacientes SAHS es la **neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)**³⁵⁻³⁷. Consiste en una pérdida brusca de visión, de forma indolora y unilateral. Ocurre en pacientes de mediana edad con factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, dislipemia o arterioesclerosis). La sospecha etiopatogénica es de alteración del flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico, variaciones en la tensión arterial nocturna o un desequilibrio entre el óxido nítrico y la endotelina.

El **síndrome del párpado laxo o floppy eyelid syndrome** se ha visto tan relacionado con el SAHS que se recomienda descartar el trastorno respiratorio del sueño en pacientes que presentan este síndrome oftalmológico³⁸⁻⁴¹. Se trata de un párpado superior evertible, con exposición de la mucosa conjuntival subtarsal y conjuntivitis crónica papilar. Presentan epifora, visión borrosa y disconfort por las mañanas, que mejora a lo largo del día. Se piensa que los episodios repetidos de isquemia-reperfundión provocan fenómenos de inflamación tisular. Recientemente se ha propuesto este síndrome como marcador de glaucoma en los pacientes con SAHS⁴².

4.1.5. Epidemiología del SAHS

En varios estudios españoles se ha calculado la cifra de pacientes con SAHS sintomático y parece ser que hay aproximadamente un 3-6% de personas que serían subsidiarias de tratamiento pero que tan sólo el 5-9% de todos ellos ha sido diagnosticado y tratado. El porcentaje de SAHS asintomático asciende a un 24% en hombres y a un 9% en mujeres. Las mujeres son diagnosticadas más tarde, pues no refieren los síntomas típicos y le dan menor importancia. Suelen presentar más trastornos ansioso-depresivos, insomnio o dismenorrea¹.

Varios estudios demuestran la existencia de agregación familiar. El riesgo de padecer SAHS en un paciente con familiares afectos es 1,3-1,6 veces el riesgo de pacientes sin antecedentes familiares; el de un paciente con más de tres familiares afectos, es de 2-4 veces el de un paciente sin antecedentes⁴³. Además, existe alta predisposición genética para factores favorecedores de esta entidad como son la obesidad, una determinada estructura craneofacial o alteración del control respiratorio.

La prevalencia de SAHS aumenta con la edad, donde existe mayor flaccidez, peso y EPOC. Un 70% de los SAHS tienen obesidad, definida por un índice de masa corporal ($IMC = \text{peso(Kg)} / \text{altura(m)}^2$) mayor o igual a 30, siendo el IMC normal de 18,25-24,99 y el de las personas con sobrepeso de 25-29,99. Para pacientes con un mismo IMC, la aparición de SAHS es más precoz y grave en hombres que en mujeres pero, ante un mismo grado de SAHS, la mujer tiende a ser más obesa. Todo esto es debido a que las hormonas sexuales distribuyen la grasa de manera que en el hombre provoca una obesidad androide, en la que la grasa predomina en tronco y cuello, mientras que en la mujer provoca una obesidad ginecoide, donde la grasa predomina en extremidades y abdomen. Es importante comentar que esta diferencia entre hombres y mujeres se hace menor conforme ellas alcanzan el climaterio, de manera que, la relación de SAHS hombre/mujer es de 2-3/1 para edades medias, mientras que esta relación tiende a hacerse de 1/1 a partir de la menopausia.

Los antecedentes patológicos del paciente también influyen en la mayor o menor incidencia del síndrome. Asimismo, pacientes con cualquier alteración craneofacial, como retrognatía, micrognatía o macroglosia presentan con mayor frecuencia trastornos respiratorios del sueño. Igualmente, cualquier patología que suponga una obstrucción en

la vía aérea, como por ejemplo, enfermedades por infiltración, como la amiloidosis o el hipotiroidismo, o hipertrofia del tejido linfoide, como puede ocurrir en los pacientes VIH por su mayor relación con la hipertrofia adenoidea.

Finalmente, la toma de alcohol o fármacos que favorezcan la hipotonía muscular faríngea, influyen en la aparición o empeoramiento del SAHS.

Como hemos visto, el SAHS es una enfermedad muy prevalente en la población general con importantes secuelas fisiopatológicas que empeoran la calidad de vida de los pacientes, llegando a producir un aumento de accidentes de tráfico y una mayor tasa de mortalidad. Además, se ha demostrado que los pacientes no diagnosticados duplican el consumo de recursos sanitarios con respecto a los diagnosticados y tratados⁶.

Por todo ello, se considera un problema de salud pública de primera magnitud y nos obliga a aplicar un correcto protocolo diagnóstico, desde la medicina de atención primaria hasta la especializada, y a seguir buscando nuevos métodos para su detección precoz.

4.1.6. Diagnóstico del SAHS

El diagnóstico del SAHS se basa en tres pilares fundamentales: una exhaustiva anamnesis, la exploración física, tanto general como de la VAS, y la realización de un estudio de sueño.

El diagnóstico de sospecha debería realizarse en Atención Primaria, mediante la anamnesis y la exploración física general. Como hemos comentado previamente, la excesiva somnolencia diurna referida por el paciente, y/o el ronquido y diversos eventos respiratorios nocturnos referidos por los familiares, van a ser los que alerten al MAP de un posible trastorno respiratorio del sueño.

Los médicos especialistas son los encargados de orientar el diagnóstico con exploración completa y pruebas complementarias, llegando a confirmarlo con alguno de los estudios de sueño de los que disponemos, como veremos.

Cada vez es más conocida la llamada Medicina del Sueño, área multidisciplinar de la que participan médicos especialistas en neumología, neurología, psiquiatría, endocrinología, otorrinolaringología, cirugía oral y maxilofacial, y otros, además de odontólogos. Es fundamental la colaboración interdisciplinar para un correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente.

4.1.6.1. Diagnóstico de sospecha

Durante la anamnesis no debemos olvidar ninguno de los factores predisponentes o favorecedores ya comentados, tanto personales como familiares, bien genéticos bien adquiridos. El motivo de consulta de estos pacientes generalmente va a ser el ronquido, puesto que es lo más molesto para los familiares, mientras que el síntoma predominante es la hipersomnia diurna.

No siempre encontraremos los síntomas típicos. Por ello, tenemos que tener en cuenta manifestaciones clínicas menos frecuentes, incluso pensar que podemos estar ante casos avanzados que ya presenten consecuencias cardiovasculares, neurológicas o metabólicas. De aquí que, en el diagnóstico diferencial de patologías tan comunes como HTA o insomnio, deba estar incluido el SAHS como posible causa.

Aunque ya han sido comentados en el primer apartado, debemos hacer hincapié en que la aparición aislada de síntomas no es suficiente para realizar un diagnóstico de SAHS⁶. Dentro de la triada clásica, la roncopatía crónica es el signo con mayor sensibilidad, es decir, un paciente que no presente ronquido es poco probable que se trate de un SAHS. Sin embargo, el 40% de los varones y el 20% de las mujeres de la población general roncan sin padecer un SAHS. Por ello, la presencia de roncopatía crónica como síntoma único no es suficiente para realizar una prueba de sueño con intención diagnóstica.

La apnea presenciada es el síntoma más específico, sobre todo, repetida y prolongada. La excesiva somnolencia diurna es un síntoma poco específico y sensible pero el de mayor repercusión clínica. Una vez descartadas las posibles causas de la misma, ya sean fisiológicas o patológicas (narcolepsia o síndrome de piernas inquietas, entre las más frecuentes), la simple aparición de hipersomnía sin causa aparente obliga a realizar un estudio de sueño.

Para medir la ESD podemos realizar métodos objetivos, como son el test de latencias múltiples del sueño (TLMS), el test de mantenimiento de la vigilia (TMV), el test de Osler o el test de vigilancia motriz. Sin embargo, el más utilizado es el método subjetivo o escala de Epworth. En este, el paciente debe indicar la probabilidad que tiene de quedarse dormido en distintas situaciones de la vida cotidiana.

Tabla 2. Escala de somnolencia de Epworth

¿Se dormiría...	Nunca	Poca probabilidad	Es posible	Gran probabilidad
Sentado leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado, inactivo, en lugar público	0	1	2	3
De pasajero en coche durante 1h	0	1	2	3
Descansando, echado por la tarde	0	1	2	3
Sentado, charlando con alguien	0	1	2	3
Sentado después de una comida sin alcohol	0	1	2	3
En coche, parado unos minutos por el tráfico	0	1	2	3
TOTAL				

La presencia de una puntuación mayor o igual a 12 (sobre un total de 24 puntos) indica hipersomnia patológica. La utilización de los métodos objetivos se deja para casos de grave hipersomnia en los que no se sospecha un SAHS sino otros trastornos del sueño, como la narcolepsia.

La exploración básica en Atención Primaria debería incluir la valoración del morfotipo externo y unos determinados parámetros de la VAS. Sin embargo, la realidad es que estos parámetros los estudiamos los otorrinolaringólogos al estar más familiarizados con ellos y tener más medios para su estudio.

El morfotipo habitual de los pacientes con SAHS es muy característico. Suelen tener sobrepeso, el cual debe ser cuantificado con el índice de masa corporal (IMC), que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre la altura, en metros, al cuadrado (Kg/m^2), siempre acompañado de la medida de la circunferencia cervical, puesto que existen casos en los que el IMC es bajo pero la grasa se localiza, sobre todo, a nivel del espacio cervical, favoreciendo el SAHS.

El cuello no sólo suele ser ancho, sino también corto. Su medición, así como datos sobre la calidad de la mordida, la posible retromicrognatia, el paladar, la orofaringe y la posible insuficiencia respiratoria nasal, son parámetros de los que hablaremos más adelante, en el diagnóstico topográfico.

Por consenso, se recomienda solicitar un perfil analítico metabólico que incluya hemograma, bioquímica básica y perfil lipídico. La radiografía de tórax, electrocardiograma, niveles de hormonas tiroideas y espirometría forzada se solicitarán sólo en caso de sospecha de enfermedad concomitante.

4.1.6.2. Diagnóstico de certeza: estudios de sueño

Una vez que se sospecha un SAHS, por la clínica y la exploración básica, debemos confirmar su diagnóstico. Por ahora, la única manera de llegar a un diagnóstico definitivo es realizando una prueba de sueño, aunque no todas tienen la misma fiabilidad.

Según la American Academy of Sleep Medicine², existen cuatro niveles de estudios de sueño:

- El primer nivel lo constituye la prueba estándar: la polisomnografía (PSG) asistida durante toda la noche, en un laboratorio de sueño bajo la supervisión de un técnico. Se trata de registrar de forma continua el electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma mentoniano, para cuantificar las fases del sueño y microdespertares del paciente; la pulsioximetría, el flujo aéreo nasobucal mediante cánula nasal y termistor, los ronquidos, los movimientos toracoabdominales y el electrocardiograma son otras variables que se miden para cuantificar los trastornos respiratorios y sus repercusiones. La PSG se debe realizar en horario nocturno, o en el habitual de sueño del sujeto, con un registro no menor de 6,5 horas y debe incluir por lo menos tres horas de sueño. El problema que presenta la PSG es que es una técnica cara y compleja que no se encuentra disponible en todos los centros, por lo que no siempre se realiza.
- El nivel 2 lo constituye la misma PSG pero domiciliaria. Un equipo portátil, con menos canales, que presenta resultados buenos pero de menor fiabilidad al no estar vigilado por un técnico.
- En el nivel 3 se encuentra la prueba de sueño utilizada en nuestro estudio, la poligrafía respiratoria (PR) o cardiorrespiratoria (PCR), una prueba cada vez más utilizada y aceptada. Se trata de un sistema simplificado, y por lo tanto, más barato, que registra medidas cardiorrespiratorias eliminando las neurofisiológicas. Registra la frecuencia cardíaca, el flujo respiratorio y la saturación de oxígeno sin medir tiempo de sueño ni microdespertares, lo cual puede infravalorar el IAH al incluir también periodos de vigilia pero, a pesar de que esta prueba no realiza un registro del sueño, tiene una alta sensibilidad y especificidad.

De acuerdo con estudios recientes realizados en EEUU, uno publicado por la AASM⁴⁴ y otro por Medicare⁴⁵, la poligrafía respiratoria (PR), tanto vigilada como a domicilio, es útil para realizar un diagnóstico de certeza en casos con alta sospecha. En los casos de baja sospecha no está validada pero se realiza.

- El nivel 4 de las pruebas de sueño lo constituye la pulsioximetría nocturna. Este sistema se realiza de forma ambulatoria y lo que mide es la frecuencia cardíaca y las desaturaciones de oxígeno. No se aconseja como método diagnóstico. El único uso aceptado, sin estar validado, podría ser como prueba de cribado en pacientes con alta sospecha de SAHS que requieren un diagnóstico urgente, es decir, para la prioridad en las listas de espera.

Los principales datos oximétricos recogidos en los estudios de sueño, así como en nuestro estudio, son los siguientes:

- Saturación inicial o basal de oxígeno (Sat.O₂ I)
- Saturación mínima de oxígeno (Sat.O₂ mín.)
- Saturación media de oxígeno (Sat.O₂ med.)
- Saturación máxima de oxígeno (Sat.O₂ máx.)
- CT 90: porcentaje del tiempo de registro con una saturación menor del 90%.
- Índice de desaturación (I DES): número de desaturaciones por horas de sueño.

Dado que los laboratorios de sueño españoles presentan insuficiente equipamiento para diagnosticar a todos los pacientes con SAHS, está justificado el empleo de sistemas alternativos o complementarios de la PSG que, aunque tengan una menor precisión diagnóstica, permitan establecer el abordaje de un mayor número de pacientes y, por tanto, aumenten el grado de salud de la población. La PR permite reducir los costes y el tiempo de espera, y hace accesible el diagnóstico del SAHS a los centros que no dispongan de PSG convencional. Dichos centros deberían trabajar en coordinación con unidades de referencia que dispongan de PSG (Unidades multidisciplinarias o Unidades Respiratorias según acreditación SEPAR⁴⁶) para que les puedan ayudar a solucionar los casos en los que la PR no sea suficiente (Figura 1).

Actualmente, existen en el mercado métodos aún más simplificados. La mayoría son dispositivos domiciliarios validados, como el SleepStrip, MicroMESAM, ApneaLink o Watch-PAT, que permiten un diagnóstico más precoz y un ahorro económico. El Watch-PAT en concreto, está aprobado por la FDA, y ha sido categorizado como nivel 3 por la AAS^{47,48}.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico del SAHS: estudios de sueño¹

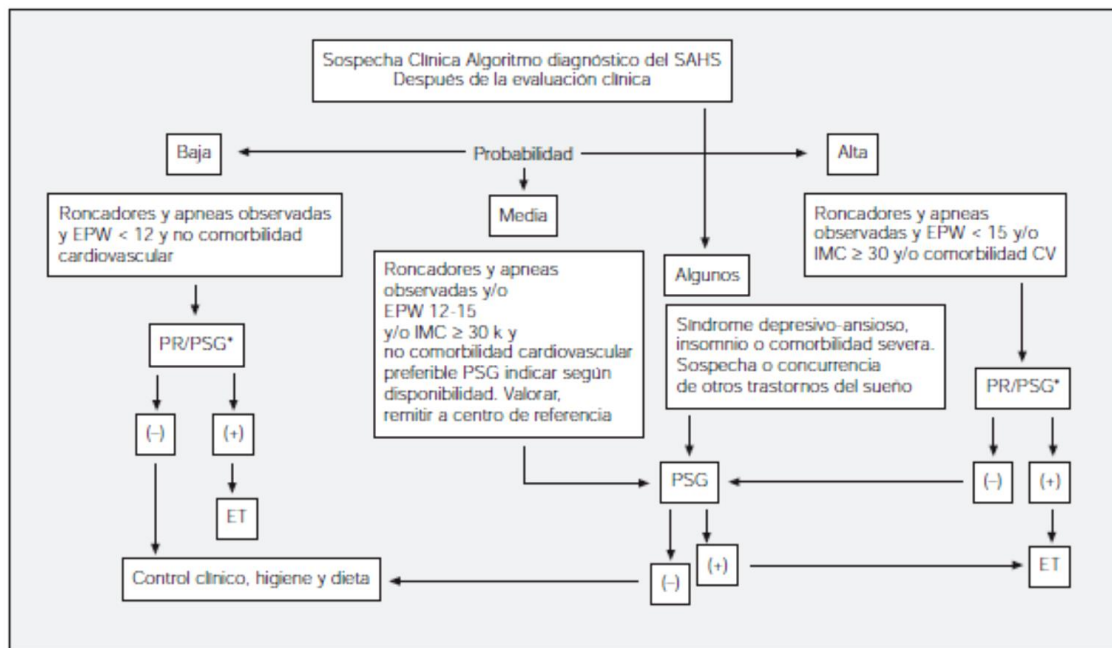


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de un paciente con excesiva somnolencia diurna (ESD). PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía convencional; EPW: escala clínica de somnolencia de Epworth; ET: evaluación terapéutica; IMC: índice de masa corporal.

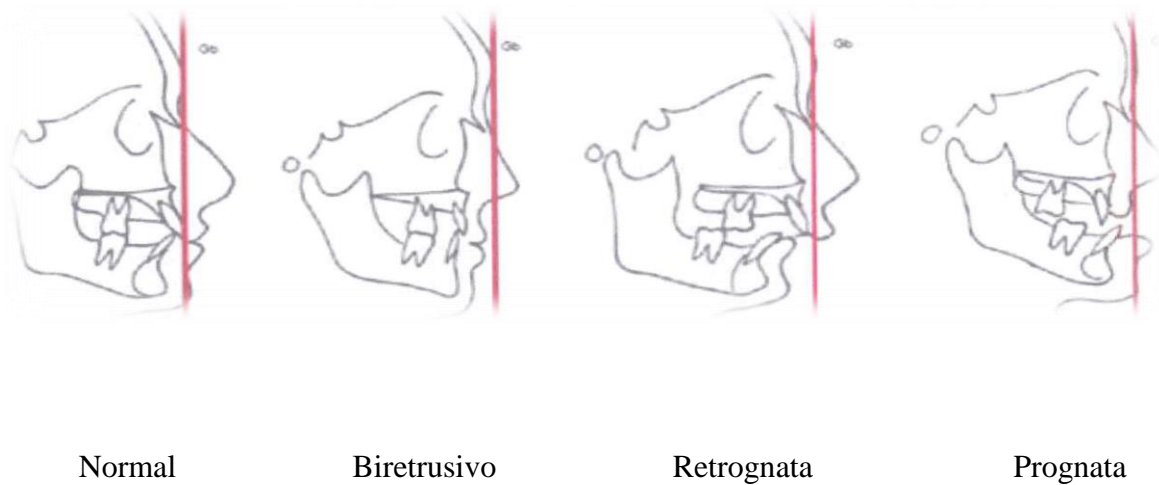
4.1.6.3. Diagnóstico topográfico: exploración de la vía aérea superior (VAS)

El otorrinolaringólogo debe completar la exploración de la VAS, ya sea antes, preferiblemente, o después de haber confirmado el diagnóstico con el estudio de sueño. Se han comentado las alteraciones anatómicas craneofaciales o las enfermedades que pueden producir una obstrucción en la VAS, y que por lo tanto habría que descartar.

La primera exploración realizada por un especialista ORL se realiza en la consulta, con el paciente despierto y sentado:

- Se recoge el peso y la talla, si no se ha hecho previamente, para calcular el IMC. Se mide el perímetro cervical, siendo patológico cuando es mayor de 41 cm en hombres y mayor de 45 cm en mujeres¹.
- El perfil facial nos informa de la disposición esquelética del paciente. Una posición anómala de este y su relación con los tejidos blandos predisponen a la obstrucción de la VAS. El perfil se establece en función de la situación del maxilar superior e inferior respecto a la línea perpendicular al suelo que pasa por la glabella. De esta forma, clasificamos los perfiles en recto, biretrusivo, retrognata y prognata, siendo la retrognatia favorecedora del SAHS, sobre todo un SAHS posicional (POSA). Los distintos tipos de perfil se relacionan con la maloclusión dental, clasificada según Angle ya en 1899 (Figura 2).

Figura 2. Perfiles faciales, según Angle.



- Para el estudio de la cavidad orofaríngea se utilizan varias escalas, siendo la más popular la de Friedman⁸, que valora, con la lengua dentro de la boca, por un lado el tamaño de las amígdalas (Figura 3) y, por otro, la posición de la lengua en función del tamaño orofaríngeo (FTP o Friedman tongue position) (Figura 4). Ambas clasificaciones puntúan de 0 a 4, igual que el estadiaje. Friedman correlaciona sus estadios con la probabilidad de éxito de la uvulopalatofaringoplastia (UPPP) y amigdalectomía.

Figura 3. Clasificación del tamaño amigdalario, según Friedman

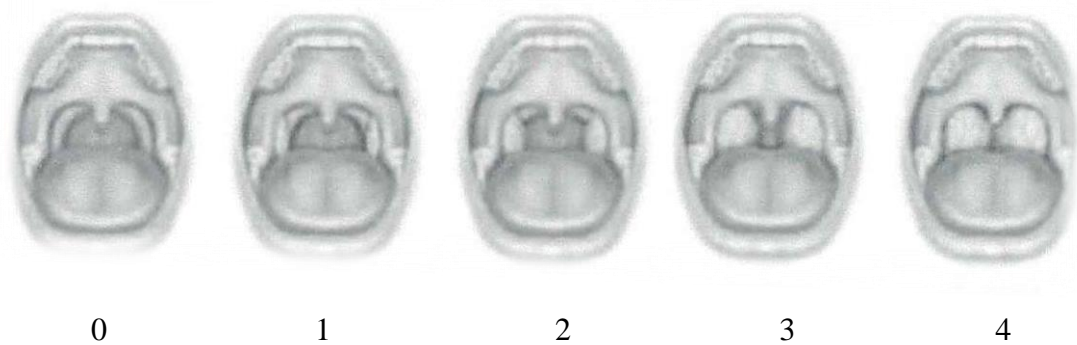
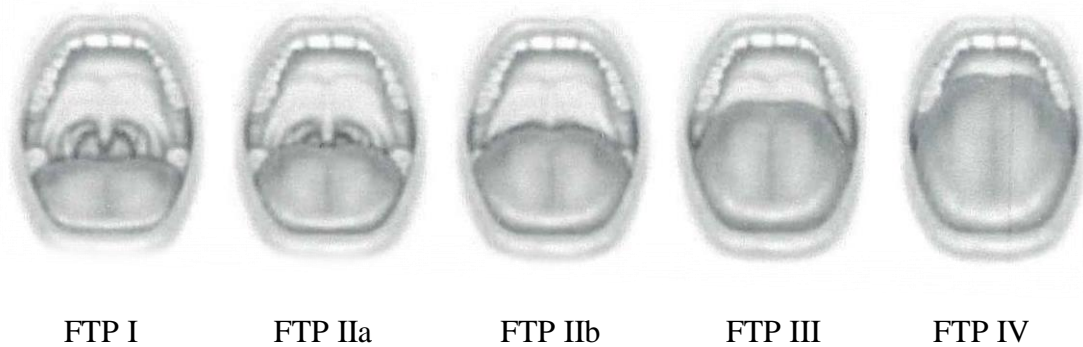


Figura 4. Clasificación de la posición lingual, según Friedman



- Para el estudio completo de la VAS se realiza la fibrolaringoscopia, explorando fosas nasales, rinofaringe, región velopalatina, orofaringe, base de lengua, laringe e hipofaringe. Esta exploración debe realizarse con endoscopio flexible y en decúbito supino, en la medida de lo posible, de manera que quede reflejada de un modo más real la colapsabilidad de los distintos niveles de la faringe.

Esta colapsabilidad u obstrucción de la VAS se intensifica cuando pedimos al paciente que realice la maniobra de Müller, esto es, una inspiración forzada con boca cerrada y nariz tapada ponderando el esfuerzo inspiratorio faríngeo. El grado de colapsabilidad se puede cuantificar en función del tanto por ciento de luz reducida (una reducción del 25% sería un grado 1, una reducción del 50% correspondería a un grado 2, un 75% a un grado 3 y el 100%

a un grado 4). Así mismo, podemos describir la forma en que se colapsan las paredes, obteniendo tres patrones de colapsabilidad: lateral (L), antero-posterior (AP) o concéntrico (C).

En un principio, los niveles, patrones y porcentajes de colapsabilidad de la VAS demostrados mediante la maniobra de Müller mostraban una alta fiabilidad pudiendo establecerse recomendaciones quirúrgicas en función de los datos observados. Actualmente, sobre todo tras la aparición de la endoscopia durante el sueño inducido o DISE (*Drug Induced Sleep Endoscopy*) que explicaremos más adelante, se ha demostrado que existe una gran variabilidad inter-observador e inter-paciente durante la realización de la maniobra de Müller con el paciente despierto, de manera que es una maniobra controvertida para seleccionar los candidatos quirúrgicos⁴⁹.

- En función de los hallazgos se pueden solicitar pruebas complementarias de imagen, como la radiografía (RX) lateral de cráneo, tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RNM), o funcionales, como la rinomanometría, electromiografía, medida de la presión esofágica o ecografía, bastante en desuso salvo para investigación.
 - La telerradiografía o radiografía extrabucal lateral de cráneo es una prueba de bajo coste, baja irradiación y alta reproductibilidad. Sobre esta radiografía se realiza la cefalometría, un cálculo de distintas medidas bidimensionales y ángulos.
 - La TC o RNM se dejan para casos en los que se sospechan alteraciones no valorables con los métodos anteriores.

- La exploración complementaria, ya introducida en el año 1991, e incluida como parte del protocolo diagnóstico del SAHS es la DISE^{50,51}.

La misma exploración de la VAS que realizamos en consulta mediante fibrolaringoscopia, la hacemos en quirófano o en sala acondicionada para ello, con el paciente dormido gracias a la colaboración del servicio de anestesia que es capaz de inducir el sueño en el paciente, reproduciendo así la situación nocturna habitual del enfermo, consiguiendo unos niveles de conciencia que le permitan roncar y tener apneas obstructivas, sin llegar a la sedación completa ni a las apneas de tipo central. Esto se controla con el sistema BIS (índice biespectral), parámetro de monitorización de profundidad anestésica, aprobado por la FDA en 1996, más utilizado en la actualidad. Es una interpretación de datos extraídos del EEG frontal. Es un valor adimensional que proporciona una medida del nivel de conciencia del paciente. Los valores del BIS oscilan entre 0 y 100, siendo de 100 en el paciente despierto, a partir de 50 en el paciente anestesiado y de 0 en el paciente muerto. Para la realización de la DISE nos interesa un BIS de 70-50⁵².

La DISE no está indicada en todos los casos de SAHS sino en pacientes susceptibles de cirugía, con o sin CPAP previa, o tras fracasos quirúrgicos. Esta exploración nos ayuda a estudiar el/los nivel/es de obstrucción en la VAS, con objeto de un mejor planteamiento quirúrgico.

4.1.7. Tratamiento del SAHS

El tratamiento del SAHS debe ser multidisciplinar. Disponemos de gran variedad de tratamientos, que combinaremos de una forma u otra en función de los signos y síntomas clínicos, los datos de la exploración de la VAS, el resultado del estudio de sueño y las necesidades y preferencias del paciente.

Los distintos tratamientos disponibles para los pacientes con SAHS varían desde medidas higiénico-dietéticas, aplicables a la totalidad de los pacientes, hasta técnicas quirúrgicas avanzadas, en el área otorrinolaringológica y máxilo-facial, o dispositivos de avance mandibular (DAM)⁵³. No obstante, el tratamiento de elección de esta patología, fundamentalmente en los casos graves, es la CPAP, dispositivo que mantiene abierta la VAS durante la noche evitando las desaturaciones. Demostrado en diversos estudios como el tratamiento más beneficioso, sin embargo, la CPAP no es un tratamiento curativo y requiere un correcto uso del mismo para obtener resultados.

4.1.7.1. Medidas higiénico-dietéticas

4.1.7.1.1. Sueño reparador: es necesario dormir una cantidad de horas suficientes, a poder ser de forma ininterrumpida, para evitar la excesiva somnolencia diurna. Un mal hábito de sueño empeora un SAHS ya establecido por disminución del tono muscular. Estos pacientes deben mejorar la calidad de su sueño evitando factores que los puedan despertar durante el mismo, como malas posturas, demasiado calor o ruido, y otros. Es importante hacer alusión a la postura que adquieren los pacientes al dormir, puesto que existe un tipo de SAHS asociado al decúbito supino (SAHS postural o POSA). En estos pacientes el IAH empeora de una forma relevante cuando se colocan boca arriba, por lo que deben evitarla.

4.1.7.1.2. Disminución de peso: La obesidad es el único factor de riesgo modificable en esta patología. La pérdida de peso debe ser un pilar en el tratamiento de estos pacientes, ya que sus efectos beneficiosos sirven tanto para mejorar el SAHS como los problemas de salud asociados a la obesidad (especialmente los cardiovasculares²⁰).

Los pacientes con SAHS que reducen significativamente su índice de masa corporal, refieren una mejoría de los síntomas, e incluso pueden reducir su IAH. El impacto que los cambios en el peso corporal tiene sobre el SAHS se ha demostrado en dos importantes estudios de cohortes, el Winsconsin Sleep Cohort Study⁵⁴ y el Sleep and Health Health Study⁵⁵. En ellos se ha visto que una ganancia ponderal del 10% se asocia con un incremento del 32% en el IAH. A su vez, una reducción ponderal del 10% se asocia con una reducción del 26% en el IAH.

4.1.7.1.3. Suspensión de tóxicos: está demostrado que beber y/o fumar puede desencadenar o empeorar un SAHS. El alcohol, porque reduce el tono de la musculatura faríngea, y el tabaco, por su efecto irritante. Las benzodiazepinas, al tener un efecto sedante del SNC, producen una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia. Además, bloquean el sueño profundo y el sueño REM, favoreciendo un sueño superficial no reparador. Por ello, para casos de insomnio, se aconseja dar otro tipo de fármacos hipnóticos.

4.1.7.2. Tratamiento médico

4.1.7.2.1. Etiológico del SAHS: no existe. De momento, no contamos con ningún fármaco que mejore la obstrucción de la vía aérea, las apneas o las desaturaciones. El objetivo es mejorar el tono de la musculatura faríngea para evitar el colapso, de lo que hablaremos más adelante.

4.1.7.2.2. Oxígeno: no está demostrado que la oxigenoterapia en estos pacientes mejore las apneas o disminuya las desaturaciones. De hecho, en ocasiones puede llegar a ser contraproducente. Está establecido que únicamente se prescriba en pacientes con patología respiratoria añadida que precisen oxígeno, o en pacientes en los que no ha habido mejoría de las saturaciones tras tres meses con CPAP y, aún en estos casos, debe demostrarse, con la realización de una prueba de sueño, que las saturaciones han mejorado con la oxigenoterapia.

4.1.7.2.3. Tópico nasal: Houser y cols. en 2002⁵⁶ estudiaron la relación entre el SAHS y la rinitis alérgica utilizando la rinomanometría. Observaron que existía relación entre congestión nasal y SAHS. Por otro lado, Kiely y cols.⁵⁷ en 2004 demostraron diferencias significativas entre la mejoría de los SAHS que usaban fluticasona nasal y los que no la usaban.

Hablaremos más adelante de la importancia de la nariz en el SAHS pero, a modo de referencia, comentaremos tres apreciaciones:

- Según el modelo tradicional de resistencia de Starling, la vía aérea superior es como un tubo hueco en el que la parte más superior sería la nariz y la más inferior, la orofaringe. Una obstrucción a nivel superior (bien sea por un colapso valvular, una hipertrofia de cornetes, una desviación septal o patología nasosinusal) genera mayor fuerza de succión, aumenta la velocidad del aire inspirado y disminuye la presión sobre las paredes del conducto que lo contiene, lo que favorece el cierre de la faringe.
- El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador que parece estar producido por las fosas nasales y senos paranasales. Se piensa que la obstrucción nasal podría conllevar una menor producción de NO con la consiguiente disminución del tono muscular y oxigenación⁵⁸. Además, la obstrucción nasal provoca la disminución de los reflejos nasopulmonares.
- La obstrucción nasal obliga a la apertura de la boca, lo que implica un desplazamiento posterior de la mandíbula y, por consiguiente, de la lengua, lo que modifica el vector de acción de la musculatura dilatadora de la faringe disminuyendo su efectividad.

Por todo esto, se aconseja usar corticoide tópico nasal, o cualquier otra medida médico-quirúrgica que mejore el flujo nasal, como veremos más adelante, en pacientes con SAHS que presenten obstrucción a este nivel.

4.1.7.2.4. Etiológico de otras patologías: ya se ha comentado en varias ocasiones que enfermedades sistémicas que conlleven una infiltración del tejido (como la amiloidosis) o engrosamiento del mismo (como el hipotiroidismo) pueden ser factores favorecedores de SAHS o empeorar su sintomatología. Por ello, se deben tratar las enfermedades de base que influyan de forma directa sobre el SAHS.

El reflujo gastroesofágico (RGE) también está íntimamente relacionado con el SAHS, pero de momento no está demostrado si es causa o consecuencia. De todas formas, tanto en un caso como en el otro, el uso de IBP está indicado en pacientes con SAHS, sobre todo si en la exploración ORL se observan signos indirectos de RGE en la vía aérea, como enrojecimiento de la región interarritenoidea de la laringe.

4.1.7.3. Tratamiento instrumental: CPAP, BiPAP y APAP

4.1.7.3.1. Concepto y sistema del CPAP

Las siglas **CPAP** hacen referencia, en inglés, a “Continuous Positive Airway Pressure” cuyo significado es “presión positiva continua aplicada a la vía aérea”. Es una técnica introducida por Sullivan⁵⁹ en 1981, ampliamente utilizada desde entonces. Es considerado el tratamiento de elección para el SAHS, ya que se ha demostrado de manera suficiente que es útil para mejorar tanto las manifestaciones clínicas del paciente como las secuelas médicas que este síndrome conlleva.

El sistema CPAP consta de una turbina que transmite una presión positiva continua, predeterminada y ajustada para cada paciente mediante un estudio de sueño, difundida a través de una mascarilla, generalmente nasal, que se adapta a la cara cerrando, de forma más o menos hermética, el circuito. A pesar del sellado externo, conseguido con la mascarilla, y el interno, obtenido con el paladar blando de manera que no salga aire por la boca, se da por hecho que existen fugas de aire pero, teniendo en cuenta esa fuga y partiendo del flujo de la mascarilla, se alcanza una determinada presión para cada paciente. Dicha presión consigue mantener abierta la vía aérea evitando el colapso producido por la hipotonía de los músculos dilatadores de la faringe¹.

Existen sistemas de bipresión, denominados **BiPAP**, que aplican presión durante la inspiración y la reducen durante la espiración. Este tipo de sistemas son utilizados en pacientes SAHS con patologías asociadas como EPOC o síndrome del solapamiento, fundamentalmente.

Disponemos de tres formas de ajustar la presión necesaria de la CPAP para cada paciente:

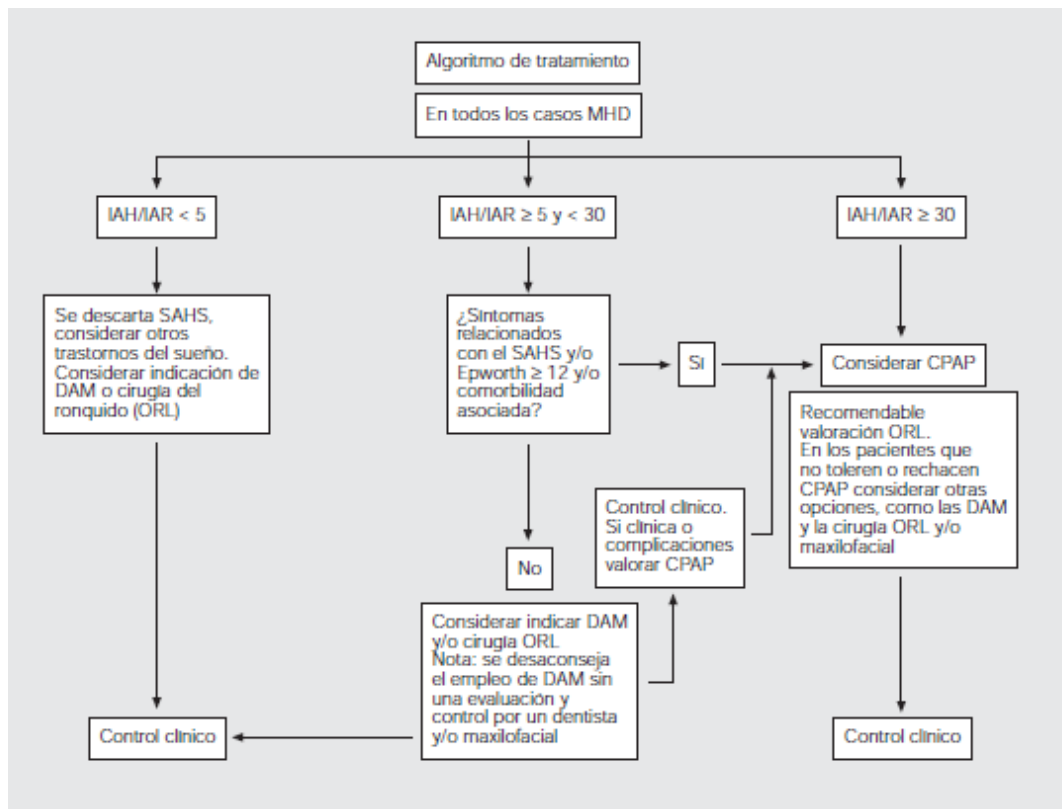
- La forma empírica, según IMC, IAH y perímetro cervical.
- Con PSG.
- Con sistemas autoajustables, denominados auto-PAP o **APAP** (automatic titrating positive airway pressure), en los que los niveles de presión de aire son ajustados automáticamente en función de las necesidades de cada respiración del paciente, manteniendo la vía aérea abierta con la presión más baja posible⁶⁰. Existe una variante que es la servoventilación adaptativa (ASV en inglés) que sobre un bajo nivel de CPAP proporciona una cantidad variable de presión inspiratoria, se usa para tratar apneas centrales concomitantes.

El Documento de Consenso de 2005 aconseja realizar el ajuste con PSG o con sistemas de auto-PAP validados. La forma empírica la acepta como forma provisional y para situaciones urgentes, siempre que se confirme con alguna de las otras dos opciones. Actualmente se están validando los sistemas de auto-PAP por ser una manera cómoda y fiable para el ajuste de presiones. Se requiere un mínimo de registro de 5 horas de sueño. Pacientes con comorbilidad grave, intolerancia a la APAP o en los que haya habido continuas fugas con estos sistemas, se accede a realizar el ajuste con PSG.

4.1.7.3.2. Indicaciones

A pesar de ser considerada como tratamiento de elección en el paciente con SAHS, la CPAP no se indica en todos los casos. El Documento de Consenso Nacional sobre el SAHS realizado en 2005 establece el algoritmo sobre a qué paciente se debe indicar CPAP (Figura 5).

Figura 5. Indicaciones de CPAP en pacientes con SAHS¹



De acuerdo a este algoritmo:

- La indicación más clara es la de un paciente con SAHS grave, definido por un $IAH \geq 30$, con o sin síntomas clásicos o secuelas cardiovasculares, metabólicas o neuropsiquiátricas.
- En el resto de casos, es decir, pacientes con un IAH entre 5 y 30, dependerá de si presentan sintomatología asociada o no. En casos de SAHS leve-moderado, poco sintomáticos, con dudas sobre la clara indicación de CPAP, se pueden realizar exclusivamente medidas higiénico-dietéticas y control evolutivo. Si en la exploración de la VAS se observan alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico o DAM se pueden indicar como primera elección, como veremos más adelante.

La edad no es un factor condicionante a la hora de indicar o no la CPAP. Aunque algunos estudios⁶¹ demuestran que las consecuencias cardiovasculares son menores en los SAHS de más edad, otros demuestran lo contrario, por lo tanto, no se debe negar la CPAP a un paciente con SAHS sólo por que supere la edad media. Se piensa que estos pacientes se pueden beneficiar de la misma forma que los adultos de menor edad. De igual manera, aunque los casos de SAHS en mujeres son mucho menores, de momento el algoritmo terapéutico se aplica de igual forma que a un varón.

4.1.7.3.3. Tolerancia

Es importante concienciar al paciente de los beneficios que el uso de la CPAP conlleva. Explicarle que es el tratamiento de elección, siempre asociado a las medidas higiénico-dietéticas. Debemos hacerle entender que es fundamental su uso y animarlo a que lo utilice de forma continuada, por lo menos durante 4 horas seguidas, tiempo mínimo para ser considerado beneficioso. Así mismo, debe concienciarse de que el uso va a ser prolongado en el tiempo, puesto que no es un tratamiento curativo sino sintomático. No se obtienen beneficios antes de los 3 meses, momento en el cual se realiza la primera evaluación y control del tratamiento.

Existen situaciones en las que el paciente puede rechazar el tratamiento, definiendo rechazo como negación a llevar CPAP desde el principio o con menos de 4 semanas de tratamiento; o intolerancia, definido como falta de adaptación tras 4 semanas. Otra causa de retirada de la CPAP puede ser el incumplimiento del horario. La intolerancia de la mascarilla muchas veces está ligada a sus efectos secundarios, como rinitis, sequedad ocular, erupciones cutáneas, y muchas otras. Además, la incomodidad de tener que dormir con un aparato ruidoso, el rechazo por parte del cónyuge o la claustrofobia hacen que sea difícil el correcto cumplimiento.

Existen diversos estudios sobre las causas de mala tolerancia a la CPAP en los que hablan de una menor adherencia a ella en pacientes con poca somnolencia diurna previa, puesto que la mejoría con CPAP es escasa; también se ha demostrado que pacientes ancianos o jóvenes obesos la toleran peor, así como aquellos tratados como medicación antidepresiva⁶²⁻⁶⁵.

Aquí de nuevo hay que hablar de la necesidad de mejorar, tanto farmacológicamente como quirúrgicamente, la función nasal en todo paciente que presente alteraciones en la exploración, para incrementar la tolerancia a la CPAP.

4.1.7.4. DAM o FAM

Los dispositivos o férulas de avance mandibular son dispositivos intraorales que modifican la posición de distintas estructuras faciales, como la mandíbula, el hioides y la lengua, evitando el colapso de la faringe en algunos de sus tres niveles. Principalmente, realizan un movimiento de avance anterior y fijación de la mandíbula ampliando así la luz faríngea.

Se comenzaron a utilizar en 1902, continuando su uso para pacientes roncadores y más adelante para pacientes con SAHS. Ha quedado demostrada su eficacia en la reducción tanto del ronquido como en el valor del IAH, considerándose como el segundo tratamiento más eficaz, después de la CPAP^{66,67}. Actualmente, sigue siendo una alternativa de tratamiento para pacientes en los que se desestima la cirugía o la CPAP, mientras que en casos de SAHS leve o con bajo IMC, se indican como primera opción, obteniendo buenos resultados, mejores cuanto mayor es la protrusión obtenida con el dispositivo.

Los factores que se relacionan con un mayor éxito del DAM⁶⁸⁻⁷⁰ son:

- Pacientes SAHS con IAH bajo.
- SAHS posicionales (POSA).
- IMC bajo y circunferencia cervical pequeña.
- Retrognatia, con una maniobra de protrusión positiva en la exploración mediante DISE.
- No dificultad respiratoria nasal.
- Paladar blando corto.
- Distancia MPH (plano mandibular-hioides) reducida en cefalometría.

El control evolutivo se puede realizar con telerradiografía o con técnicas de imagen 3D, como la TC o la RNM.

4.1.7.5. Tratamiento quirúrgico

4.1.7.5.1. Indicaciones

La elección de cualquiera de los tratamientos quirúrgicos debe individualizarse para cada paciente. El tipo de cirugía a realizar va a depender de la exploración anatómica de la VAS en consulta y, actualmente, tras exploración mediante DISE, pero, sobre todo, de la experiencia del cirujano. Es obligatorio tener en cuenta la gravedad del SAHS, comorbilidad, IMC y edad del paciente.

El objetivo de cualquier tratamiento es llegar a la curación del paciente. En el caso del SAHS no existe un claro tratamiento curativo pero, si alguno puede llegar a serlo, ese es la cirugía. Todos los procedimientos quirúrgicos aplicados a los pacientes con SAHS van encaminados a tratar directamente la causa de esta entidad, es decir, tratar de solucionar, o al menos reducir, la obstrucción de la VAS.

A pesar de no llegar a la curación completa del síndrome, la cirugía puede llegar a ser considerada como exitosa. Esta, según los criterios descritos por Sher y cols.^{71,72} es aquella tras la cual hay un descenso en el IAH prequirúrgico de, al menos, un 50%, y un IAH postquirúrgico de menos de 20. Algunos autores⁷³ hablan de “éxito quirúrgico” cuando el IAH postquirúrgico resulta menor de 15 y el resultado de la escala de Epworth, tras la cirugía, es normal.

En casos de $IAH \geq 30$, la opción quirúrgica no va a ser el tratamiento de elección puesto que no disponemos de una cirugía ORL que garantice una reducción del IAH tan elevada. En estos casos que, por lo general, van a ser tratados con CPAP, la indicación quirúrgica se plantea como medida de optimización del dispositivo, favoreciendo así una mayor tolerancia del mismo.

4.1.7.5.2. Tipos de cirugía

Existen varios niveles sobre los que se puede actuar en la VAS: nasal, rinofaríngeo, orofaríngeo, base de lengua o laríngeo. Podemos optar por realizar cirugía de un solo nivel o de varios niveles, llamada cirugía multinivel.

4.1.7.5.2.1. Traqueotomía

Se trata de una cirugía derivativa. Para este fin, se realizaron estudios en 1969 por Kuhlo y en 1970 por Lugaresi, obteniendo un 100% de éxito. Obviamente, esta opción se deja para casos excepcionales⁷⁴.

4.1.7.5.2.2. Cirugía nasal

Cualquier alteración anatómica que suponga una obstrucción en la vía aérea del paciente con SAHS es susceptible de cirugía, ya sea reductora, excisional o amplificadora.

En la nariz se puede realizar cirugía de la válvula nasal, cornetes, tabique o cirugía endoscópica si existiera patología rinosinusal, como la poliposis.

Se trata de una cirugía que, por lo general, no es resolutive del SAHS, salvo en casos leves sin otro nivel de obstrucción asociado. Sin embargo, con frecuencia se asocia a cirugía del paladar, pudiendo aumentar las posibilidades de resultar resolutive.

Existe una variante de la cirugía nasal, llamada “cirugía de optimización”, cuyo objetivo es mejorar la zona nasal para una mayor tolerancia de la CPAP. Aquí volvemos a hablar de lo anteriormente citado sobre la teoría de la resistencia de Starling. Cualquier resistencia a nivel nasal va a favorecer una mayor resistencia a nivel faríngeo; por lo tanto, la cirugía nasal, aunque en estos casos no tenga como fin resolver el SAHS, va a conseguir una reducción del IAH o, por lo menos, una reducción de la presión de CPAP necesaria para así tener una mejor tolerancia y una mejor calidad de vida, como se ha descrito en el reciente meta-análisis de 18 estudios con 279 pacientes⁷⁵⁻⁸¹.

4.1.7.5.2.3. Cirugía palatofaríngea

Este tipo de cirugía quizás es la que más ha avanzado en estos últimos años con la introducción de las distintas faringoplastias.

La cirugía de paladar más convencional tendía a ser excisional, eliminar tejido que estuviera obstruyendo la VAS, como la uvulectomía parcial con

palatofaringoplastia de Ikematsu (1952), la resección parcial del paladar de Quesada y Perelló (1977) o la uvulopalatofaringoplastia de Fujita (1981), entre otras menos conocidas⁷⁴.

Actualmente, las nuevas técnicas desarrolladas son más selectivas. Su objetivo es mantener el tejido faríngeo y aprovechar su función para ampliar la luz de la vía aérea. Dentro de estas técnicas tenemos procesos que se pueden realizar con anestesia local, como los implantes de paladar, la esclerosis química o la radiofrecuencia de paladar.

Las cirugías de paladar que se realizan con anestesia general y que han supuesto una verdadera revolución son los distintos tipos de faringoplastias: lateral, ideada por Cahali⁸² en 2003; de expansión, diseñada por Pang y Woodson⁸³ en 2007 y mejorada por Vicini⁸⁴ posteriormente; o de traslocación, descrita por Li y Lee⁸⁵ en 2009.

Sea cual sea la técnica del paladar, se ha demostrado que en pacientes roncadores simples existe mejoría clínica importante ya que el paladar es la región faríngea que más influye en el ronquido. Por el contrario, los primeros resultados descritos en pacientes con SAHS no son tan buenos puesto que el IAH no siempre se reduce, sobre todo en las formas graves. De hecho, en un estudio realizado por Chabolle se observa que la mejoría se produce en el 80% de los pacientes con SAHS leve-moderado, mientras que tan sólo un 25% de los SAHS graves mejoran⁸⁶.

Las nuevas técnicas, en concreto la faringoplastia lateral, ha demostrado disminuir de forma significativa el IAH, medido con PSG, y mejorar la luz faríngea, realizando tomografías computarizadas⁸⁷. También hay estudios en los que demuestran que esta técnica consigue disminuir la tensión arterial nocturna en pacientes con SAHS⁸⁸.

Es difícil llegar a una conclusión en los resultados y tasas de éxito de las cirugías de paladar ya que existe gran variabilidad y múltiples asociaciones entre ellas, además de influir la experiencia del cirujano.

4.1.7.5.2.4. Cirugía de base de lengua

La dificultad de la cirugía de base de lengua reside, fundamentalmente, en saber indicarla en el paciente correcto, es decir, elegir aquel paciente que realmente vaya a beneficiarse de una cirugía que no está exenta de complicaciones. Este nivel de la VAS es uno de los más complicados de valorar en la fibrolaringoscopia, siendo de gran ayuda en este caso la exploración en decúbito supino y bajo sedación.

Como toda cirugía del SAHS, el objetivo es conseguir un aumento de la luz de la VAS. A este nivel, la cirugía puede ser excisional/reductora, dilatadora o reposicionadora⁸⁹.

Dentro de las técnicas de reducción de base de lengua, con o sin amígdala lingual, tenemos la glosectomía submucosa, radiofrecuencia de base lingual, la coblación mediante endoscopia o la cirugía robótica transoral (TORS).

Otras técnicas basilinguales pero con función dilatador, actualmente muy utilizadas, son la suspensión hioidea, la osteotomía y avance geniogloso o la estabilización lingual mediante suturas.

El anclaje y avance de la lengua mediante la inserción de un tornillo en la apófisis geniana del maxilar inferior (Airvance de Medtronic; anteriormente llamado sistema Repose) es una técnica introducida en el año 2000 por Rowe⁹⁰, con una tasa de éxito quirúrgico superior al 50%, y practicada por Vicente y Naya⁹¹ en España, con tasas de éxito que llegaron al 78% a los 3 años.

La cirugía de ensanchamiento de la vía aérea básicamente se centra en el músculo geniogloso. Este músculo juega un papel fundamental en la fisiopatología del SAHS. Es un músculo grande, que forma parte del suelo de la boca, que se inserta en los tubérculos geni de la mandíbula y se dirige hacia la base lingual. Su contracción produce una retracción de la base de la lengua hacia delante ampliándose así la vía aérea en su diámetro antero-posterior. Se piensa que la contracción aberrante de este músculo, demostrada mediante estudio electromiográfico, hace que durante la inspiración la orofaringe no se ensanche lo suficiente llegando a producir el colapso de la vía aérea.

4.1.7.5.2.5. Cirugía máxilo-mandibular

El papel de la cirugía máxilo-facial en el tratamiento del SAHS ha ganado popularidad ante los resultados poco satisfactorios de algunas cirugías ORL sobre la VAS. Alteraciones morfológicas del esqueleto facial, como un maxilar inferior retrognático o discrepancia antero-posterior entre ambos maxilares, pueden ser causa de anomalías en la VAS.

Se han practicado distintas cirugías encaminadas a provocar un prognatismo para abrir la orofaringe. De las primeras cirugías realizadas fue la cirugía ortognática de avance mandibular, introducida por Obwegeser y modificada por Dalpont, que consiste en un abordaje intraoral y osteotomía sagital de las ramas ascendentes, fijando los fragmentos con miniplacas.

Riley y Powell⁹² de la Universidad de Stanford, llevaron a cabo un estudio cefalométrico y polisomnográfico planificando un protocolo prospectivo para evaluar los resultados de todas las técnicas quirúrgicas descritas hasta ahora. Dicho protocolo se denomina “cirugía en fases de Stanford” y se divide en dos etapas. La primera consiste en realizar el avance geniano con miotomía y suspensión hioidea (asociadas o no a UPPP). Si esta es insuficiente, pasan a la fase dos: el avance bimaxilar. La cirugía en dos fases globalmente valoradas, alcanzan una cifra de éxito de más del 90%, según la universidad de Stanford⁹³.

4.1.7.5.2.6. Otras técnicas quirúrgicas

Existen muchas otras técnicas quirúrgicas que podemos realizar en la VAS en función del nivel de obstrucción, a pesar de ser menos frecuentes.

La epiglotectomía parcial es la técnica quirúrgica realizada sobre la laringe en los pacientes con SAHS. Esta cirugía se indica cuando el paciente presenta una epiglotis abarquillada, o “en omega”, o un prolapso de la misma hacia la cara posterior de la faringe, que provoque obstrucción de la luz.

La lipectomía cervical se puede realizar en pacientes en los que el perímetro cervical sea patológico y vemos que claramente la grasa a ese nivel reduce la luz faríngea, sobre todo en decúbito supino.

En este apartado haremos también alusión a la estimulación eléctrica transcutánea o transmucosa de algunos músculos submentonianos con intención de reforzar dicha musculatura. Muchos estudios optaban por la estimulación nocturna, como es el caso del realizado por Yang y cols.⁹⁴ en el año 2000, mientras que la mayoría optaron por la estimulación diurna, varias veces al día, evitando así microdespertares en el paciente. Un ejemplo es el de Randerath y cols.⁹⁵ en 2004 en el que estimulaban 2 veces al día, durante 20 minutos la musculatura lingual. Observaron una reducción del ronquido nocturno pero no del IAH. Por esto, se prefiere reservar este tipo de tratamiento para casos de SAHS leve o de ronquido simple.

Sin embargo, estudios recientes avalan por el implante neuroestimulador del nervio hipogloso, demostrando eficacia en pacientes seleccionados que rechazan el uso de CPAP. La electroestimulación se está aplicando en distintos ámbitos médicos donde las alteraciones neuromusculares son la causa de algunas patologías y se sabe que existen diferencias electrofisiológicas entre el nervio hipogloso de pacientes con SAHS y sin SAHS^{96,97}.

El nervio hipogloso finaliza su recorrido con la rama terminal del músculo geniogloso ipsi y contralateral. Debido a esta inervación cruzada, el implante se coloca de forma unilateral, por detrás del vientre posterior del músculo digástrico. El paciente ideal debe cumplir una serie de criterios para que la eficacia del implante sea la mayor posible. Entre ellos están la ausencia de malformaciones linguales o alteraciones en la motilidad, así como un Friedman Tongue Position (FTP) menor de 3.

4.1.8. Pronóstico y evolución del SAHS

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es una entidad de prevalencia creciente, sabiendo que hace más de 20 años ya afectaba a un 9-26% de la población adulta⁹⁸.

Los continuos episodios de colapso de la vía aérea, y su consiguiente hipoxia, conllevan serias secuelas metabólicas, neuropsíquicas y cardiovasculares, pero son estas últimas las que generan el exceso de morbimortalidad de estos pacientes. La incidencia de muerte determina la mayor parte de recursos dedicados a las distintas entidades médicas, sin embargo, la mortalidad del SAHS es desconocida.

Algunos signos y síntomas, como el ronquido o la excesiva somnolencia diurna, son fáciles de medir; sin embargo, los eventos cardiovasculares o la muerte están influenciados por estados de comorbilidad, como la obesidad, que dificultan la medición del papel específico del SAHS.

La obesidad y el SAHS comparten vías fisiopatológicas por las cuales se incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades vasculares. Además, ambas favorecen el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular como son la diabetes, la hipertensión o dislipemia. La obesidad, por su parte, es capaz de agravar el SAHS al disminuir la función pulmonar. Por todo esto, la obesidad representa un factor de confusión fundamental a tener en cuenta en el diseño de los estudios clínicos del SAHS.

Disponemos de estudios de cohorte que demuestran la utilidad del IAH como predictor de la morbi-mortalidad cardiovascular a largo plazo. Contamos con pocos datos que correlacionen el IAH y la clínica de los pacientes; sin embargo, la desaturación de oxígeno, los arousals o el tiempo total de sueño están claramente unidos a los episodios de apneas, por lo que, por ahora, el IAH es la mejor opción para definir la gravedad del SAHS como trastorno respiratorio del sueño.

No existen ensayos clínicos a largo plazo que evalúen la historia natural de la enfermedad, ni el efecto del tratamiento del SAHS sobre la mortalidad o sobre las consecuencias cardiovasculares ya que no sería ético dejar de tratar una patología que tiene tratamiento. Como alternativa, existen estudios observacionales a largo plazo que confirman el incremento de mortalidad en pacientes con SAHS. De estos, cabe destacar

el de Marin y cols.⁹⁹ realizado en Zaragoza y publicado en Lancet en 2005. Este estudio observacional recogió datos sobre los eventos cardiovasculares de los pacientes remitidos a la Unidad de Sueño del Hospital Miguel Servet de Zaragoza de 1992 a 1994. Se dividió la cohorte a estudio en pacientes sanos, leve-moderados no tratados, graves no tratados y graves tratados con CPAP, que posteriormente fueron comparados con un grupo control de pacientes sanos. Se demostró que los pacientes SAHS graves no tratados presentaban una mayor incidencia de eventos cardiovasculares fatales que el resto de pacientes con SAHS e individuos sanos, algo que no ocurría si se comparaban los eventos cardiovasculares en el resto de pacientes SAHS con los de los individuos sanos.

De todo esto, se deduce que:

- La mortalidad del SAHS es desconocida por la ausencia de estudios de cohorte de pacientes que no hayan recibido tratamiento.
- Existe una relación entre la gravedad de la enfermedad y el riesgo cardiovascular.
- El tratamiento con CPAP reduce significativamente la mortalidad asociada a esta entidad médica.
- La investigación sobre este síndrome debe continuar. Se trata de una inversión muy rentable para la salud pública puesto que se ha demostrado que el tratamiento disminuye el coste excesivo de las enfermedades cardiovasculares debidas al SAHS.

4.2. Conceptos oftalmológicos



4.2.1. La retina

La retina deriva del tubo neural embrionario, con similares componentes que el encéfalo. Puede considerarse, por lo tanto, como parte del sistema nervioso central.

La retina se sitúa en la parte más posterior del ojo, limitando en la parte más externa con la coroides; y en la parte más interna, con el humor vítreo.

4.2.1.1. Estructura microscópica de la retina: células y capas

Microscópicamente, la retina está estructurada en diez capas paralelas entre sí, formadas a su vez por los cuerpos de tres tipos distintos de células:

1. Pigmentadas

2. Neuronas:

- Fotorreceptores: se clasifican en conos y bastones.
 - Conos: pueden ser rojos, verdes y azules. Constituyen el 5% de los fotorreceptores (cinco millones en la retina humana). Proporcionan una agudeza visual alta y la visión en color con la luz del día. La mayoría se encuentran en la fóvea, exceptuando el punto ciego, área de la retina donde no hay fotorreceptores y que coincide con la zona de unión de todos los axones de las células ganglionares para constituir el nervio óptico.
 - Bastones: representan más del 95% de los fotorreceptores de la retina. Proporcionan una sensibilidad alta en la visión escotópica. No existen bastones en las 350µm que rodean a la fóvea.
- Bipolares
- Amacrinas
- Ganglionares: la retina humana contiene unos 1,5 millones de células ganglionares. Todo lo que vemos pasa a través de estas células, que reciben información de las células bipolares. Todos sus axones discurren por la capa interna de la retina, convergiendo para formar el nervio óptico. Transmiten la información hasta el encéfalo a través de potenciales de acción adecuados para larga distancia. Existen unos 20

tipos de células ganglionares cuya función varía en función de la profundidad a la que se encuentran en la retina. Se cree que cada tipo de célula ganglionar representa un canal específico de la información visual, participando en el seguimiento de la imagen, movimiento ocular, visión espacial, control pupilar y reajuste del reloj circadiano.

3. De sostén:

- Astrocitos
- Células de Müller

Si dividimos la retina en función de los dos grandes tipos de células, obtenemos la retina neural, compuesta por neuronas que procesan la información que recibe la retina sensorial, compuesta por los fotorreceptores (conos y bastones).

De forma más explícita, todas estas células están distribuidas en diez capas. Tres de esas capas están formadas por células neuronales y dos, por células sinápticas:

1. Epitelio pigmentario: capa más externa, con melanina.
2. Capa de células fotorreceptoras: segmentos externos de los fotorreceptores.
3. Capa de limitante externa: uniones intercelulares
4. Capa nuclear externa: núcleos de conos y bastones.
5. Capa plexiforme externa: capa sináptica.
6. Capa nuclear interna: núcleos de células horizontales, bipolares y amacrinas.
7. Capa plexiforme interna: conexiones sinápticas.
8. Capa de células ganglionares: núcleos de células ganglionares.
9. Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR): axones de células ganglionares.
10. Capa limitante interna

La vía habitual de conexión es la vía vertical en la que la información visual la recibe el cono, de aquí pasa a la célula bipolar, y de ésta, a la célula ganglionar.

4.2.1.2. Estructura macroscópica de la retina

Macroscópicamente, se pueden observar en la retina dos grandes estructuras:

- Papila o disco óptico: punto donde el nervio óptico entra en el globo ocular llegando a la retina, atravesando primero la membrana esclerótica y coroides. Situada en la región medial de la parte posterior del globo ocular, es una región más excavada que mide 2 x 1,5 mm. Se denomina punto ciego puesto que carece de fotorreceptores.

- Fóvea: se sitúa temporal con respecto a la papila. Compuesta sólo por conos y un mayor número de células ganglionares. Los vasos sanguíneos la rodean, sin ocupar la zona más central, de unos 0,5 mm de diámetro, zona de mayor transparencia de la retina.

También podemos hablar de dos grandes áreas macroscópicas:

- Área central de la retina: es el área que rodea la fóvea. Zona donde se produce la mayor fotorrecepción. Denominada también mácula lútea por la coloración que le otorga el pigmento amarillo que contiene.

- Área periférica de la retina: con menor capacidad de fotorrecepción por el menor contenido de conos y bastones.

4.2.2. Vascularización de la retina

La retina es uno de los tejidos con más actividad metabólica del cuerpo humano. El soporte nutricional necesario viene dado por dos sistemas de circulación sanguínea¹⁰⁰.

El primer sistema de soporte vascular viene dado por la arteria central de la retina, primera rama de la arteria oftálmica, rama a su vez de la carótida interna. La arteria central de la retina penetra en el globo ocular a través del nervio óptico, hasta la capa nuclear interna aportando irrigación a los dos tercios internos de la retina. Al emerger por la cabeza del nervio óptico, se divide en cuatro ramas: arterias temporal superior, temporal inferior, nasal superior y nasal inferior. Estas cuatro ramas principales permanecen en la CFNR, mientras que sus arteriolas continúan hasta capas más profundas, formando dos redes microvasculares, superficial y profunda. Existen además, redes anastomóticas con ramas de las ciliares posteriores desde la vertiente temporal del nervio óptico hasta la mácula¹⁰¹.

Un dato fundamental a destacar de este primer sistema vascular es la capacidad de autorregulación, para evitar cambios de flujo por posibles variaciones de la presión sistémica o intraocular. Es un sistema de bajo flujo y velocidad constante que responde a variaciones en la concentración de oxígeno, con un procedimiento de reclutamiento y exclusión capilar que facilita el suministro constante de oxígeno. Los factores que influyen en esta autorregulación son:

- Moléculas vasoactivas:
 - Vasodilatadoras:
 - Óxido nítrico: segregado por el endotelio. Relaja los pericitos y el tono arteriolar produciendo vasodilatación. En cantidades bajas es beneficioso por evitar agregación plaquetaria o adhesión leucocitaria mientras que en exceso conlleva daño retiniano.
 - Vasoconstrictoras:
 - Aniones superóxido: segregados por el endotelio vascular. Inhiben la acción vasodilatadora del óxido nítrico. En

exceso pueden llegar a provocar fenómenos protrombóticos.

- Endotelinas: las más potentes vasoconstrictoras. Actúan sobre los pericitos y células musculares.
- Sistema renina-angiotensina: la angiotensina II es segregada directamente en el tejido ocular. Mismo mecanismo de acción que las endotelinas.

- Endotelio: barrera hematorretiniana interna.
- Matriz extracelular: ayuda al endotelio
- Pericitos y células musculares lisas: dan soporte y tono vascular; favorecen la proliferación de matriz extracelular y endotelio. Se contraen con la endotelina I, angiotensina II, hiperoxia y ATP. Se relajan con el óxido nítrico, la adenosina y el CO₂.

El segundo sistema de soporte nutricional de la retina es el coroideo, formado por las arterias ciliares posteriores largas, nasal y temporal. Irrigan el tercio externo de la retina. La barrera hematorretiniana está formada por la membrana basal coriocapilar, la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina.

Este sistema apenas presenta capacidad de autorregulación frente a cambios de presión de perfusión. Es el sistema vegetativo simpático quien responde con vasoconstricción. Sin embargo, es un sistema de flujo intenso y baja extracción de oxígeno que podría proteger al ojo frente a una disminución en la vascularización de la retina.

4.2.3. Vía óptica

La vía óptica es el conjunto de estructuras nerviosas encargadas de producir el impulso eléctrico y conducirlo hasta las áreas del córtex visual donde será interpretado. Las estructuras que la componen son:

4.2.3.1. Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

La capa de fibras nerviosas de la retina es la primera estructura de la vía óptica, compuesta fundamentalmente por los axones amielínicos de las células ganglionares y astrocitos que compartimentan dichos axones o fibras, y aíslan al nervio óptico del resto de tejidos circundantes, formando la llamada membrana limitante interna de Elsching.

El número de axones que componen el nervio óptico humano difiere entre personas, e incluso entre ojos de un mismo individuo, y ronda los 770.000 a 1.700.000.

4.2.3.2. Nervio óptico

El nervio óptico forma parte del sistema nervioso central (SNC) al ser una proyección de la sustancia blanca cerebral; de ahí que sea considerado como uno de los nervios pares craneales, el segundo en concreto, y no un nervio periférico. Es el único tracto nervioso dependiente de la cavidad craneal que puede ser explorado directamente de forma incruenta, visualizándolo de forma sencilla; en concreto, su porción más anterior mediante oftalmoscopia.

Su trayecto comienza en el agujero escleral posterior y termina en el quiasma óptico y está dividido en cuatro porciones¹⁰²:

- Porción intraocular o intraescleral, formando la papila óptica.
- Porción intraorbitaria u orbitaria.
- Porción intracanalicular, ocupando el agujero óptico.
- Porción intracraneal, en la fosa craneal media hasta el quiasma óptico.

La porción intraocular y parte de la intraorbitaria forman la llamada cabeza del nervio óptico.

Sus fibras nerviosas son los axones de las células ganglionares, constituyen la novena capa de la retina, y se acompañan de células gliales, vasos sanguíneos y tejido conectivo, que lo compartimenta en distintos fascículos.

Al igual que las del cerebro y médula espinal, estas fibras nerviosas están mielinizadas por oligodendrocitos, no por células de Schwann, y recubiertas por tres vainas, prolongaciones directas de las tres capas meníngeas cerebrales (duramadre, aracnoides y piamadre).

Estos axones convergen en el disco óptico de forma irregular, llevando una trayectoria rectilínea en las áreas nasales, y una trayectoria arqueada en áreas temporales¹⁰³. Como consecuencia, el anillo neuroretiniano (ANR o ISNT), formado por los haces de fibras que rodean la parte más externa de la papila y que está subdividido en región superior, inferior, temporal y nasal, es de mayor grosor en las regiones nasal e inferior. Sin embargo, una vez en el espesor del nervio óptico, los axones guardan un orden de trayectoria, de manera que cada cuadro retiniano coincide con los cuadrantes de la sección del nervio óptico¹⁰⁴.

La papila óptica suele estar ligeramente inclinada de forma que, para entrar en el agujero escleral, los axones temporales siguen un ángulo obtuso y los nasales, un ángulo agudo. Este agujero está rodeado por el anillo escleral peripapilar de Elschnig y tiene un área de apertura interna que varía desde 0,68 hasta 4,42 mm². Esta área influye en el tamaño de la papila que varía de 1,15 a 4,94 mm².

El centro de la papila se denomina excavación del disco óptico. No contiene axones sino vasos centrales de la retina y tejido conectivo, exclusivamente. Su área puede variar de 0 a 3,07 mm², influido directamente por el tamaño de la papila.

La papila suele tener una forma ovalada en sentido vertical, teniendo un diámetro horizontal de un 9% menor que el vertical. Mientras que la disposición de la excavación, siendo también ovalada, es en sentido horizontal.

4.2.3.3. Quiasma óptico

Zona de decusación de las fibras nerviosas del nervio óptico procedentes de las hemirretinas nasales de ambos ojos, y que se continúan con las cintillas ópticas. De esta forma, las fibras procedentes de la retina nasal del ojo derecho pasan a formar parte de la cintilla óptica izquierda, y viceversa. Sin embargo, las fibras procedentes de ambas hemirretinas temporales pasan a formar parte de las cintillas ópticas ipsilaterales, sin cruzarse en el quiasma.

4.2.3.4. Cintillas ópticas

Son la continuación de la vía óptica a partir del quiasma. Cada cintilla está constituida por las fibras nerviosas de la retina temporal ipsilateral más las fibras de la retina nasal contralateral. Además, a este nivel, se produce un reordenamiento de las fibras, de manera que las procedentes de la mácula quedan internas, en el centro de la cintilla.

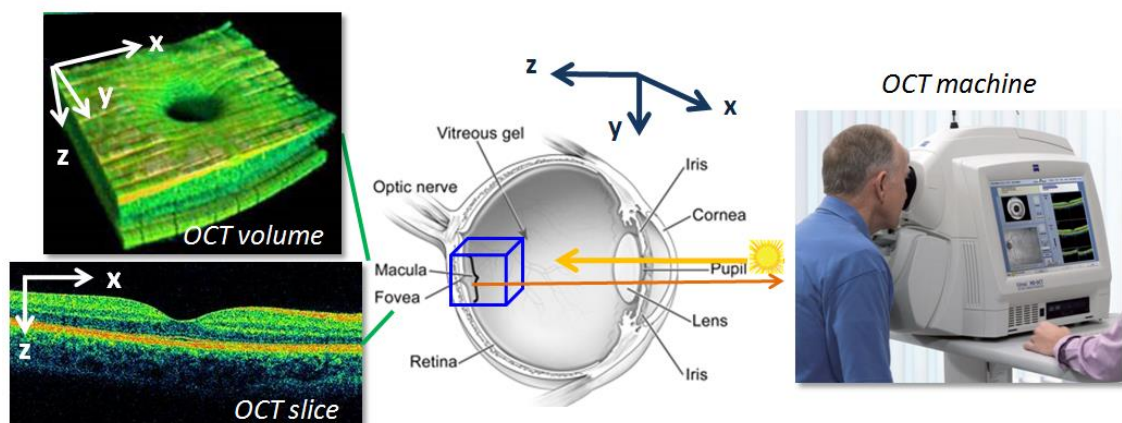
4.2.3.5. Núcleos y áreas visuales

Las fibras que provienen de las cintillas ópticas se dirigen fundamentalmente hacia el cuerpo geniculado lateral del tálamo, núcleo visual más importante que, mediante las radiaciones ópticas, conduce las fibras al área visual primaria o área 17 de Brodmann, conectada a su vez con las áreas visuales de asociación, áreas 18 y 19 de Brodmann.

4.2.4. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés Optical Coherence Tomography) nos permite estudiar el segmento posterior del globo ocular, mediante la realización de cortes transversales cuantificables en dos dimensiones. Es un método de exploración incruento que representa, de una forma objetiva, la morfología tisular, similar a la de un corte histológico, in situ y en tiempo real¹⁰⁵. Se basa en el principio de la interferometría de baja coherencia, midiendo el tiempo de regreso de una luz reflejada a diferentes profundidades de un tejido. Puede compararse con los ultrasonidos modo B pero utilizando como fuente luz en vez de onda sonora, y sin necesidad de estar en contacto con el tejido.

Figura 6. Exploración mediante OCT



4.2.4.1. Concepto de coherencia óptica

La materia está formada por átomos, cuyo núcleo contiene protones y neutrones, y cuya periferia contiene electrones en distintas órbitas o niveles con distintos grados de energía. Cuando un electrón se excita, pasa de su nivel fundamental hacia niveles de mayor energía. En esta situación el electrón es inestable por lo que vuelve rápidamente a su estado basal liberando la energía resultante, llamada fotón.

Si provocamos este salto de electrones y su consiguiente fotón, conseguimos luz coherente (monocromática) con una determinada luz de onda. La luz coherente es la que está compuesta por ondas totalmente paralelas entre sí y se denomina fenómeno de interferencia. Si esta interferencia no es perfecta hablamos de coherencia parcial.

Debido a la alta velocidad de la luz, la medición de un “eco óptico” es imposible, por tanto los sistemas de OCT utilizan técnicas de interferometría con pulsos de luz ultracortos o luz parcialmente coherente para medir las distancias a niveles micrométricos, con resoluciones inferiores a $5\text{-}10\ \mu\text{m}^{106}$.

4.2.4.2. Tipos de OCT

En 1996 se comercializó la primera OCT, mejorada años posteriores para obtener, en 2002, la OCT de referencia, la llamada Stratus OCT “de dominio tiempo” (TD-OCT), usada en nuestro estudio.

Figura 7. OCT Stratus modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec)



Posteriormente se han desarrollado nuevos tipos, como la denominada OCT “de dominio espectral” (SD-OCT), más rápida en la adquisición de imágenes y menos sensible al movimiento ocular o parpadeo; o la última versión, la “swept-source” OCT (SS-OCT), la cual presenta una alta calidad de la imagen, haciendo posible la visualización de capas profundas no visibles con otros modelos, y obteniendo cortes más amplios capaces de incluir nervio óptico y mácula en uno mismo.

Como esquema general del funcionamiento de un sistema OCT podemos decir que un haz de luz infrarroja (con una longitud de onda de 820 nm) es dividida en dos haces; uno se dirige hacia un espejo referencia (situado a una distancia conocida) y el otro, hacia el objeto a estudio donde será reflejado por los elementos estructurales que lo componen. La onda de luz que es reflejada desde el objeto está compuesta de una superposición de ondas que llegan con diferentes retrasos. Estas serán comparadas con las ondas provenientes del espejo de referencia produciéndose un fenómeno de interferencia que es captado y medido por un receptor, obteniendo la distancia a la que está el tejido a estudio. De acuerdo a las diferentes distancias recibidas por la interferencia del espesor retiniano, se obtiene un gráfico que da una imagen en sentido axial (A-SCAN).

En cada barrido de escáner, se capturan entre 128 y 768 barridos A, los cuales se componen cada uno de 1024 puntos de datos adquiridos a una profundidad de 2mm. De esta manera, el Stratus OCT, en concreto, integra de 131.072 a 786.432 puntos para regenerar la imagen retiniana y podemos reconstruir cortes transversales bidimensionales de la retina con una resolución longitudinal/axial igual o inferior a 10µm y una resolución transversal de 20µm en tejido, respectivamente. La velocidad de obtención de las imágenes depende de la velocidad de oscilación del espejo de referencia, unos 400 barridos por segundo en la OCT de dominio temporal¹⁰⁷.

4.2.4.3. Propiedades ópticas de los tejidos

Cuando una onda lumínica atraviesa el tejido retiniano se pueden producir tres fenómenos¹⁰⁸:

- Fenómeno de absorción: atravesando objetos opacos, las ondas son absorbidas, convertidas en calor y oscureciendo el objeto.
- Fenómeno de transmisión: la luz atraviesa por completo el objeto para pasar a tejidos más profundos.
- Fenómeno de dispersión: la luz penetra en la superficie externa del material, se desvía y vuelve a salir.

En función de la cantidad de luz reflejada, la OCT utiliza una falsa escala de colores:

- Rojo y blanco: para los tejidos con reflexiones altas (-50dB). Transmiten muy poca luz. Por ejemplo, el epitelio pigmentario y la capa de fibras nerviosas de la retina.
- Azul y negro: para los tejidos con reflexiones bajas (-100dB).

4.2.4.4. OCT y anatomía de la retina

4.2.4.4.1. Retina

Si exploramos la retina con la tomografía de coherencia óptica, la distancia total entre la primera línea hiperreflectante, correspondiente a la membrana limitante interna (MLI), y la última línea, correspondiente a la unión entre segmentos internos y externos de fotorreceptores, nos informa del grosor total de la retina.

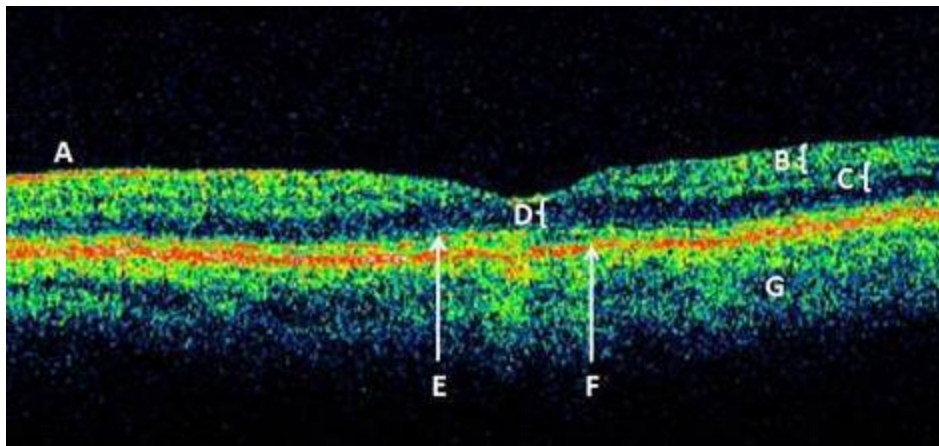
Por delante de la capa más interna (MLI) se encuentra la CFNR, primera capa de alta reflectividad, representada en color rojo de un corte tomográfico. Esta capa aumenta de grosor unas 200 μm en el área de la papila, formando el ANR¹⁰⁹. Los vasos que circulan por esta zona producen un bloqueo de la luz generada por la OCT, dando lugar a un fenómeno de sombra posterior.

Las capas siguientes, capa de células ganglionares y capa plexiforme interna, las veremos de color verde por su reflectividad media.

Las siguientes bandas son la capa nuclear interna, de baja reflectividad; la plexiforme externa, de reflectividad media; la capa nuclear externa, de reflectividad baja; la membrana limitante externa, reflectividad media; y una banda de reflectividad alta formada por la capa de fotorreceptores en su zona más interna y, en su zona más externa y de un grosor mayor, la parte formada por el epitelio pigmentario de la retina y el complejo de membrana de Bruch-coriocapilar¹¹⁰.

En la depresión foveal, ninguna de las capas está representada salvo la capa limitante interna y será la capa nuclear externa, formada por los conos y bastones, la que esté en contacto con esta. La capa de fotorreceptores a este nivel está compuesta exclusivamente por conos, en mayor cantidad, habiendo una mayor densidad celular.

Figura 8. Corte tomográfico lineal macular



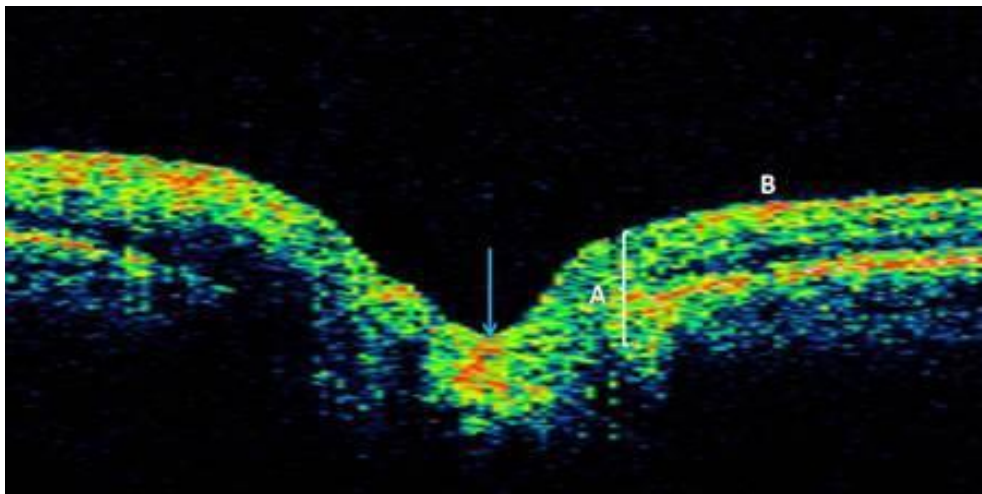
A: capa de axones de células ganglionares. **B:** capa de células ganglionares, plexiforme interna. **C:** capa nuclear interna, plexiforme externa. **D:** nuclear externa. **E:** unión de segmentos internos y externos de los fotorreceptores. **F:** epitelio pigmentario retiniano. **G:** coriocapilar y coroides.

4.2.4.4.2. Papila y CFNR

Como ya se ha comentado anteriormente, el segmento intraocular del nervio óptico o cabeza del nervio óptico es la denominada papila o disco óptico. Tiene 1 mm de profundidad y 1,5 mm de diámetro vertical.

La única capa de la retina que llega a la papila es la capa de células ganglionares, cuyos axones convergen en ella, sobrepasando el límite externo, el denominado anillo escleral de Elschnig. El límite inferior de esta depresión o excavación está constituido por la lámina cribosa, desprovista de tejido neural y observada mediante tomografía como una región hiperreflectante. La porción del nervio óptico anterior a la lámina cribosa se denomina porción prelaminar, y posterior a ella, porción postlaminar.

Figura 9. Corte tomográfico lineal de la papila del nervio óptico



A: anillo escleral de Elschnig. **Flecha azul:** lámina cribosa. **B:** CFNR.

4.2.4.5. OCT de dominio tiempo

4.2.4.5.1. OCT de dominio tiempo en la mácula

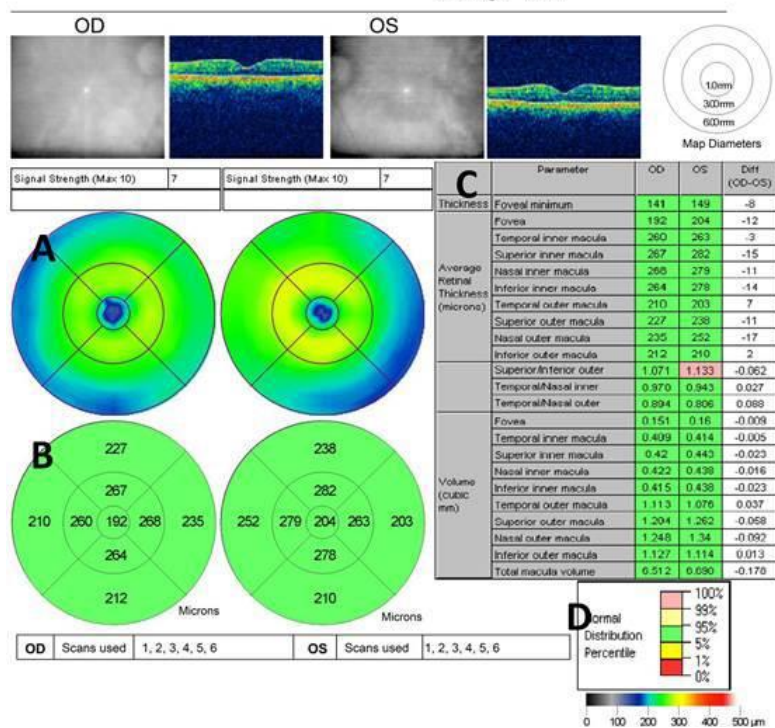
A la hora de estudiar la mácula, la OCT realiza un proceso de segmentación, esto es, un algoritmo de procesamiento automático de los límites interno (MLI en este caso) y externo (unión entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores).

Para la exploración macular en nuestro estudio se ha utilizado el protocolo rápido de adquisición en el que se han realizado seis barridos lineales equidistantes, separados 30° entre sí, a través de un eje central común centrado en la fovea en un tiempo aproximado de 1,92 segundos. Cada barrido se compone de 128 capturas. El

diámetro del círculo objetivo es de 6 mm y corresponde con la longitud de cada una de las líneas.

En el protocolo de análisis “Retinal thickness/volumen tabular” obtenemos un mapa de grosores retinianos descrito por colores, dividido en círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm de diámetro, además de aportarnos información del volumen total del área explorada.

Figura 10. Protocolo de análisis de espesor y volumen macular mediante OCT: “Macular Thickness/Volume Tabular”



A: Grosor/volumen retinianos formato mapa. B: Grosores medios (mm). C: Tabla con valores de grosor y volumen. D: Escala normativa.

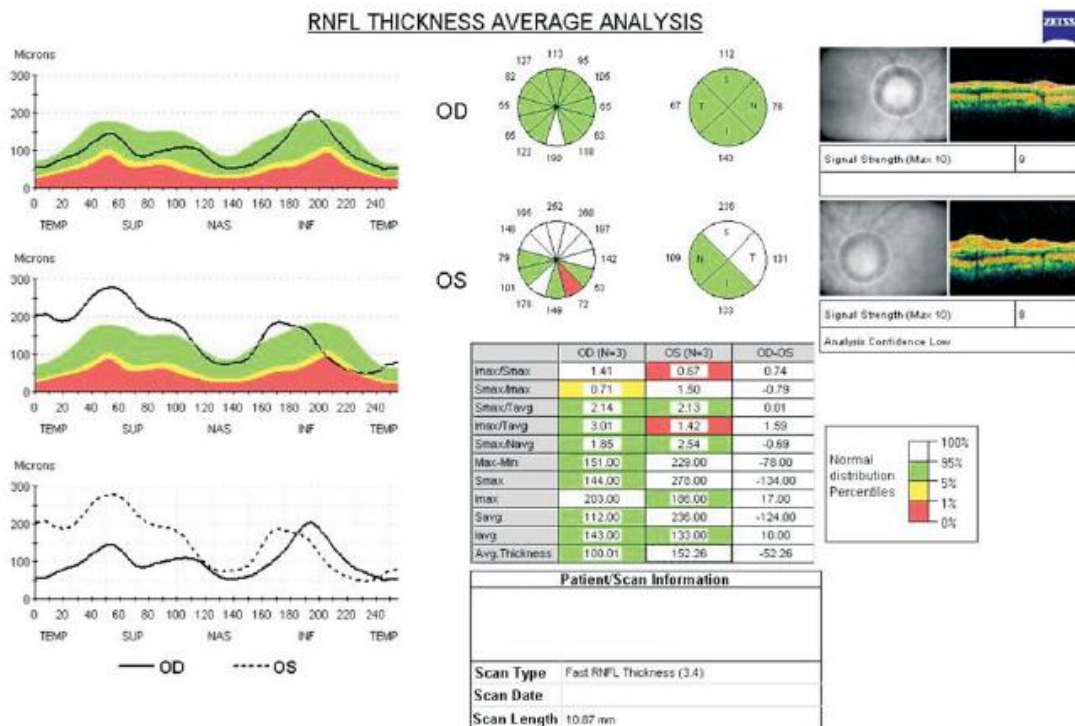
4.2.4.5.2. OCT de dominio tiempo en la CFNR

Para medir el espesor de la CFNR peripapilar, se cuantifica la anchura de la capa de alta reflectividad situada por debajo de la interfase vitreoretiniana¹⁰⁷. La estrategia “Fast RNFL”, la más usada en nuestro estudio y la más común, permite mediciones a partir de barridos circulares y concéntricos a la papila, siendo el diámetro de 3,46 mm el

más adecuado y reproducible¹¹¹. Se realizan tres escaneos de 256 puntos sobre la cabeza del nervio óptico, alineado de forma manual, ofreciendo múltiples mediciones, en micras, del espesor de CFNR, del espesor medio, por cuadrantes y en doce sectores horarios.

En el protocolo de análisis “RNFL thickness average analysis” los resultados se promedian y comparan con la base de datos del modelo Stratus OCT del tomógrafo de coherencia óptica Zeiss (pacientes de 18 a 80 años), y nos proporciona valores numéricos y/o representaciones esquemáticas, por sectores o cuadrantes, mediante una escala de color, donde el color verde representa valores normales (incluye el 90% de las exploraciones); el color blanco representa valores por encima del grosor normal (un 5% de todos); el color amarillo representa valores con una disminución límite o dudosa del grosor (un 5%); y el color rojo incluye valores patológicos de disminución clara del grosor (1% del total de mediciones).

Figura 11. Protocolo de análisis de espesor de peripapilar de la CFNR (OCT)



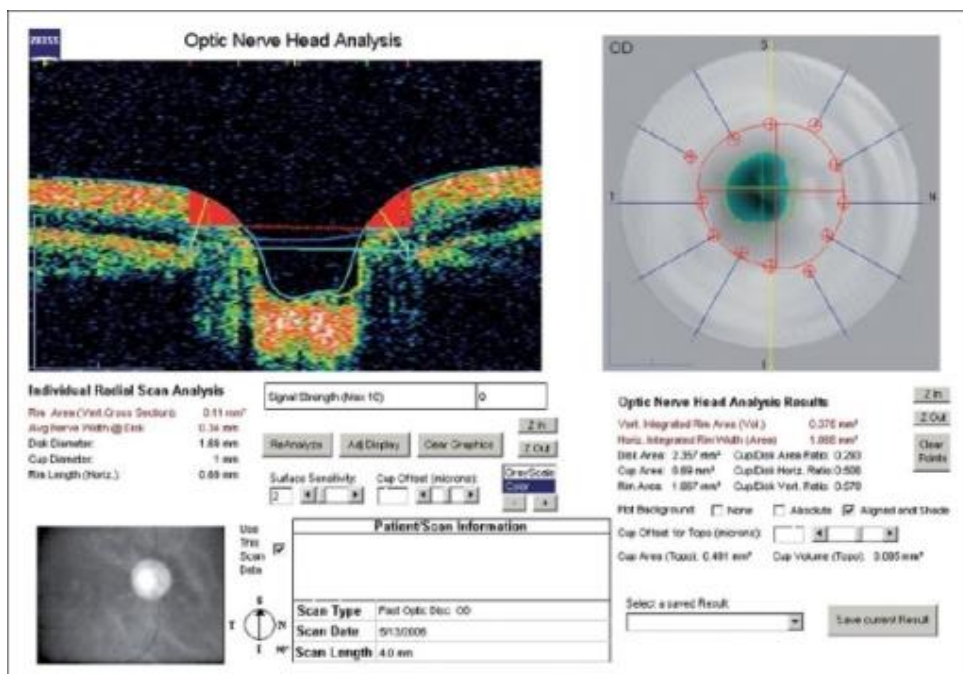
4.2.4.5.3. OCT de dominio tiempo en el nervio óptico

Los puntos de referencia a la hora de estudiar la papila mediante OCT son los bordes del complejo epitelio pigmentario de la retina/coriocapilar y la superficie anterior de la CFNR.

El protocolo de adquisición usado en este estudio y, en general, más utilizado en oftalmología, es el “Fast Optic Disc”. Realiza seis barridos tomográficos radiales de 4 mm de longitud y equidistantes entre sí, con una duración de 1,92 segundos.

El protocolo de análisis de resultados usado en nuestro estudio ha sido el “Optic Nerve Head”, mediante el cual obtenemos un análisis individual del radio de sección papilar elegido (normalmente, el inferior-superior de 90°) y un análisis compuesto de las mediciones realizadas por seis cortes radiales de la papila, obteniendo así mayor información sobre la morfología del nervio.

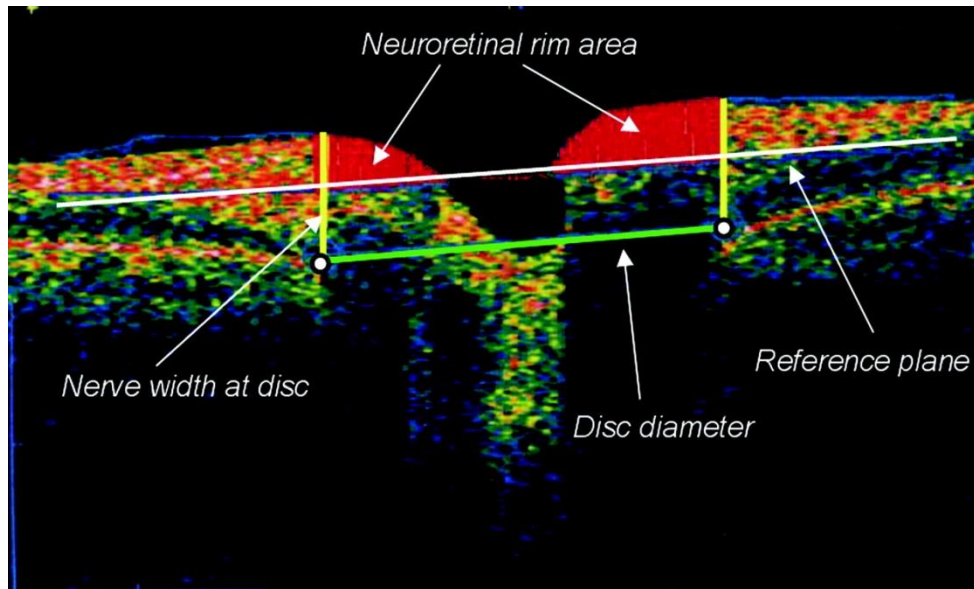
Figura 12. "Individual Radial Scan Analysis" y "Optic Nerve Head Analysis Results" incluidos dentro de "Optic Nerve Head Analysis Report" en sujeto sano



Los círculos azules establecen los límites del EPR, siendo la línea que los une la línea de disco, que delimita el diámetro del disco. Otra línea de color azul se establece automáticamente 150µm por encima de la anterior y separa las zonas de la excavación y del ANR. Una tercera línea separa el límite vítreo-retina.

A. "Individual Radial Scan Analysis"

Figura 13. Individual Radial Scan Analysis", incluido dentro de "Optic Nerve Head Analysis Report", en sujeto sano

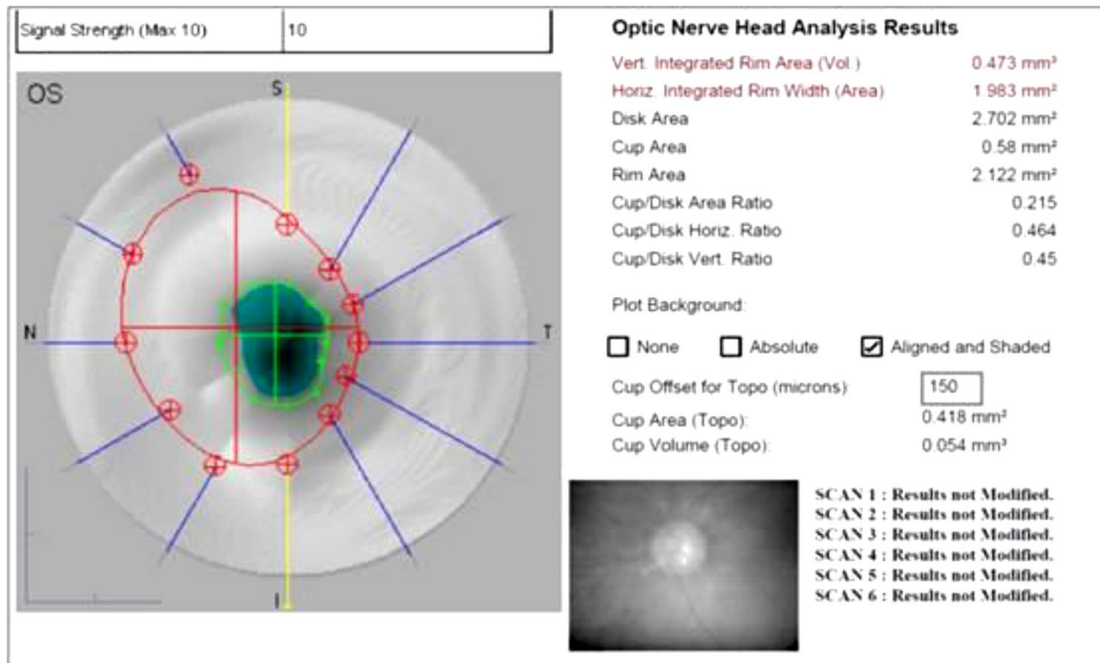


Los parámetros obtenidos mediante el análisis individual son los siguientes:

- Rim Area: área del anillo. En la figura 13, de color rojo, por encima de la línea discontinua de la excavación hasta la superficie del disco.
- Average Nerve Width Disc: promedio del ancho del fascículo nervioso a cada lado del disco óptico. En la figura 13, línea amarilla recta que une los puntos que establecen los límites del EPF con el punto más próximo en superficie anterior.
- Disc Diameter: diámetro del disco. En la figura 13, línea recta verde, situada entre los dos puntos de referencia del disco.
- Cup Diameter: diámetro de la excavación o copa.
- Rim length: longitud horizontal del ANR; diferencia entre el diámetro del disco y el diámetro de la excavación.

B. "Optic Nerve Head Analysis Results"

Figura 14. "Optic Nerve Head Analysis Results" incluido dentro del "Optic Nerve Head Analysis Report" en sujeto sano.



El perímetro delimitado en rojo es el borde de la papila óptica. El perímetro delimitado en verde es el borde de la excavación. Cada barrido se encuentra representado en azul con sus correspondientes puntos de intersección con el límite de la papila (cruces rojas) y de la excavación (cruces verdes).

Mediante el análisis compuesto obtenemos los siguientes parámetros:

- Vertical Integrated Rim Area (volumen): área vertical integrada del borde o volumen del ANR. Es una estimación del volumen total de las fibras nerviosas retinianas al formar el ANR. El valor medio normal es de $0,36 \pm 0,08 \text{ mm}^3$.
- Horizontal Integrated Rim Width (área): anchura horizontal integrada del ANR. Calcula el área total del ANR.
- Disc area: área papilar o de disco. En la figura 14, área delimitada por el contorno rojo del disco.
- Cup area: área de excavación. En la figura 14, área delimitada por el contorno verde de la copa.

- Rim area: área del ANR, es decir, la diferencia entre el área de disco y el área de la excavación. Corresponde al área que ocupan los axones del nervio óptico sin tener en cuenta el tamaño del disco. Presenta menor variabilidad entre personas sanas que el área de la papila o el área de la excavación aisladas, por lo que proporciona mayor fiabilidad para la comparación intersujetos¹¹².
- Cup/Disc Horizontal Ratio: cociente excavación/disco horizontal. Proporción entre la línea horizontal más larga de un lado a otro de la excavación y la equivalente línea horizontal de un lado a otro del disco.
- Cup/Disc Vertical Ratio: cociente excavación/disco vertical. Proporción entre la línea vertical más larga de un lado a otro de la excavación y la equivalente línea vertical de un lado a otro del disco.
- Cup/Disc Area Ratio: cociente área excavación/disco.

El tomógrafo Stratus no proporciona rangos de normalidad en los parámetros e índices obtenidos. Esto no supone un problema a la hora de realizar nuestro estudio puesto que estamos comparando datos interpersona para evaluar respuesta al tratamiento, o sea, eficacia del mismo, sin establecer diagnóstico de normalidad o patología oftalmológica. Además, en papilas pequeñas no excavadas el software del instrumento puede cometer error asignando un valor 0 al ANR y un valor 1 al área de excavación, considerando por tanto que la excavación es total.

En el caso de neuropatía glaucomatosa, todos los parámetros anteriormente citados han demostrado buena reproducibilidad intrasesión, intersesión, intervisita e interoperador, tanto en ojos sanos como patológicos¹¹³. A pesar de que se ha comprobado que el grosor de la CFNR puede ser mejor indicador de daño que las medidas del nervio óptico, la combinación de ambos parámetros mejora la capacidad discriminativa de la OCT. Si extrapolamos estos resultados a nuestro estudio, asumimos que la combinación de ambos análisis nos aportará mayor información y fiabilidad a nuestros resultados.

4.2.5. Perimetría

No es objetivo de nuestro estudio analizar los datos de la función visual pero si será uno de nuestros criterios de exclusión el que exista algún tipo de fallo de la misma, sobre todo el que implique patología glaucomatosa u otra afectación del nervio óptico.

Mediante la perimetría automática evaluamos y cuantificamos la función visual fuera de la fóvea. Explora la sensibilidad al contraste mediante estímulos luminosos de color blanco sobre fondo blanco en todo el campo visual (CV).

La extensión del CV se mide en grados y se centra en el punto de fijación que corresponde a la mácula. Un CV normal se extiende 50° hacia el lado nasal, más allá de 90° hacia el lado temporal, 60° superiormente y 70° inferiormente.

Brevemente comentaremos que existen varios tipos de:

Perimetría:

- Estática: el estímulo luminoso no está en movimiento. Sólo modifica su intensidad, y no el tamaño.
- Cinética: el estímulo es móvil.

Estrategia: modo en el cual presentamos el estímulo y su intensidad.

- De detección o despistaje: pruebas de corta duración que nos ayudan a diferenciar entre puntos patológicos y normales, y nos sirven como pruebas iniciales para despistaje de posibles defectos del CV.
- De umbral: más específica. Determina sensibilidad luminosa de cada punto en concreto.

Patrón: disposición en la que se presentan los estímulos luminosos. Se define mediante dos cifras separadas por guión; la primera indica el área de campo estudiado, medido en grados desde la fijación; la segunda describe la disposición de los puntos estudiados.

Para nuestro estudio se ha realizado la perimetría de Humphrey® usando la estrategia SITA fast (una versión rápida de la estrategia SITA standard o Swedish Interactive Thershold Algorithm) con un patrón 24-2.

4.2.6. Reproducibilidad de la prueba

Comprobar la fiabilidad de la técnica es uno de los fundamentos del método científico. Blumenthal y cols.¹¹⁴ encontraron una variabilidad intersesión, intervisita e interoperador del 1%, 6% y 2% respectivamente, lo que hace de la OCT una técnica adecuada para el seguimiento a largo plazo.

Se ha demostrado que la OCT es válida para el estudio del espesor de la CFNR a nivel peripapilar^{115,116} gracias a sus altos valores de reproducibilidad y repetibilidad¹¹⁷. Distintos estudios coinciden en que no hay diferencias estadísticamente significativas entre sexos¹¹⁸, que el cuadrante nasal de la CFNR es el menos reproducible^{114,119}, y que el espesor de la CFNR depende de la edad del paciente¹²⁰ y de la longitud axial del ojo explorado¹²¹. En este aspecto, Rauscher y cols.¹²² defienden que el grosor medio de la CFNR disminuye 7 μm por cada mm de longitud axial, mientras que Budenz¹²³ habla de un adelgazamiento de 2,2 μm por cada mm aumentado.

Neubauer y cols.¹²⁴ hicieron un estudio del disco óptico demostrando una repetibilidad moderada, con coeficientes de 80 μm para el meridiano horizontal y de 168 μm para el vertical. Polito y cols.¹²⁵ hablan de coeficientes de reproducibilidad inferiores al 10% para el estudio del grosor macular mediante OCT; es decir, que variaciones mayores al 10% en el grosor retiniano estarían provocadas por un cambio real y no por inconsistencia de la medición mediante la tomografía. Por su parte, Browning y cols.¹²⁶ determinaron un coeficiente de repetibilidad de 0,29 mm para el volumen macular total.

De esta forma, y de acuerdo a lo expuesto, podemos decir que la OCT es una técnica reproducible, de la que podemos obtener datos fiables en la realización de nuestro estudio.

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

5. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Sabemos que la hipoxia intermitente y la desestructuración del sueño de los pacientes con SAHS provocan un incremento de la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa y citocinas que activan la vía inflamatoria. Esto, asociado a la vasoconstricción y a la disfunción endotelial, da lugar a cambios estructurales en la vascularización cerebral⁹, entre otras.

Dichos cambios en la vascularización cerebral, por un lado, son capaces de provocar una vasodilatación, con su consiguiente edema e hipertensión intracraneal^{29,30}, que se puede traducir, oftalmológicamente, en papiledema o neuropatía glaucomatosa³¹; por otro, está demostrada la pérdida de sustancia gris^{21,22} y de sustancia blanca²²⁻²⁶ en pacientes con SAHS, justificando muchas de las repercusiones neuropsiquiátricas que acontecen en estos pacientes.

En 1982, Walsh y Montplaisir¹²⁷ y, posteriormente, Mojon y cols.¹²⁸ en 1999, ya comunicaron un aumento de incidencia de glaucoma, incluyendo glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y glaucoma normotensional (GNT), en los pacientes con SAHS, alcanzando tasas del 7,2%. Estudios posteriores han confirmado esta correlación entre neuropatía glaucomatosa y apnea¹²⁹.

Por su parte, Karakucuk y cols.¹³⁰ estudiaron el flujo sanguíneo en la arteria oftálmica en pacientes con SAHS mediante ultrasonografía doppler. Encontraron una correlación positiva de los índices de resistencia de las arterias retiniana y oftálmica, con los defectos medios en el campo visual, además de una prevalencia de glaucoma del 12,9%, justificando, por tanto, dichas alteraciones campimétricas por una insuficiente perfusión del nervio óptico. Sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Índice de resistencia en la arteria central de la retina o en la arteria oftálmica entre casos y controles. En relación a esto, Tonini y cols.¹³¹ tampoco encontraron diferencias significativas en la reactividad vascular coroidea frente a la hipoxia e hipercapnia antes y después del tratamiento con CPAP.

El desequilibrio provocado por el SAHS en la regulación del complejo óxido nítrico-endotelina, con sus consecuentes alteraciones en la perfusión, han sido propuestos como posibles factores perturbadores de la vascularización del nervio óptico.

Dicho trastorno vascular podría ser el responsable de un adelgazamiento en la CFNR peripapilar de los pacientes con apnea^{132,133}.

Diversos autores han examinado, mediante OCT, la CFNR en pacientes con distintos trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson¹³⁴, enfermedad de Alzheimer¹³⁵ o esquizofrenia¹³⁶. En todos estos se observa, en general, una disminución en el grosor peripapilar de la CFNR en comparación con controles sanos. En los últimos años, muchas publicaciones sobre el uso de la OCT en pacientes con SAHS sugieren la presencia de una pérdida axonal difusa que no cumple criterios de patología glaucomatosa.

Previo al presente estudio, existen otros trabajos que analizan el grosor peripapilar de la CFNR en pacientes con SAHS. Lin y cols.¹³³ encontraron los valores medio, y en los cuadrantes superior, inferior y temporal del espesor peripapilar de la CFNR significativamente reducidos en pacientes con SAHS moderado-severo en comparación con sujetos sanos o SAHS leve. Además, el grosor peripapilar de la CFNR en los cuadrantes superior y nasal mostró una correlación inversa con el IAH en el grupo de pacientes afectados de SAHS moderado-severo. Los autores sugieren, por tanto, la presencia de una pérdida difusa axonal en pacientes con SAHS, incluso cuando la campimetría no muestra alteración funcional. Respecto a los parámetros referentes al nervio óptico y grosor macular, sólo el área de disco mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor en el grupo con SAHS moderado-severo.

El artículo “Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)¹³⁷” (Anexo 1), publicado en la revista científica Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology de Junio de 2013, recoge un estudio realizado por el equipo multidisciplinar involucrado en el presente trabajo, y que fue presentado como tesis doctoral por la Dra. Paula Casas. En él se comparaban los datos obtenidos mediante OCT de pacientes con SAHS con los de un grupo control, descubriendo una disminución estadísticamente significativa en el grosor peripapilar del sector nasal de la CFNR en los pacientes con SAHS versus controles. Un dato interesante fue que, ajustándolo en función del IAH, se observó una disminución significativa del espesor promedio en los SAHS graves respecto a los moderados, a pesar de que los distintos parámetros oftalmológicos estudiados no se correlacionaron con el IAH.

Sagiv y cols.¹³⁸ utilizando un modelo lineal de regresión múltiple ajustado por edad y sexo, observaron que los grosores promedio y de los sectores superior e inferior de CFNR peripapilar estaban significativamente influidos por el SAHS. Huseyinoglu y cols.¹³⁹ encuentran espesores disminuidos en los casos de SAHS grave respecto a SAHS leve-moderado. Por otra parte, Kargi y cols.¹⁴⁰ con un diseño de estudio similar al realizado por Lin, estudiaron mediante polarimetría láser-Gdx el grosor peripapilar de la CFNR en 34 pacientes con SAHS y 20 controles. Todos los parámetros estudiados estaban significativamente disminuidos en el grupo de SAHS grave respecto a los controles.

No obstante, estos resultados también han sido cuestionados. En 2003, Geyer y cols.¹⁴¹ estudiaron 228 pacientes con apnea obstructiva encontrando una prevalencia de glaucoma del 2%, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a la de la población caucásica sana. Kadyan y cols.¹⁴² describieron múltiples signos oculares más frecuentes en los SAHS en tratamiento con CPAP, incluyendo síntomas irritativos, aumento del tiempo de rotura de película lagrimal o síndrome de hiperlaxitud palpebral (*Floppy eyelids syndrome*). El glaucoma no mostró tasas superiores en dichos pacientes, mostrando una prevalencia del 3,4% que no excedió a la esperada para dicha población. En ambos trabajos se justifica la falta de hallazgos aludiendo al tratamiento con CPAP que el grupo de casos portaba en el momento del estudio.

Muchos estudios cuestionan el método estadístico empleado para evaluar la relación entre el glaucoma y el trastorno respiratorio. Refieren encontrar una asociación positiva entre ambas patologías cuando se realiza un análisis univariable, la cual desaparece al utilizar un modelo multivariable teniendo en cuenta los distintos factores de confusión posibles.

A pesar de los múltiples trabajos existentes destinados a comparar parámetros retinianos medidos por OCT en pacientes con SAHS vs. controles o, incluso, comparaciones de pacientes con SAHS entre sí, según el nivel de gravedad, en el momento actual disponemos apenas de una publicación, de la que se hablará más adelante, que haya estudiado los posibles cambios tomográficos en pacientes con SAHS tras la aplicación de tratamiento, sea cual sea la modalidad terapéutica. Por esto mismo, creemos que el presente trabajo trata un tema novedoso y debería ser el promotor de trabajos similares.

MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico, observacional, longitudinal, y prospectivo. Los sujetos a estudio fueron pacientes diagnosticados “de novo” de un síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Antes de recibir tratamiento con CPAP, cirugía o una combinación de ambas modalidades terapéuticas, fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa y no invasiva que incluía el examen de la CFNR mediante OCT. Los resultados fueron comparados con aquellos obtenidos después de haber transcurrido un mínimo de seis meses de tratamiento.

6.2. POBLACIÓN MUESTRAL

Desde septiembre de 2010 hasta marzo de 2011 fueron incluidos, de forma consecutiva, pacientes con sospecha de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), explorados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, cuyo diagnóstico se confirmó mediante poligrafía cardiorrespiratoria vigilada en dicho centro hospitalario.

Una vez clasificados por nivel de gravedad, en función del IAH obtenido en la prueba de sueño diagnóstica, y antes de recibir cualquier tipo de tratamiento, 60 pacientes fueron remitidos al Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, donde se les realizó una exploración oftalmológica basal que incluía una OCT.

El periodo de seguimiento se prolongó hasta junio de 2012, un año y tres meses después de finalizar nuestro periodo de reclutamiento, puesto que cada paciente requería tratamiento específico durante un mínimo de seis meses, junto con una segunda exploración oftalmológica y una segunda poligrafía cardiorrespiratoria.

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión para los sujetos y ojos de la muestra fueron:

6.3.1. Criterios de inclusión

- Estar diagnosticado de SAHS mediante poligrafía cardiorrespiratoria vigilada y no haber recibido tratamiento específico todavía.
- Tener una edad superior a 18 años.
- Acceder libre y desinteresadamente a participar en el estudio.
- Haber leído y firmado el consentimiento informado (Anexo 2)

6.3.2. Criterios de exclusión

- Déficits cognitivos o mentales que pudiesen interferir con la capacidad de comprender el protocolo planteado.
- Pacientes afectos de SAHS que ya hubieran sido tratados previamente con CPAP o cirugía.
- Pacientes afectos de SAHS que fueran a ser tratados exclusivamente con medidas higiénico-dietéticas o no quisieran recibir ningún otro tratamiento.
- Pacientes que llevaran medicación habitual con fármacos que pudieran producir toxicidad sobre el nervio óptico o la retina (cloroquina, antineoplásicos, y otros).
- Patologías sistémicas concomitantes, sin un control adecuado, que pudieran afectar a la retina o al nervio óptico, tales como:
 - Hipertensión arterial (HTA) mal controlada (presión arterial sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg a pesar del tratamiento).
 - Diabetes Mellitus con mal control metabólico (cifras de hemoglobina glicosilada > 7,5 %).
- Enfermedades neurodegenerativas, tales como esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia.
- Pacientes con refracción ocular mayor a ± 4 dioptrías esféricas o astigmatismo superior a 3 dioptrías.

- Patologías oculares asociadas, tales como glaucoma, uveítis, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), neuritis óptica, atrofia retiniana miópica u otras.
- Presión intraocular > 21 mmHg.
- Criterios campimétricos sugestivos de glaucoma u otra afectación del nervio óptico.
- Medios ópticos no transparentes que impidieran obtener una señal de la OCT de suficiente calidad.
- Ambliopía funcional.
- Traumatismo o cirugía ocular previos.
- Atrofia peripapilar que pudiera alterar la medida del espesor de la CFNR en la OCT.
- Excavación papilar aumentada, verticalizada o sugestiva de neuropatía óptica glaucomatosa.
- Disminución severa del grosor peripapilar de la CFNR en alguno de los sectores del nervio óptico, cuantificada mediante OCT y sugestiva de afectación glaucomatosa o de neuropatía óptica previa.

6.4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico, observacional, longitudinal, y prospectivo. El protocolo de estudio se diseñó de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, obteniéndose el consentimiento informado de todos los participantes.

6.5. PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Todos los pacientes incluidos en el estudio pertenecían al Sector Sanitario II de Zaragoza, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Miguel Servet. La mayoría eran pacientes derivados por su médico de Atención Primaria a la consulta de Otorrinolaringología con un diagnóstico de sospecha de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, basado en la clínica del paciente. Otros, eran derivados desde el servicio de Neumología de este centro hospitalario con la misma sospecha, pendientes de confirmar el diagnóstico.

6.5.1. Exploración otorrinolaringológica

Los pacientes fueron vistos en la consulta de Otorrinolaringología por un mismo explorador (G.T.) antes de que realizaran el estudio de sueño. Para la exploración de la VAS se siguió el siguiente protocolo:

6.5.1.1. Anamnesis

- Datos personales: nombre, edad, fecha de nacimiento y sexo.
- Antecedentes patológicos personales y familiares.
- Tratamientos farmacológicos.
- Consumo de tabaco u otras sustancias tóxicas.

6.5.1.2. Exploración física

Para la exploración física se siguió el protocolo¹⁴³ diseñado por nuestro Servicio ORL a principios de los años 90, posteriormente actualizado, que consiste en:

- Peso, talla e índice de masa corporal (IMC), clasificando a los pacientes en tres grupos: IMC normal ($\geq 18,5$), sobrepeso (≥ 25) y obesidad (≥ 30).
- Perímetro cervical.
- Grado de maloclusión dental, según la clasificación de Angle.
- Cefalometría en radiografía lateral de cráneo.
- Valoración de la cavidad bucal y de la orofaringe mediante visión directa, clasificando los hallazgos según los estadios de Friedman (I-IV), en función de la posición de la lengua y del tamaño amigdalario.
- Valoración de las fosas nasales, rinofaringe, área velopalatina, base de lengua, hipofaringe y laringe mediante visión fibroscópica, sentados y en decúbito supino, asociando maniobra de Müller por niveles, anotando el grado de colapso en las distintas áreas de la VAS (0-100%) y el patrón del colapso de la luz (AP, L, C).

En ningún caso se realizó exploración de la VAS mediante DISE puesto que no estaba establecido entonces en nuestro servicio. En los casos quirúrgicos, la indicación se basó en los hallazgos de la exploración previamente comentada.

6.5.2. Estudio de sueño para confirmación del SAHS

El diagnóstico de certeza o confirmación se realizó mediante poligrafía cardiorrespiratoria vigilada, modelo Bitmed® NGX320 (Sibel). Dicho estudio de sueño de nivel 3, según el Consenso Nacional de SAHS, fue llevado a cabo por la Unidad de Sueño del mismo hospital. Para el mismo, cada paciente debía pasar una noche en la planta de Neurofisiología, bajo supervisión técnica especializada.

Los parámetros incluidos en la recogida de datos de cada poligrafía fueron los siguientes:

- Fecha de realización del estudio de sueño
- Índice de apnea-hipopnea (IAH)
- Saturación de oxígeno inicial (SAT O₂ I)
- Máxima saturación de oxígeno (SAT O₂ máx.)
- Mínima saturación de oxígeno (SAT O₂ mín.)
- Saturación de oxígeno media (SAT O₂ med.)
- CT 90
- Índice de desaturación (I-DES)

6.5.3. Exploración oftalmológica pre-tratamiento

Tras realizar la recogida de datos otorrinolaringológicos y poligráficos de los pacientes, clasificarlos por nivel de gravedad de SAHS y antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento, remitimos a los pacientes al Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” para ser explorados, en ambos ojos y por un mismo explorador (P.C.), de acuerdo al siguiente protocolo:

- Exploración oftalmológica completa en condiciones normales y bajo dilatación pupilar con ciclopejía:
 - Mejor agudeza visual corregida en escala decimal
 - Presión intraocular (en mmHg) registrada mediante tonometría de aplanación de Goldmann
 - Exploración del segmento anterior mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura
 - Gonioscopia
 - Examen del segmento posterior mediante biomicroscopía con lente de no contacto

- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) mediante los siguientes protocolos de análisis:
 - Fast Macular Thickness (Espesor macular)
 - Fast RNFL Thickness 3.4. (Espesor de la CFNR)
 - Fast Optic Nerve Head (Cabeza del nervio óptico)

La OCT se realizó mediante el tomógrafo de dominio tiempo Stratus OCT[®] (Time-Domain Optical Coherence Tomography, TD-OCT), software versión 3.0; de Carl Zeiss Meditec Inc, Dubín, Calif. llevándose a cabo las siguientes mediciones:

- Grosor y volumen maculares medios, mediante la estrategia Fast Macular Thickness:
 - Grosor de la fovea
 - Media del grosor del anillo interno de la mácula
 - Media del grosor del anillo externo de la mácula
 - Media del volumen macular
- Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar, mediante exploraciones circulares de 3,4 mm, estrategia RNFL Thickness:
 - Media del grosor de la CFNR
 - Grosor del cuadrante superior
 - Grosor del cuadrante nasal
 - Grosor del cuadrante inferior
 - Grosor del cuadrante temporal
- Medición de la excavación papilar mediante estrategia Fast Optic Nerve Head:
 - Vertical integrated RIM area (VIRA)
 - Horizontal integrated RIM width (HIRW)
 - Disc area
 - Cup area
 - Rim area
 - Cup/Disc horizontal ratio (C/D horizontal)
 - Cup/Disc vertical ratio (C/D vertical)
 - Cup/Disc area ratio

- ❖ Aquellos pacientes en los que el valor del parámetro “Rim area” fuera igual a 0 serían excluidos del análisis para las variables VIRA, HIRW, Disc area, Cup area, C/D area ratio, C/D horizontal ratio y C/D vertical ratio. Cuando la excavación a explorar es muy pequeña, la OCT Stratus genera un sesgo de medición y no registra apropiadamente la relación excavación-disco-anillo neuroretiniano (ANR).
- ❖ Los parámetros mínimos de calidad de la imagen establecidos fueron una intensidad de señal de al menos 7 sobre 10, así como un centrado adecuado del haz de luz exploratorio.
- ❖ El examen del segmento posterior mediante OCT se llevó a cabo bajo midriasis farmacológica tras instilación de una gota de colirio de tropicamida al 1%.

6.5.4. Clasificación por grupos de tratamiento

Una vez realizada la exploración oftalmológica basal, o “exploración pre-tratamiento”, los pacientes fueron remitidos de nuevo a los servicios de Neumología y Otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet para recibir tratamiento individualizado.

Las opciones terapéuticas fueron tres: CPAP, intervención quirúrgica, o un tratamiento que denominamos “combinado”, consistente en la asociación de CPAP más cirugía. De esta forma pudimos clasificar a nuestros pacientes en tres grandes grupos en función del tratamiento recibido:

1. Grupo **CPAP**: pacientes que sólo recibieron tratamiento con CPAP, ya fuera por indicación médica o por rechazo del paciente a un posible tratamiento quirúrgico.

2. Grupo **CIRUGÍA**: pacientes que fueron tratados exclusivamente con cirugía, bien por ser considerada resolutoria o bien por rechazo del paciente a continuar posteriormente con CPAP.

- En nuestro estudio se aceptó como criterio de “éxito quirúrgico” cuando el IAH postquirúrgico resultó menor de 15.
- En aquellos casos quirúrgicos en los que el IAH post-cirugía no fue inferior a 15 pero, o no había sintomatología o el paciente rechazaba llevar CPAP posterior, dicho paciente quedó incluido en este grupo puesto que si, independientemente de que con el paso de los años se indicara CPAP, en ese periodo de tiempo estábamos comprobando, exclusivamente, la efectividad de un tratamiento quirúrgico.
- Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron múltiples.
 - Cirugía mononivel:
 - Nasal: septoplastia, turbinectomía o turbinoplastia, CENS por patología nasosinusal, adenoidectomía o una combinación de estas.
 - Oral: amigdalectomía, uvulectomía, resección parcial del paladar (RPP), uvulopalatofaringoplastia (UPPP) o una combinación de éstas.
 - Cirugía multinivel: todas las cirugías multinivel se realizaron en un mismo acto quirúrgico, a no ser que hubiera contraindicación por algún motivo. Se combinaron cualquiera de las cirugías nasales y orales previamente comentadas, con otras más inferiores: suspensión de base lingual, suspensión hioidea, lipectomía cervical o epiglotectomía.

3. Grupo **COMBINADO**: En este grupo se incluyeron pacientes que fueron tratados con CPAP y cirugía. Las posibilidades de combinar ambas modalidades terapéuticas eran las siguientes:

-

- Sólo CPAP pre-quirúrgica: Paciente operado cuyo tratamiento inicial, desde el momento del diagnóstico, había sido la CPAP, con buena tolerancia, independientemente de que luego fuera a recibir tratamiento quirúrgico. El hecho de no continuar con CPAP tras la cirugía se podía deber a dos motivos:
 - La cirugía había sido “resolutiva”, quedando el paciente con un IAH menor de 15 y poco sintomático.
 - La cirugía había mejorado su IAH sin llegar a ser el de un SAHS leve pero el paciente rechazaba continuar con CPAP.
- Sólo CPAP post-quirúrgica: pacientes que llevaron CPAP sólo tras haber recibido cirugía. Esto podía ser por dos causas:
 - Al paciente se le había dado la opción quirúrgica de inicio porque se consideraba buen caso para ello.
 - El paciente había comenzado con CPAP pero presentaba mala tolerancia. Por “mala o no tolerancia” entendíamos que el paciente la llevaba menos de cuatro horas/noche y, por lo tanto, no la consideramos efectiva.
- CPAP pre-quirúrgica y post-quirúrgica: pacientes, generalmente SAHS severos, en tratamiento con CPAP con buena efectividad, que solicitaban al cabo del tiempo valoración por parte del otorrinolaringólogo para una posible cirugía con el fin de mejorar la tolerancia o eficacia de la CPAP. Obviamente, en estos casos el objetivo de la cirugía no era la curación, sino una “optimización” de la CPAP, para continuar llevándola pero con presiones más bajas.

6.5.5. Estudio de sueño de control post-tratamiento

A todos los pacientes que habían sido sometidos a una cirugía, tanto del grupo CIRUGÍA como del grupo COMBINADO, se les repitió la poligrafía cardiorrespiratoria con un tiempo de espera mínimo de seis meses tras la intervención, para valorar posibles cambios en el IAH, sabiendo que la cirugía es el único tratamiento capaz de reducir el número de apneas.

Los pacientes que fueron tratados exclusivamente con CPAP realizaron una poligrafía cardiorrespiratoria tras haber estado seis meses con tratamiento (con un mínimo de 4 horas seguidas durante la noche), pero sólo como titulación para la CPAP. Dicho estudio de sueño no sirve para comprobar la eficacia del tratamiento. No obstante, estos pacientes fueron controlados en la consulta para conocer la eficacia clínica del tratamiento mediante preguntas de un protocolo empleado al respecto y con la realización del test de somnolencia de Epworth (validado internacionalmente¹).

6.5.6. Exploración oftalmológica post-tratamiento

Después de un mínimo de seis meses de tratamiento, bien quirúrgico, CPAP o combinado, todos los pacientes fueron remitidos de nuevo al Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” para realizar la exploración OCT post-tratamiento, siguiendo el mismo protocolo descrito con anterioridad.

6.6. RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos fueron registrados en una base de datos SPSS, versión 22.0 diseñada específicamente para nuestro estudio, manteniendo en todo momento la privacidad de los mismos, comenzando en septiembre de 2010 y finalizando en junio de 2012.

En el muestreo del grupo a estudio se utilizó un diseño no probabilístico llamado muestreo consecutivo, reclutando todos los pacientes accesibles de la población que cumplieren los criterios de selección durante el periodo de reclutamiento, que fue de seis meses, de forma ininterrumpida.

6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se obtuvo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; para las variables cuantitativas, los valores mínimo, máximo, media y desviación típica.

Para la comparación de medias entre dos grupos se empleó el test t-Student, y para la comparación entre más de dos grupos, el test ANOVA, una vez comprobados los supuestos de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y de homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene.

Para contrastar si el cambio en el IAH, antes y después del tratamiento, dependía del tipo de tratamiento recibido (tratamiento quirúrgico o combinado), se realizó el análisis Modelo Lineal General (MLG): ANOVA factorial mixto o ANOVA de medidas parcialmente repetidas.

Para determinar el efecto que sobre las variables dependientes (variables maculares, espesores peripapilares de la CFNR y parámetros morfométricos del nervio óptico) ejercían los factores intra-sujeto (antes y después de recibir tratamiento) e inter-sujeto (tipo de tratamiento recibido) y la interacción de éstos; y controlar el efecto que la variable IAH pre-tratamiento (covariable) podía ejercer en la relación de dichos factores, se llevaron a cabo los análisis ANCOVAs de un factor con medidas repetidas a través del procedimiento Modelo Lineal General (MLG).

Las correlaciones entre variables se estudiaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas fueron aquellas cuya $p < 0,05$.

6.8. TAMAÑO MUESTRAL

Universo:

El universo teórico de este estudio estuvo constituido por todos los pacientes con sospecha de SAHS vistos en las consultas de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza que, según la estadística de dicho centro, ascienden a una media de 200 al año. Por tanto, para efectos del cálculo del tamaño de la muestra y el error muestral, se consideraron 100 casos, dado que la recogida de datos se llevó a cabo durante seis meses.

Muestra:

Para el cálculo del tamaño muestral, aplicamos la siguiente fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N}{1 + \frac{e^2(N-1)}{z^2pq}}$$

donde:

n=tamaño muestral (a determinar)

N= tamaño poblacional (N=100)

e=error muestral=0.03

z=valor de Z correspondiente al nivel de confianza

pq=varianza de la población

El tamaño de la muestra fue definido en 92 casos con un margen de error del 3% para un nivel de confianza del 95%, bajo el supuesto de varianza máxima (p=q=0.5).

RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1. CAUSAS DE EXCLUSIÓN

De los 120 ojos correspondientes a los 60 pacientes con SAHS inicialmente incluidos en el estudio:

- Dos pacientes rechazaron someterse a la exploración oftalmológica basal, una vez diagnosticados de SAHS, firmado el consentimiento informado y remitidos al Servicio de Oftalmología.
- De los 58 pacientes a los que se les realizó la OCT pre-tratamiento, doce ojos fueron excluidos por causa oftalmológica:
 - Dos ojos de un mismo paciente fueron excluidos por presentar antecedente de retinopatía diabética proliferativa ya tratada mediante fotocoagulación con láser de argón.
 - Dos ojos de otro paciente fueron excluidos por diagnosticarse en ellos una retinopatía hipertensiva, como hallazgo casual durante el estudio.
 - Cinco ojos correspondientes a cinco pacientes distintos fueron excluidos por padecer un defecto refractivo incluido en los criterios de exclusión.
 - Tres ojos de tres pacientes distintos fueron excluidos por presentar una opacidad cristaliniiana que imposibilitaba la adquisición de imágenes tomográficas retinianas de suficiente calidad.
- De los 56 pacientes restantes, dos rechazaron cualquier tipo de tratamiento, a pesar de haberse sometido a la exploración oftalmológica basal.
- De los 54 restantes, y tras haber recibido tratamiento, dos pacientes se negaron a realizar el estudio oftalmológico post-tratamiento.
- De uno de los pacientes no pudimos obtener los datos maculares post-tratamiento dada su poca colaboración. Puesto que se había realizado la exploración oftalmológica basal completa y había recibido tratamiento correctamente, decidimos incluirlo en el estudio.

De manera que, al finalizar nuestro estudio, 96 ojos correspondientes a 52 pacientes diagnosticados de SAHS fueron explorados mediante OCT antes y después del tratamiento específico de su enfermedad.

7.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVOS

7.2.1. Descriptivo de las variables demográficas

De los 52 pacientes del estudio, el 80,7% eran varones. La media de edad fue de 50,1 años, siendo el valor mínimo de 18 años y el máximo de 75 años (Tabla 3).

Tabla 3. Variables demográficas de la muestra

	Mín.	Máx.	Media (DT)	n pacientes (%)
Edad	18	75	50,1 (12,6)	
Sexo				
Varón				42 (80,7)
Mujer				10 (19,3)

7.2.2. Descriptivo de las variables de comorbilidad

El 32,7% de los pacientes padecía hipertensión arterial y un 7,7%, diabetes mellitus, todos ellos controlados con tratamiento. El 57,6% había sido fumador en algún momento de su vida, aunque tan sólo el 28,8% afirmaba seguir fumando. Respecto al índice de masa corporal (IMC), el 86,5% tenía un IMC por encima de cifras normales: un 44,2% padecía sobrepeso, mientras que un 42,3% presentaba obesidad (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de frecuencias de variables de comorbilidad.

Variable	n pacientes (%)	n ojos (%)
HTA		
Sí	17 (32,7)	32 (33,3)
No	35 (67,3)	64 (66,7)
DM		
Sí	4 (7,7)	8 (8,3)
No	48 (92,3)	88 (91,7)
Tabaco		
Fumador	15 (28,8)	27 (28,1)
No fumador	23 (44,4)	42 (43,8)
Ex – fumador	14 (26,8)	27 (28,1)
IMC		
Normal	7 (13,5)	12 (12,5)
Sobrepeso	23 (44,2)	44 (45,8)
Obeso	22 (42,3)	40 (41,7)

Al agrupar a los pacientes por nivel de gravedad del SAHS, el IMC medio apenas varió de un grupo a otro (Tabla 5).

Tabla 5. IMC por nivel de gravedad de SAHS

SAHS (n pacientes/n ojos)	IMC medio	IMC	n pacientes (%)	n ojos (%)
Leve-Moderado (23/41)	28,8	Normal	5 (21,7)	10 (24,4)
		Sobrepeso	9 (39,1)	16 (39)
		Obeso	9 (39,1)	15 (36,6)
Severo (29/55)	29,8	Normal	2 (6,9)	2 (3,6)
		Sobrepeso	14 (48,3)	28 (50,9)
		Obeso	13 (44,8)	25 (45,5)

7.2.3. Descriptivo de las variables poligráficas pre-tratamiento

De acuerdo a los datos de la poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) basal realizada a cada paciente para confirmar el diagnóstico de SAHS, agrupamos a todos los pacientes del estudio por nivel gravedad, en función del IAH obtenido. El 7,7% era SAHS leve (IAH ≥ 5), el 36,6% era SAHS moderado (IAH ≥ 15), y en el 55,7%, el SAHS fue grave (IAH ≥ 30). Si nos referimos a los ojos de cada paciente: 7 ojos pertenecían a pacientes con SAHS leve, 34 ojos a pacientes con SAHS moderado y 55 ojos a pacientes con SAHS grave (Tabla 6).

Tabla 6. Pacientes y ojos por nivel de SAHS.

SAHS	n pacientes (%)	n ojos (%)
Leve	4 (7,7)	7 (7,3)
Moderado	19 (36,6)	34 (35,4)
Grave	29 (55,7)	55 (57,3)

El índice de apnea-hipopnea (IAH) medio del total de pacientes fue de 43,3, siendo el mínimo de 9 y el máximo de 97. Cuando agrupamos a los pacientes por nivel de gravedad, la media del IAH en pacientes con SAHS leve-moderado fue de 22,7 y en pacientes con SAHS grave fue de 59,5 (Tabla 7).

Tabla 7. Descriptivo del IAH, en total y por grupos de SAHS.

IAH	Mín.	Máx.	Medio (DT)
Total	9	97	43,3 (25,8)
SAHS leve-moderado	9	29	22,7 (6,8)
SAHS grave	30	97	59,5 (23,5)

Respecto a los principales datos de la oximetría de dicha poligrafía cardiorrespiratoria basal, se obtuvo (Tabla 8):

- Una saturación mínima de oxígeno (SO₂ mín.) media del 81,2%.
- Un tiempo de saturación menor al 90% (CT 90) medio de 13,8%.
- Un índice de desaturación (I_DES) medio de 28,7.

Tabla 8. Descriptivo de los principales datos oximétricos de la PCR basal

Variable	Mín.	Máx.	Media (DT)
SO₂ mín.	53	92	81,2 (8,5)
SO₂ med.	86	96	92,7 (2,0)
CT 90	0	100	13,8 (19,9)
I_DES	1	95	28,8 (21,2)

Esos mismos datos, clasificados en función del nivel de gravedad del SAHS, se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Descriptivo de los datos oximétricos por nivel de gravedad de SAHS

SAHS	Variable	Mín.	Máx.	Media (DT)
Leve-moderado	Saturación mínima	53	92	83,5 (8,1)
	Saturación media registrada	90	96	93,2 (1,5)
	CT 90	0	45	7 (12,2)
	I_DES	1	32	14,1 (9)
Grave	Saturación mínima	55	92	79,3 (8,6)
	Saturación media registrada	86	95	92,3 (2,3)
	CT 90	0	110	19,6 (23,4)
	I_DES	10	95	41,7 (20,5)

7.2.4. Descriptivo de las variables oftalmológicas pre-tratamiento

Los parámetros oftalmológicos basales obtenidos mediante la exploración con tomografía de coherencia óptica (OCT) al inicio del estudio se clasificaron en tres grandes grupos:

- Variables maculares
- Variables de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)
- Variables morfométricas del nervio óptico

7.2.4.1. En la totalidad de ojos de la muestra

El análisis descriptivo de las distintas variables oftalmológicas basales de todos los ojos de la muestra fue el siguiente (Tablas 10, 11 y 12):

Tabla 10. Descriptivo de los datos maculares basales

Variable	Mín.	Máx.	Media(DT)
Grosor foveal (μm)	154	291	210,2 (25,5)
Grosor anillo interno macular (μm)	235	312,7	276 (15,5)
Grosor anillo externo macular (μm)	210,2	264	238,5 (12,4)
Volumen macular (mm^3)	6,1	7,8	6,9 (0,4)

DT: desviación típica.

Tabla 11. Descriptivo de los datos basales del espesor de la CFNR

Variable	Mín.	Máx.	Media(DT)
Espesor medio CFNR (μm)	75,5	125,3	98,7 (10,2)
Espesor CFNR: cuadrante superior (μm)	80	162	125,2 (16,3)
Espesor CFNR: cuadrante nasal (μm)	40	117	74,3 (15,5)
Espesor CFNR: cuadrante inferior (μm)	84	166	123,7 (16,9)
Espesor CFNR: cuadrante temporal (μm)	44	101	71,7 (12,7)

DT: desviación típica.

Tabla 12. Descriptivo de los datos morfométricos del nervio óptico basales

Variable	Mín.	Máx.	Media(DT)
VIRA (mm ³)	0,1	2,3	0,7 (0,4)
HIRW (mm ²)	1,1	2,6	1,9 (0,3)
Disc area (mm ²)	1,7	4	2,7 (0,6)
Cup area (mm ²)	0,03	1,9	0,7 (0,8)
Rim area (mm ²)	0,9	3,6	2 (0,8)
Cup/disc area ratio	0,01	0,6	0,2 (0,2)
Cup/disc horizontal ratio	0,1	0,8	0,5 (0,2)
Cup/disc vertical ratio	0,1	0,8	0,4 (0,2)

DT: desviación típica. VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HIRW: horizontal integrated rim area; Cup/disc ratio: cocientes excavación/disco.

7.2.4.2. Por variables de comorbilidad

A continuación, se realizó el análisis descriptivo y pruebas de normalidad de las variables oftalmológicas para las tres variables de comorbilidad principales recogidas. Las siguientes tablas, que describen todos los parámetros oftalmológicos basales agrupados en función de las variables “hipertensión arterial” (HTA), “diabetes mellitus” (DM) e “índice de masa corporal” (IMC), demostraron la homogeneidad de los grupos en este sentido.

7.2.4.2.1. Para la variable “hipertensión arterial” (HTA)

En el examen basal, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes hipertensos y no hipertensos para las variables maculares (Tablas 13 y 14), espesor peripapilar de la CFNR (Tablas 15 y 16) ni para las variables morfométricas del nervio óptico (Tablas 17 y 18). Ello indica que no hubo sesgo en la formación de los grupos en relación a las variables de resultado antes de someterse al tratamiento. Podemos, pues, garantizar que los grupos eran homogéneos en los niveles “pre-tratamiento” de las variables y, por tanto, comparables con los niveles “post-tratamiento”.

7.2.4.2.1.1. Datos maculares

Tabla 13. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables maculares, según presencia o ausencia de HTA

Variable	HTA (n)	Mín.	Máx.	Media(DT)	Normalidad
Grosor foveal (μm)	Sí (30)	154	271	216,8 (27,0)	0,466
	No (64)	166	291	207,1 (24,3)	0,542
Grosor anillo interno macular (μm)	Sí (30)	237,5	312,8	278,8 (16,3)	0,634
	No (64)	235	311	274,7 (15,1)	0,733
Grosor anillo externo macular (μm)	Sí (30)	210,3	264	238 (14,4)	0,711
	No (64)	213,5	264	238,8 (11,4)	0,455
Volumen macular (mm^3)	Sí (30)	6,1	7,7	6,9 (0,4)	0,699
	No (64)	6,2	7,8	6,9 (0,3)	0,244

DT: desviación típica. Homogeneidad asumida: test de Levene ($p>0,05$)

Tabla 14. Comparación de los valores basales de las variables maculares, según presencia o ausencia de HTA

Variable	HTA (n) [†]	Media (ET)	Prueba T para la igualdad de medias					
			Dif. medias	ET dif.	IC _{95%} diferencia	t(92)	P-valor	d [†]
Grosor foveal (μm)	Sí (30)	216,8 (4,92)	9,69	5,57	(-1,38 ; 20,76)	1,74	0,085	0,385
	No (64)	207,1 (3,04)						
Grosor anillo interno macular (μm)	Sí (30)	278,8 (2,97)	4,05	3,42	(-2,75 ; 10,84)	1,18	0,24	0,262
	No (64)	274,7 (1,88)						
Grosor anillo externo macular (μm)	Sí (30)	238 (2,64)	-0,79	2,75	(-6,26 ; 4,67)	-0,29	0,773	0,064
	No (64)	238,8 (1,42)						
Volumen macular (mm^3)	Sí (30)	6,9 (0,08)	0,00	0,08	(-0,17 ; 0,16)	-0,03	0,973	0,008
	No (64)	6,9 (0,04)						

d[†]:Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl).

7.2.4.2.1.2. Datos de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Tabla 15. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables del espesor peripapilar de la CFNR, según presencia o ausencia de HTA

Variable	HTA (n)	Mín.	Máx.	Media(DT)	Normalidad
Espesor medio CFNR (µm)	Sí (32)	76	108,8	95,6 (9,9)	0,066
	No (64)	75,5	125,3	100,3 (10,1)	0,832
Espesor CFNR: cuadrante superior (µm)	Sí (32)	80	141	118,3 (16,2)	0,054
	No (64)	96	162	128,7 (15,4)	0,844
Espesor CFNR: cuadrante nasal (µm)	Sí (32)	45	92	71,7 (12,7)	0,313
	No (64)	40	117	75,6 (16,7)	0,082
Espesor CFNR: cuadrante inferior (µm)	Sí (32)	84	150	121 (17,0)	0,315
	No (64)	84	166	125 (16,9)	0,832
Espesor CFNR: cuadrante temporal (µm)	Sí (32)	44	99	71,5 (13,5)	0,900
	No (64)	48	101	71,8 (12,5)	0,516

DT: desviación típica. Homogeneidad asumida: test de Levene (p>0,05)

Tabla 16. Comparación de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según presencia o ausencia de HTA

Variable	HTA (n) [†]	Media (ET)	Prueba T para la igualdad de medias					
			Dif. Medias	ET dif.	IC _{95%} diferencia	t(94)	P-valor	d [†]
Espesor medio CFNR (µm)	Sí (32)	95,6 (1,75)						
	No (64)	100,3(1,26)	-4,71	2,16	(-9,01 ; 0,42)	-1,95	0,054	0,422
Espesor CFNR: cuadrante superior (µm)	Sí (32)	118,3 (2,86)						
	No (64)	128,7 (1,92)	-10,36	3,39	(-17,09 ; 3,63)	-1,89	0,061	0,409
Espesor CFNR: cuadrante nasal (µm)	Sí (32)	71,7 (2,24)						
	No (64)	75,6 (2,09)	-3,94	3,36	(-10,6 ; 2,73)	-1,17	0,244	0,254
Espesor CFNR: cuadrante inferior (µm)	Sí (32)	121 (3)						
	No (64)	125 (2,11)	-4,05	3,66	(-11,31 ; 3,22)	-1,11	0,272	0,239
Espesor CFNR: cuadrante temporal (µm)	Sí (32)	71,5 (2,38)						
	No (64)	71,8 (1,56)	-0,27	2,77	(-5,77 ; 5,24)	-0,10	0,924	0,021

d[†]:Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl).

7.2.4.2.1.3. Datos morfométricos del nervio óptico

Tabla 17. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según presencia o ausencia de HTA

Variable	HTA (n)	Mín.	Máx.	Media (DT)	Normalidad
VIRA (mm³)	Sí (32)	0,1	1,5	0,6 (0,3)	0,117
	No (64)	0,1	2,3	0,7 (0,4)	0,074
HIRW (mm²)	Sí (32)	1,2	2,4	1,8 (0,3)	0,657
	No (64)	1,1	2,6	1,9 (0,3)	0,762
Disc area (mm²)	Sí (32)	1,8	3,5	2,6 (0,5)	0,413
	No (64)	1,7	4	2,8 (0,7)	0,053
Cup area (mm²)	Sí (32)	0,05	1,7	0,6 (0,7)	0,068
	No (64)	0,03	1,9	0,7 (0,9)	0,124
Rim area (mm²)	Sí (32)	1	3,2	2 (0,8)	0,309
	No (64)	0,9	3,6	2,1 (0,7)	0,146
Cup/disc area ratio	Sí (32)	0,04	0,5	0,3 (0,2)	0,087
	No (64)	0,01	0,6	0,2 (0,2)	0,175
Cup/disc horizontal ratio	Sí (32)	0,1	0,8	0,5 (0,2)	0,135
	No (64)	0,1	0,8	0,5 (0,2)	0,094
Cup/disc vertical ratio	Sí (32)	0,1	0,8	0,4 (0,2)	0,125
	No (64)	0,1	0,8	0,4 (0,2)	0,064

DT: desviación típica. Homogeneidad asumida: test de Levene ($p > 0,05$). VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HRIW: horizontal integrated rim area; Cup/disc ratio: cocientes excavación/disco.

Tabla 18. Comparación de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según presencia o ausencia de HTA

Variable	HTA (n)	Media (ET)	Prueba T para la igualdad de medias					
			Dif. Medias	ET dif.	IC _{95%} dif.	t(94)	p-valor	d [†]
VIRA (mm³)	Sí (32)	0,6 (0,06)	-0,04	0,09	(-0,22 ; 0,13)	-0,50	0,619	0,108
	No (64)	0,7 (0,06)						
HIRW (mm²)	Sí (32)	1,8 (0,05)	-0,08	0,06	(-0,21 ; 0,05)	-1,20	0,235	0,259
	No (64)	1,9 (0,04)						
Disc area (mm²)	Sí (32)	2,6 (0,09)	-0,20	0,13	(-0,47 ; 0,06)	-1,53	0,131	0,330
	No (64)	2,8 (0,08)						
Cup area (mm²)	Sí (32)	0,6 (0,12)	-0,08	0,18	(-0,43 ; 0,27)	-0,43	0,665	0,094
	No (64)	0,7 (0,11)						
Rim area (mm²)	Sí (32)	2 (0,14)	-0,12	0,16	(-0,44 ; 0,21)	-0,72	0,471	0,157
	No (64)	2,1 (0,09)						
Cup/disc area ratio	Sí (32)	0,3 (0,04)	0,02	0,05	(-0,08 ; 0,11)	0,31	0,761	0,066
	No (64)	0,2 (0,03)						
Cup/disc horizontal ratio	Sí (32)	0,5 (0,04)	0,00	0,05	(-0,09 ; 0,09)	-0,05	0,963	0,010
	No (64)	0,5 (0,03)						
Cup/disc vertical ratio	Sí (32)	0,4 (0,04)	0,02	0,04	(-0,07 ; 0,11)	0,50	0,62	0,108
	No (64)	0,4 (0,02)						

d[†]:Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl). VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HRIW: horizontal integrated rim area; Cup/disc ratio: cocientes excavación/disco.

7.2.4.2.2. Para la variable “diabetes mellitus” (DM)

En el examen basal, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes diabéticos y no diabéticos para las variables maculares (Tablas 19 y 20), espesor peripapilar de la CFNR (Tablas 21 y 22) ni para las variables morfométricas del nervio óptico (Tablas 23 y 24). Ello indica que no hay sesgo en la formación de los grupos en relación a las variables de resultado antes de someterse al tratamiento. Podemos, pues, garantizar que los grupos son homogéneos en los niveles “pre-tratamiento” de las variables y por tanto comparables con los niveles “post-tratamiento”.

7.2.4.2.2.1. Datos maculares

Tabla 19. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables maculares, según presencia o ausencia de DM

Variable	DM (n)	Mín.	Máx.	Media(DT)	Normalidad
Grosor foveal (µm)	Sí (6)	163	226	200,7 (22,5)	0,683
	No (88)	154	291	210,8 (25,6)	0,203
Grosor anillo interno macular (µm)	Sí (6)	263,3	286,3	275,4 (10,2)	0,262
	No (88)	235	312,8	276,1 (15,8)	0,551
Grosor anillo externo macular (µm)	Sí (6)	225	241,5	232,2 (6,2)	0,835
	No (88)	210,3	264	238,9 (12,6)	0,460
Volumen macular (mm ³)	Sí (6)	6,6	7	6,8 (0,2)	0,275
	No (88)	6,1	7,8	7 (0,4)	0,253

DT: desviación típica. Homogeneidad asumida: test de Levene (p>0,05).

Tabla 20. Comparación de los valores basales de las variables maculares, según presencia o ausencia de DM

Variable	DM (n) [†]	Media (ET)	Prueba T para la igualdad de medias					d [†]
			Dif. medias	ET dif.	IC _{95%} dif.	t(92)	p-valor	
Grosor foveal (µm)	Sí (6)	200,7 (9,2)	-10,15	10,75	(-31,5 ; 11,2)	-0,94	0,347	0,398
	No (88)	210,8 (2,73)						
Grosor anillo interno macular (µm)	Sí (6)	275,4 (4,16)	-0,69	6,57	(-13,75 ; 12,36)	-0,11	0,916	0,045
	No (88)	276,1 (1,69)						
Grosor anillo externo macular (µm)	Sí (6)	232,2 (2,54)	-6,74	5,20	(-17,07 ; 3,6)	-1,30	0,199	0,546
	No (88)	238,9 (1,34)						
Volumen macular (mm ³)	Sí (6)	6,8 (0,07)	-0,19	0,16	(-0,5 ; 0,12)	-1,24	0,219	0,522
	No (88)	7 (0,04)						

d[†]:Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl).

7.2.4.2.2.2. Datos de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Tabla 21. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según presencia o ausencia de DM

Variable	DM (n)	Mín.	Máx.	Media(DT)	Normalidad
Espesor medio CFNR (μm)	Sí (8)	77,6	107,4	91,6 (10,4)	0,849
	No (88)	75,5	125,3	99,4 (10,0)	0,195
Espesor CFNR: cuadrante superior (μm)	Sí (8)	100	141	112 (16,6)	0,143
	No (88)	80	162	126,4 (15,8)	0,528
Espesor CFNR: cuadrante nasal (μm)	Sí (8)	60	87	67,6 (8,6)	0,124
	No (88)	40	117	75 (15,9)	0,267
Espesor CFNR: cuadrante inferior (μm)	Sí (8)	84	131	110,7 (16,7)	0,251
	No (88)	84	166	124,9 (16,5)	0,966
Espesor CFNR: cuadrante temporal (μm)	Sí (8)	60	99	76 (12,1)	0,694
	No (88)	44	101	71,3 (12,8)	0,651

DT: desviación típica. Homogeneidad asumida: test de Levene ($p>0,05$)

Tabla 22. Comparación de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según presencia o ausencia de DM

Variable	DM (n) [†]	Media (ET)	Prueba T para la igualdad de medias					d [†]
			Dif. medias	ET dif.	IC _{95%} dif.	t(94)	P-valor	
Espesor medio CFNR (μm)	Sí (8)	91,6 (3,67)	-7,75	3,70	(-15,09 ; 0,41)	-1,94	0,553	0,716
	No (88)	99,4 (1,06)						
Espesor CFNR: cuadrante superior (μm)	Sí (8)	112 (5,89)	-14,42	5,87	(-26,08 ; -2,76)	-1,85	0,067	0,683
	No (88)	126,4 (1,69)						
Espesor CFNR: cuadrante nasal (μm)	Sí (8)	67,6 (3,02)	-7,30	5,72	(-18,64 ; 4,05)	-1,28	0,205	0,471
	No (88)	75 (1,7)						
Espesor CFNR: cuadrante inferior (μm)	Sí (8)	110,7 (5,89)	-14,13	6,11	(-26,26 ; -1,99)	-2,31	0,023	0,853
	No (88)	124,9 (1,76)						
Espesor CFNR: cuadrante temporal (μm)	Sí (8)	76 (4,29)	4,72	4,70	(-4,62 ; 14,06)	1,00	0,319	0,370
	No (88)	71,3 (1,36)						

d[†]: Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl).

7.2.4.2.2.3. Datos morfométricos del nervio óptico

Tabla 23. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según presencia o ausencia de DM

Variable	DM (n)	Mín.	Máx.	Media(DT)	Normalidad
VIRA (mm³)	Sí (8)	0,2	0,8	0,4 (0,2)	0,766
	No (88)	0,1	2,3	0,7 (0,4)	0,802
HIRW (mm²)	Sí (8)	1,3	2,1	1,7 (0,2)	0,906
	No (88)	1,1	2,6	1,9 (0,3)	0,809
Disc area (mm²)	Sí (8)	1,9	3,2	2,5 (0,5)	0,669
	No (88)	1,7	4	2,8 (0,6)	0,097
Cup area (mm²)	Sí (8)	0,2	1,2	0,6 (0,3)	0,362
	No (88)	0,03	1,9	0,7 (0,8)	0,420
Rim area (mm²)	Sí (8)	1,1	2,9	1,9 (0,6)	0,867
	No (88)	0,9	3,6	2,1 (0,8)	0,091
Cup/disc area ratio	Sí (8)	0,1	0,4	0,2 (0,1)	0,120
	No (88)	0,01	0,06	0,2 (0,2)	0,080
Cup/disc horizontal ratio	Sí (8)	0,3	0,7	0,5 (0,1)	0,221
	No (88)	0,1	0,8	0,5 (0,2)	0,102
Cup/disc vertical ratio	Sí (8)	0,2	0,6	0,4 (0,1)	0,099
	No (88)	0,1	0,8	0,4 (0,2)	0,142

DT: desviación típica. Homogeneidad asumida: test de Levene ($p > 0,05$). VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HRIW: horizontal integrated rim area; Cup/disc ratio: cocientes excavación/disco.

Tabla 24. Comparación de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según presencia o ausencia de DM

Variable	DM (n) [†]	Media (ET)	Prueba T para la igualdad de medias					
			Dif. medias	ET dif.	IC _{95%} dif.	t(94)	P-valor	d [†]
VIRA (mm³)	Sí (8)	0,4 (0,06)	-0,28	0,15	(-0,57 ; 0,02)	-1,83	0,07	0,677
	No (88)	0,7 (0,04)						
HIRW (mm²)	Sí (8)	1,7 (0,08)	-0,18	0,11	(-0,4 ; 0,03)	-1,68	0,097	0,619
	No (88)	1,9 (0,03)						
Disc area (mm²)	Sí (8)	2,5 (0,19)	-0,27	0,23	(-0,72 ; 0,19)	-1,17	0,246	0,431
	No (88)	2,8 (0,07)						
Cup area (mm²)	Sí (8)	0,6 (0,12)	-0,10	0,30	(-0,7 ; 0,49)	-0,34	0,734	0,126
	No (88)	0,7 (0,09)						
Rim area (mm²)	Sí (8)	1,9 (0,21)	-0,17	0,28	(-0,72 ; 0,38)	-0,61	0,546	0,224
	No (88)	2,1 (0,08)						
Cup/disc area ratio	Sí (8)	0,2 (0,05)	0,01	0,08	(-0,16 ; 0,18)	0,12	0,906	0,044
	No (88)	0,2 (0,03)						
Cup/disc horizontal ratio	Sí (8)	0,5 (0,05)	0,07	0,08	(-0,09 ; 0,23)	0,90	0,368	0,334
	No (88)	0,5 (0,02)						
Cup/disc vertical ratio	Sí (8)	0,4 (0,05)	0,02	0,07	(-0,12 ; 0,17)	0,32	0,749	0,119
	No (88)	0,4 (0,02)						

d[†]: Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl). VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HRIW: horizontal integrated rim area; Cup/disc ratio: cocientes excavación/disco.

7.2.4.2.3. Para la variable “índice de masa corporal” (IMC):

En el examen basal, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes en función del IMC para las variables maculares (Tablas 25 y 26), espesor peripapilar de la CFNR (Tablas 27 y 28) ni para las variables morfométricas del nervio óptico (Tablas 29 y 30). Ello indica que no hay sesgo en la formación de los grupos en relación a las variables de resultado antes de someterse al tratamiento. Podemos, pues, garantizar que los grupos son homogéneos en los niveles “pre-tratamiento” de las variables y por tanto comparables con los niveles “post-tratamiento”.

7.2.4.2.3.1. Datos maculares

Tabla 25. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables maculares, según el IMC

Variable	IMC (n)	Mín.	Máx.	Media (DT)	Normalidad	Homogeneidad
Grosor foveal (µm)	Normal (12)	187,0	265,0	210,4 (25,8)	0,063	
	Sobrepeso (44)	181,0	291,0	214,1 (26,4)	0,050	0,949
	Obeso (38)	154,0	242,0	205,5 (24,1)	0,104	
Grosor anillo interno macular (µm)	Normal (12)	256,5	312,8	279 (17,7)	0,123	
	Sobrepeso (44)	241,8	311,0	274,3 (13,6)	0,700	0,927
	Obeso (38)	235,0	302,8	277,1 (16,9)	0,121	
Grosor anillo externo macular (µm)	Normal (12)	221,3	259,5	239,9 (11,6)	0,522	
	Sobrepeso (44)	211,8	263,8	236,6 (12,3)	0,627	0,911
	Obeso (38)	210,3	264,0	238,7 (13)	0,144	
Volumen macular (mm³)	Normal (12)	6,5	7,7	7 (0,4)	0,391	
	Sobrepeso (44)	6,2	7,8	6,9 (0,3)	0,811	0,922
	Obeso (38)	6,1	7,7	6,9 (0,4)	0,076	

DT: desviación típica

Tabla 26. Comparación de los valores basales de las variables maculares, según el IMC

Variable	IMC (n)	Media (ET)	ANOVA		
			F(2,91)	p	Eta ²
Grosor foveal (µm)	Normal (12)	210,4 (7,4)	1,17	0,317	0,025
	Sobrepeso (44)	214,1 (4)			
	Obeso (38)	205,5 (3,9)			
Grosor anillo interno macular (µm)	Normal (12)	279 (5,1)	0,60	0,550	0,013
	Sobrepeso (44)	274,3 (2,1)			
	Obeso (38)	277,1 (2,7)			
Grosor anillo externo macular (µm)	Normal (12)	239,9 (3,3)	0,14	0,868	0,003
	Sobrepeso (44)	236,6 (14,3)			
	Obeso (38)	238,7 (13,7)			
Volumen macular (mm³)	Normal (12)	7 (0,1)	0,09	0,912	0,002
	Sobrepeso (44)	6,9 (0,1)			
	Obeso (38)	6,9 (0,1)			

SC: suma de cuadrados. MC: media cuadrática. Eta²: eta cuadrado parcial (tamaño del efecto).

7.2.4.2.3.2. Datos de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Tabla 27. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según el IMC

Variable	IMC (n)	Mín.	Máx.	Media (DT)	Normalidad	Homogeneidad
Espesor medio CFNR (μm)	Normal (12)	93,3	125,3	103,8 (9,7)	0,184	
	Sobrepeso (44)	75,5	118,0	98,2 (9,9)	0,062	0,814
	Obeso (40)	76,0	121,6	97,7 (10,4)	0,061	
Espesor CFNR: cuadrante superior (μm)	Normal (12)	96,0	150,0	123,3 (15,6)	0,956	
	Sobrepeso (44)	80,0	162,0	125,8 (16,8)	0,866	0,888
	Obeso (40)	99,0	160,0	125,1 (16,3)	0,339	
Espesor CFNR: cuadrante nasal (μm)	Normal (12)	58,0	117,0	85,8 (19,0)	0,559	
	Sobrepeso (44)	40,0	115,0	74,2 (16,1)	0,808	0,902
	Obeso (40)	47,0	100,0	71 (12,1)	0,309	
Espesor CFNR: cuadrante inferior (μm)	Normal (12)	110,0	166,0	129,1 (16,5)	0,128	
	Sobrepeso (44)	84,0	148,0	121,5 (14,4)	0,902	0,387
	Obeso (40)	84,0	163,0	124,5 (19,4)	0,791	
Espesor CFNR: cuadrante temporal (μm)	Normal (12)	49,0	100,0	76,6 (14,9)	0,843	0,439
	Sobrepeso (44)	48,0	99,0	71,5 (12,0)	0,427	
	Obeso (40)	44,0	101,0	70,4 (12,8)	0,986	

DT: desviación típica

Tabla 28. Comparación de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según el IMC

Variable	IMC (n)	Media (ET)	ANOVA		
			F(2,93)	p	Eta ²
Espesor medio CFNR (μm)	Normal (12)	103,8 (2,8)	1,75	0,180	0,064
	Sobrepeso (44)	98,2 (1,5)			
	Obeso (40)	97,7 (1,6)			
Espesor CFNR: cuadrante superior (μm)	Normal (12)	123,3 (4,5)	0,11	0,897	0,004
	Sobrepeso (44)	125,8 (2,5)			
	Obeso (40)	125,1 (2,6)			
Espesor CFNR: cuadrante nasal (μm)	Normal (12)	85,8 (5,5)	2,91	0,059	0,142
	Sobrepeso (44)	74,2 (2,4)			
	Obeso (40)	71 (1,9)			
Espesor CFNR: cuadrante inferior (μm)	Normal (12)	129,1 (4,7)	1,04	0,359	0,062
	Sobrepeso (44)	121,5 (2,2)			
	Obeso (40)	124,5 (3,1)			
Espesor CFNR: cuadrante temporal (μm)	Normal (12)	76,6 (4,3)	1,11	0,336	0,021
	Sobrepeso (44)	71,5 (1,8)			
	Obeso (40)	70,4 (2)			

SC: suma de cuadrados. MC: media cuadrática. Eta²: eta cuadrado parcial (tamaño del efecto).

7.2.4.2.3.3. Datos morfométricos del nervio óptico

Tabla 29. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según el IMC

Variable	IMC (n)	Mín.	Máx.	Media (DT)	Normalidad	Homogeneidad
VIRA (mm³)	Normal (12)	0,2	2,3	0,6 (0,6)	0,986	
	Sobrepeso (44)	0,2	1,5	0,7 (0,3)	0,801	0,195
	Obeso (40)	0,1	2,1	0,7 (0,5)	0,080	
HIRW (mm²)	Normal (12)	1,3	2,6	1,9 (0,3)	0,400	
	Sobrepeso (44)	1,5	2,4	1,9 (0,2)	0,940	0,578
	Obeso (40)	1,1	2,5	1,8 (0,3)	0,123	
Disc area (mm²)	Normal (12)	1,7	4	2,9 (1,0)	0,822	
	Sobrepeso (44)	1,7	4	2,7 (0,6)	0,218	0,094
	Obeso (40)	1,9	3,8	2,7 (0,5)	0,146	
Cup area (mm²)	Normal (12)	0,1	1,5	1 (1,3)	0,716	
	Sobrepeso (44)	0,03	1,9	0,5 (0,7)	0,090	0,086
	Obeso (40)	0,1	1,9	0,8 (0,7)	0,200	
Rim area (mm²)	Normal (12)	1,2	3,1	1,9 (0,8)	0,143	
	Sobrepeso (44)	0,9	3,4	2,2 (0,7)	0,083	0,724
	Obeso (40)	1	3,6	1,9 (0,7)	0,098	
Cup/disc area ratio	Normal (12)	0,1	0,6	0,3 (0,3)	0,230	
	Sobrepeso (44)	0,01	0,5	0,2 (0,2)	0,074	0,059
	Obeso (40)	0,04	0,6	0,3 (0,2)	0,280	
Cup/disc horizontal ratio	Normal (12)	0,1	0,8	0,6 (0,2)	0,670	
	Sobrepeso (44)	0,1	0,7	0,4 (0,2)	0,769	0,197
	Obeso (40)	0,1	0,8	0,5 (0,2)	0,081	
Cup/disc vertical ratio	Normal (12)	0,1	0,7	0,5 (0,2)	0,182	
	Sobrepeso (44)	0,1	0,8	0,4 (0,2)	0,065	0,141
	Obeso (40)	0,1	0,8	0,5 (0,2)	0,980	

DT: desviación típica. VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HRIW: horizontal integrated rim area; Cup/disc ratio: cocientes excavación/disco.

Tabla 30. Comparación de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según el IMC

Variable	IMC (n)	Media (ET)	ANOVA		
			F(2,93)	p	Eta ²
VIRA (mm³)	Normal (12)	0,6 (0,2)	0,23	0,797	0,005
	Sobrepeso (44)	0,7 (0,1)			
	Obeso (40)	0,7 (0,1)			
HIRW (mm²)	Normal (12)	1,9 (0,1)	0,88	0,417	0,019
	Sobrepeso (44)	1,9 (0,1)			
	Obeso (40)	1,8 (0,1)			
Disc area (mm²)	Normal (12)	2,9 (0,3)	2,91	0,600	0,011
	Sobrepeso (44)	2,9 (0,1)			
	Obeso (40)	2,7 (0,1)			
Cup area (mm²)	Normal (12)	1 (0,4)	1,79	0,173	0,037
	Sobrepeso (44)	0,5 (0,1)			
	Obeso (40)	0,8 (0,1)			
Rim area (mm²)	Normal (12)	1,9 (0,2)	2,07	0,132	0,043
	Sobrepeso (44)	2,2 (0,1)			
	Obeso (40)	1,9 (0,1)			
Cup/disc area ratio	Normal (12)	0,3 (0,1)	2,11	0,127	0,043
	Sobrepeso (44)	0,2 (0,1)			
	Obeso (40)	0,3 (0,1)			
Cup/disc horizontal ratio	Normal (12)	0,6 (0,1)	2,75	0,069	0,057
	Sobrepeso (44)	0,4 (0,1)			
	Obeso (40)	0,5 (0,1)			
Cup/disc vertical ratio	Normal (12)	0,5 (0,1)	2,72	0,071	0,055
	Sobrepeso (44)	0,4 (0,1)			
	Obeso (40)	0,5 (0,1)			

SC: suma de cuadrados. MC: media cuadrática. Eta²: eta cuadrado parcial (tamaño del efecto). VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HRIW: horizontal integrated rim area; Cup/disc ratio: cocientes excavación/disco

7.2.4.3. Por nivel de gravedad de SAHS

Vistos los resultados obtenidos en las pruebas de normalidad para las variables de comorbilidad, en las que ni la HTA, ni la DM ni el IMC parecían estar influyendo en los parámetros oftalmológicos de la totalidad de la muestra, pudimos entonces realizar el estudio agrupando a los pacientes por nivel de gravedad de SAHS, asumiendo de esta manera que si existieran diferencias serían atribuibles a la gravedad del síndrome y no a la comorbilidad de los pacientes. Además, la mayoría de los estudios separan los resultados de esta manera ya que se han demostrado diferencias en las distintas etapas evolutivas de esta entidad.

En el análisis descriptivo de los parámetros oftalmológicos basales de los pacientes agrupados por nivel de gravedad de SAHS, es decir, diferenciando un grupo “SAHS leve-moderado” y un grupo “SAHS grave”, los valores de muchas de las variables fueron significativamente mayores en el grupo “SAHS leve-moderado”.

7.2.4.3.1. Datos maculares

El valor de todas las variables maculares basales fue mayor en el grupo SAHS leve-moderado. Sin embargo, las variables que mostraron una diferencia estadísticamente significativa fueron el grosor de los anillos maculares, interno y externo, y el volumen macular (Tablas 31 y 32).

Tabla 31. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables maculares, según el nivel de gravedad de SAHS

Variable	SAHS (n)	Mín.	Máx.	Media (DT)	Normalidad
Grosor foveal (μm)	Leve/Moderado (41)	186	265	214,6 (22,3)	0,809
	Severo (53)	154	291	206,7 (27,4)	0,806
Grosor anillo interno macular (μm)	Leve/Moderado (41)	256,5	312,8	281,4 (13,4)	0,821
	Severo (53)	235	311	271,9 (15,8)	0,338
Grosor anillo externo macular (μm)	Leve/Moderado (41)	221,3	259,5	241,3 (10,2)	0,293
	Severo (53)	210,3	264	236,4 (13,6)	0,106
Volumen macular (mm^3)	Leve/Moderado (41)	6,5	7,7	7 (0,3)	0,177
	Severo (53)	6,1	7,8	6,9 (0,4)	0,125

DT: desviación típica

Tabla 32. Comparación de los valores basales de las variables maculares, según el nivel de gravedad de SAHS

Variable	SAHS (n) [†]	Media (ET)	Prueba T para la igualdad de medias					
			Dif. medias	ET dif.	IC _{95%} diferencia	t(92)	P-valor	d [†]
Grosor foveal (µm)	Leve/Moderado (41)	214,6 (3,48)	7,87	5,26	(-2,57 ; 18,32)	1,50	0,138	0,311
	Severo (53)	206,7 (3,76)						
Grosor anillo interno macular (µm)	Leve/Moderado (41)	281,4 (2,09)	9,52	3,09	(3,39 ; 15,65)	3,09	0,003	0,642
	Severo (53)	271,9 (2,18)						
Grosor anillo externo macular (µm)	Leve/Moderado (41)	241,3 (1,59)	4,95	2,54	(-0,09 ; 9,98)	1,95	0,054	0,406
	Severo (53)	236,4 (1,86)						
Volumen macular (mm³)	Leve/Moderado (41)	7 (0,05)	0,16	0,08	(0,01 ; 0,31)	2,07	0,041	0,431
	Severo (53)	6,9 (0,05)						

d[†]:Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl).

7.2.4.3.2. Datos de la CFNR

El valor de todas las variables basales del espesor peripapilar de la CFNR fue mayor en el grupo SAHS leve-moderado. Las variables que mostraron una diferencia estadísticamente significativa fueron los espesores medio, del cuadrante superior, cuadrante inferior y cuadrante temporal. La única diferencia no estadísticamente significativa fue el espesor del cuadrante nasal (Tablas 33 y 34).

Tabla 33. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables del espesor peripapilar de la CFNR, según el nivel de gravedad de SAHS

Variable	SAHS (n)	Mín.	Máx.	Media(DT)	Normalidad
Espesor medio CFNR (μm)	Leve/Moderado (41)	75,5	125,3	102,3 (9,1)	0,152
	Severo (55)	76	118	96,1 (10,3)	0,484
Espesor CFNR: cuadrante superior (μm)	Leve/Moderado (41)	105	160	129,1 (12,6)	0,534
	Severo (55)	80	162	122,3 (18,2)	0,885
Espesor CFNR: cuadrante nasal (μm)	Leve/Moderado (41)	40	117	75,7 (16,3)	0,619
	Severo (55)	45	115	73,3 (15,0)	0,257
Espesor CFNR: cuadrante inferior (μm)	Leve/Moderado (41)	84	166	128,6 (17,0)	0,955
	Severo (55)	84	163	120,1 (16,1)	0,700
Espesor CFNR: cuadrante temporal (μm)	Leve/Moderado (41)	54	101	75,6 (11,3)	0,564
	Severo (55)	44	99	68,7 (13,0)	0,330

DT: desviación típica

Tabla 34. Comparación de los valores basales de las variables del espesor peripapilar de la CFNR, según el nivel de gravedad de SAHS

Variable	SAHS (n) [†]	Media (ET)	Dif. Medias	ET dif.	IC _{95%} diferencia	t(94)	P-valor	d [†]
Espesor medio CFNR (μm)	Leve/Moderado (41)	102,3 (1,41)	6,17	2,02	(2,17 ; 10,18)	3,06	0,003	0,632
	Severo (55)	96,1 (1,38)						
Espesor CFNR: cuadrante superior (μm)	Leve/Moderado (41)	129,1 (1,96)	6,77	3,31	(0,19 ; 13,35)	2,04	0,044	0,422
	Severo (55)	122,3 (2,46)						
Espesor CFNR: cuadrante nasal (μm)	Leve/Moderado (41)	75,7 (2,54)	2,39	3,21	(-3,99 ; 8,77)	0,75	0,458	0,154
	Severo (55)	73,3 (2,03)						
Espesor CFNR: cuadrante inferior (μm)	Leve/Moderado (41)	128,6 (2,65)	8,53	3,40	(1,78 ; 15,28)	2,51	0,014	0,518
	Severo (55)	120,1 (2,17)						
Espesor CFNR: cuadrante temporal (μm)	Leve/Moderado (41)	75,6 (1,77)	6,91	2,54	(1,86 ; 11,96)	2,72	0,008	0,560
	Severo (55)	68,7 (1,76)						

d[†]:Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl).

7.2.4.3.3. Datos morfométricos del nervio óptico

El valor basal de las variables morfométricas del nervio óptico relacionadas con el ANR fue mayor en el grupo SAHS leve-moderado. Por el contrario, el área de excavación fue mayor en el grupo de SAHS grave. De todas estas, las únicas variables que mostraron un diferencia estadísticamente significativa fueron el área total del anillo neuroretiniano (HIRW) y el área de excavación (cup área) (Tablas 35 y 36).

Tabla 35. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según el nivel de gravedad de SAHS

Variable	SAHS (n)	Mín.	Máx.	Media (DT)	Normalidad
VIRA (mm³)	Leve/Moderado (41)	0,2	2,3	0,8 (0,5)	0,050
	Severo (55)	0,1	1,5	0,6 (0,3)	0,265
HIRW (mm²)	Leve/Moderado (41)	1,3	2,6	2 (0,3)	0,886
	Severo (55)	1,1	2,4	1,8 (0,3)	0,384
Disc area (mm²)	Leve/Moderado (41)	1,7	4	2,8 (0,7)	0,087
	Severo (55)	1,7	3,8	2,6 (0,6)	0,097
Cup area (mm²)	Leve/Moderado (41)	0,03	1,7	0,5 (0,5)	0,300
	Severo (55)	0,03	1,9	0,9 (1,1)	0,080
Rim area (mm²)	Leve/Moderado (41)	0,9	3,6	2,1 (0,8)	0,701
	Severo (55)	0,8	3,4	1,9 (0,7)	0,382
Cup/disc area ratio	Leve/Moderado (41)	0,01	0,6	0,2 (0,3)	0,700
	Severo (55)	0,01	0,5	0,3 (0,2)	0,090
Cup/disc horizontal ratio	Leve/Moderado (41)	0,1	0,8	0,4 (0,2)	0,073
	Severo (55)	0,1	0,7	0,5 (0,2)	0,106
Cup/disc vertical ratio	Leve/Moderado (41)	0,1	0,8	0,4 (0,2)	0,202
	Severo (55)	0,1	0,6	0,5 (0,2)	0,405

DT: desviación típica. VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HIRW: horizontal integrated rim area; Cup/disc ratio: cocientes excavación/disco.

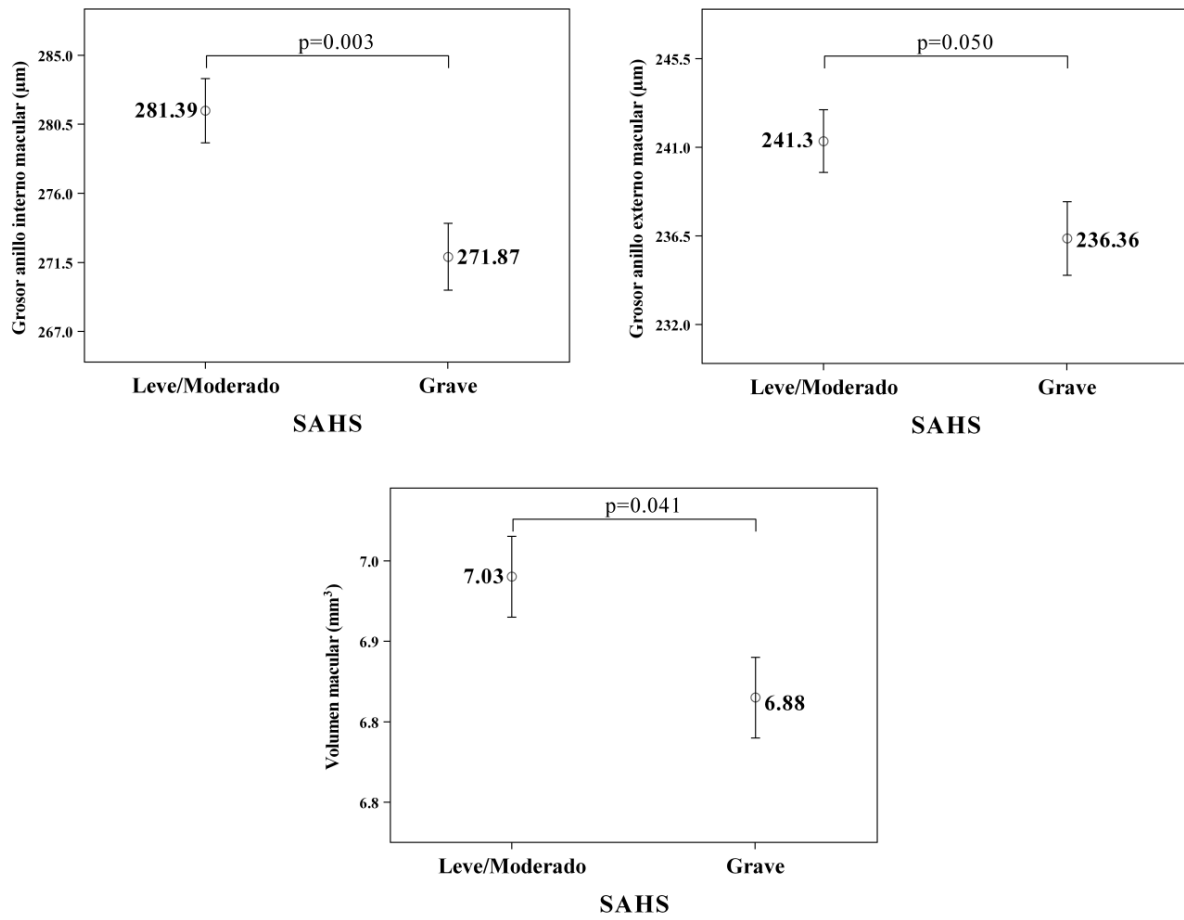
Tabla 36. Comparación de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según el nivel de gravedad de SAHS

Variable	SAHS (n)	Media (ET)	Prueba T para la igualdad de medias					P-valor	d [†]
			Dif. medias	ET dif.	IC _{95%} dif.	t(94)			
VIRA (mm³)	Leve/Moderado (41)	0,8 (0,08)	0,14	0,08	(-0,03 ; 0,31)	1,65	0,102	0,341	
	Severo (55)	0,6 (0,04)							
HIRW (mm²)	Leve/Moderado (41)	2 (0,05)	0,16	0,06	(0,04 ; 0,28)	2,61	0,010	0,539	
	Severo (55)	1,8 (0,04)							
Disc area (mm²)	Leve/Moderado (41)	2,8 (0,11)	0,20	0,13	(-0,05 ; 0,46)	1,59	0,115	0,328	
	Severo (55)	2,6 (0,08)							
Cup area (mm²)	Leve/Moderado (41)	0,5 (0,07)	-0,37	0,16	(-0,69;-0,04)	-2,24	0,028	0,461	
	Severo (55)	0,9 (0,17)							
Rim area (mm²)	Leve/Moderado (41)	2,1 (0,09)	0,17	0,15	(-0,14 ; 0,48)	1,09	0,279	0,224	
	Severo (55)	1,9 (0,13)							
Cup/disc area ratio	Leve/Moderado (41)	0,2 (0,02)	-0,08	0,05	(-0,18 ; 0,01)	-1,78	0,078	0,367	
	Severo (55)	0,3 (0,04)							
Cup/disc horizontal ratio	Leve/Moderado (41)	0,4 (0,03)	-0,07	0,04	(-0,16 ; 0,02)	-1,56	0,123	0,321	
	Severo (55)	0,5 (0,04)							
Cup/disc vertical ratio	Leve/Moderado (41)	0,4 (0,02)	-0,07	0,04	(-0,15 ; 0,01)	-1,62	0,108	0,335	
	Severo (55)	0,5 (0,04)							

d[†]: Tamaño del efecto de Cohen. ET: error típico. t(gl).

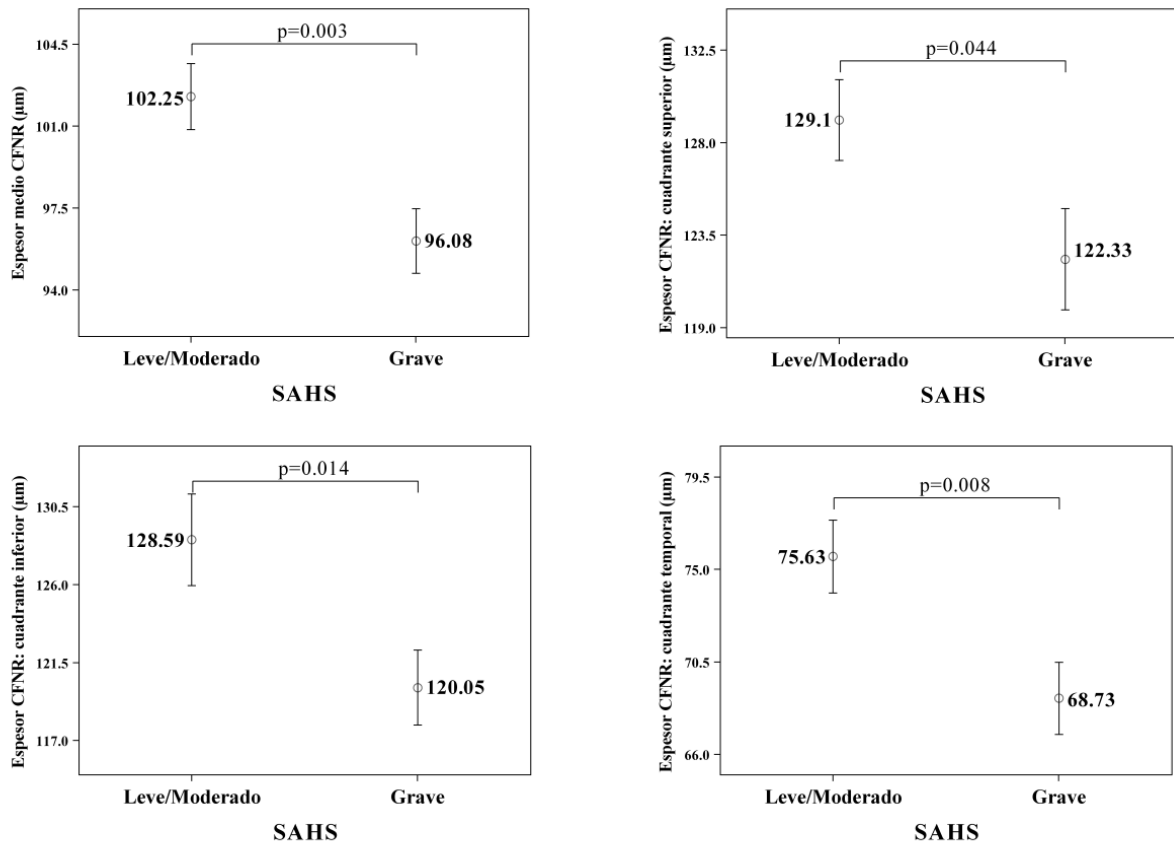
Como resumen de las variables tomográficas basales que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de SAHS, tenemos las siguientes figuras (Figuras 15, 16 y 17):

Figura 15. Comparación de medias de las variables maculares basales con diferencias estadísticamente significativas entre grupos de SAHS



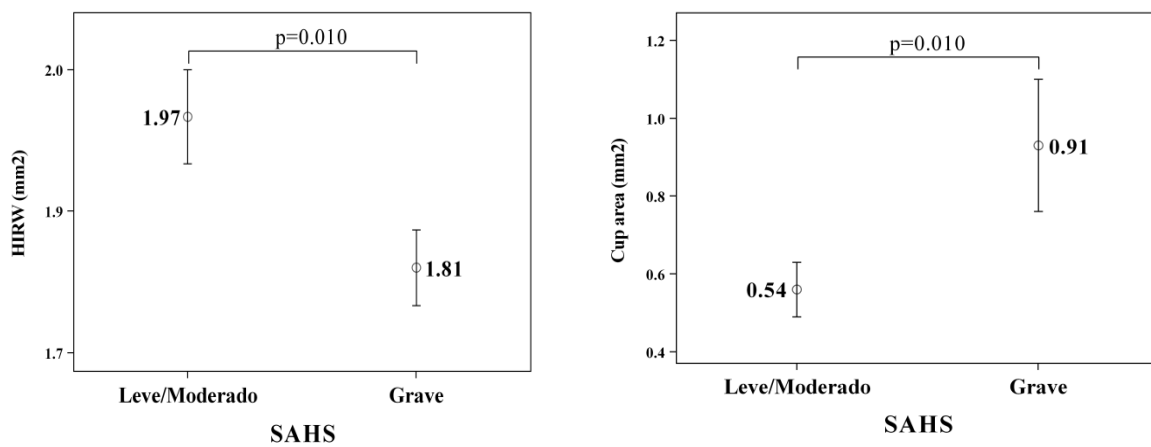
Las barras representan la media ± error típico.

Figura 16. Comparación de medias de los espesores peripapilares basales de la CFNR con diferencias estadísticamente significativas entre grupos de SAHS



Las barras representan la media ± error típico.

Figura 17. Comparación de medias de las variables morfométricas del nervio óptico basales con diferencias estadísticamente significativas entre grupos de SAHS



Las barras representan la media ± error típico.

7.2.5. Descriptivo de las variables de tratamiento

Del total de pacientes, el 32,7% fueron tratados exclusivamente con CPAP, a un 28,8% se les realizó sólo cirugía y un 38,5 % fueron tratados de forma combinada con CPAP y cirugía.

La distribución de los 96 ojos correspondientes a los 52 pacientes de nuestro estudio, en los distintos grupos de tratamiento, fue la siguiente (Figuras 18 y 19):

- 32 ojos de 17 pacientes fueron tratados exclusivamente con CPAP.
- 29 ojos de 15 pacientes fueron tratados exclusivamente con cirugía.
- 35 ojos de 20 pacientes recibieron un tratamiento combinado (CPAP más cirugía).

Figura 18. Distribución de pacientes por grupos de tratamiento (%).

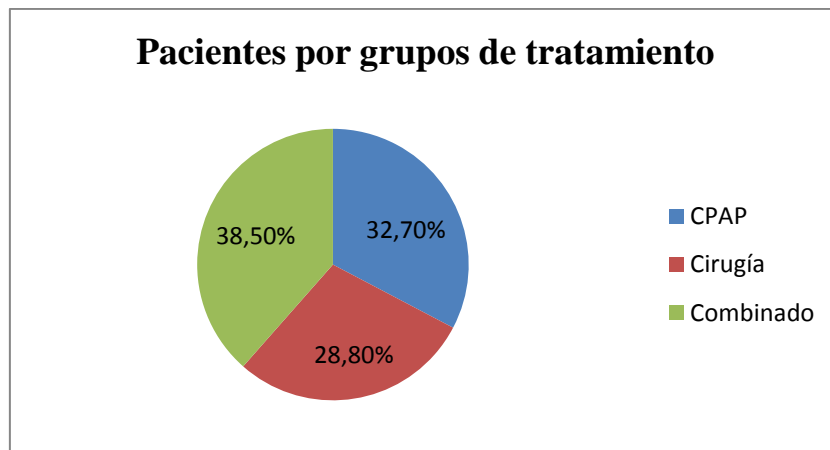
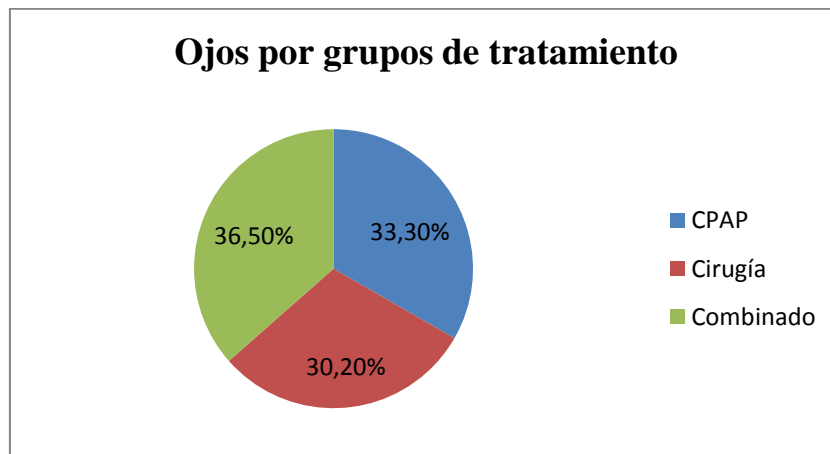


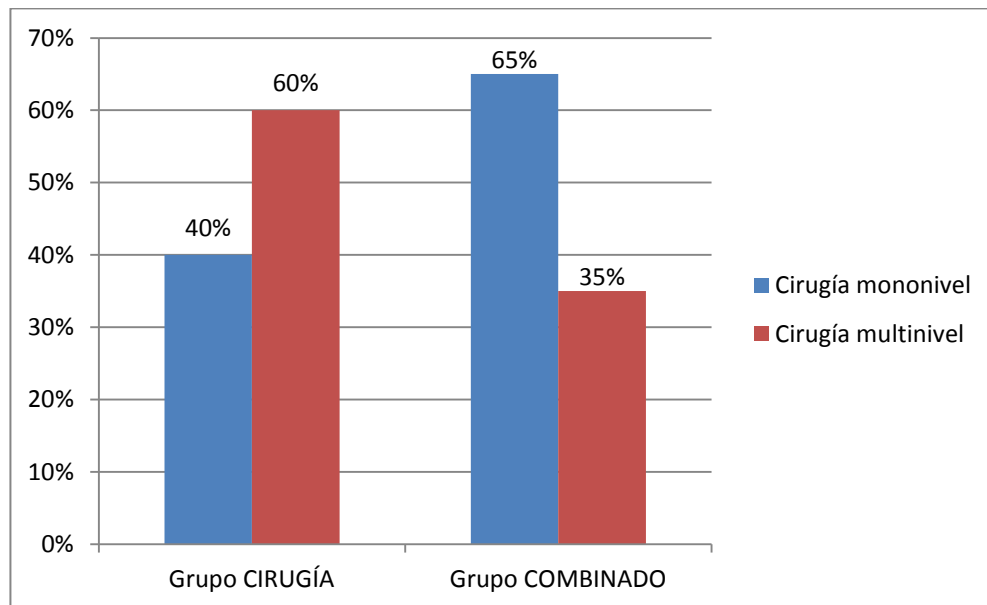
Figura 19. Distribución de ojos por grupos de tratamiento (%).



El tipo de cirugía practicada en los 35 pacientes que en algún momento recibieron tratamiento quirúrgico fue la siguiente (Figura 20):

- De los 15 pacientes del grupo CIRUGÍA:
 - 6 cirugías fueron mononivel
 - 9 cirugías fueron multinivel
- De los 20 pacientes del grupo COMBINADO:
 - 13 cirugías fueron mononivel
 - 7 cirugías fueron multinivel

Figura 20. Tipo de cirugía realizada por grupos de tratamiento (% de pacientes)



Todo lo descrito previamente sobre las opciones de tratamiento, el tipo de cirugía realizada y las distintas opciones de llevar CPAP, se resume a continuación en la Tabla 37.

Tabla 37. Descriptivo del tratamiento empleado

	n pacientes (%)	n ojos (%)
Grupo de tratamiento		
CPAP	17 (32,7)	32 (33,3)
CIRUGÍA	15 (28,8)	29 (30,2)
COMBINADO	20 (38,5)	35 (36,5)
Cirugía practicada en pacientes quirúrgicos		
MONONIVEL	19 (54,2)	33 (51,6)
MULTINIVEL	16 (45,8)	31 (48,4)
CPAP en el grupo COMBINADO		
CPAP sólo pre-cirugía	6 (30)	11 (31,4)
CPAP sólo post-cirugía	5 (25)	9 (25,7)
CPAP pre y post-cirugía	9 (45)	15 (42,9)

Tras analizar el nivel de IAH en cada grupo de tratamiento, observamos como el IAH medio fue mayor en el grupo de tratamiento COMBINADO, seguidos del IAH del grupo CPAP, obteniendo el IAH medio menor en el grupo CIRUGÍA (Tabla 38).

Tabla 38. Descriptivo del IAH basal por grupos de tratamiento

Grupo de tratamiento	IAH mín.	IAH máx.	IAH medio (DT)
CPAP	24	97	46,5 (20,4)
QUIRÚRGICO	9	68	27,1 (15,3)
COMBINADO	15	96	54,1 (29,3)

Si describimos de forma detallada las opciones terapéuticas, por ojos y pacientes, en los distintos grupos de SAHS, obtenemos lo siguiente (Figuras 21 y 22):

- **55 ojos correspondían a 29 pacientes con SAHS grave:**

A todos los pacientes con SAHS grave se les indicó CPAP como tratamiento de elección. De éstos:

- Dos pacientes rechazaron la CPAP desde el principio, por lo que fueron sometidos a cirugía:
 - Uno de ellos, a cirugía multinivel (nasal y faríngea) siendo ésta resolutive (IAH postquirúrgico < 15), sin necesitar CPAP posterior.
 - El otro, a cirugía mononivel (nasal) persistiendo un IAH grave, por lo que tuvo que iniciar tratamiento con CPAP postquirúrgico.
- Ocho pacientes no la toleraron, por lo que se les practicó cirugía:
 - Cinco fueron cirugías multinivel (nasal y faríngea):
 - Tres de ellos obtuvieron un IAH postquirúrgico < 15 , por lo que no precisaron CPAP posterior.
 - Uno pasó a ser un SAHS moderado pero rechazó CPAP postquirúrgico.
 - Otro redujo su IAH pero seguía siendo grave por lo que comenzó con CPAP postquirúrgico.
 - A tres pacientes se les realizó cirugía mononivel (nasal):
 - Los tres, si bien mejoraron su IAH, seguían siendo SAHS graves por lo que continuaron tratamiento con CPAP postquirúrgico.
- Diecinueve aceptaron y toleraron bien el tratamiento con CPAP. Posteriormente:
 - A cuatro se les realizó cirugía de optimización (nasal) para continuar con CPAP:
 - Dos mejoraron su IAH pero continuaron siendo graves.
 - Dos pasaron a ser SAHS moderado.
 - A otros cuatro pacientes se les realizó cirugía multinivel (nasofaríngea) con intención curativa:
 - Uno de ellos siguió siendo grave a pesar de la cirugía, por lo que continuó con CPAP postquirúrgico.

- Otro quedó con un IAH de 14, pero la persistencia de la clínica hizo que el paciente siguiera precisando CPAP postquirúrgico.
 - En dos de ellos la cirugía resultó resolutive por lo que se suspendió la CPAP posterior.
 - A los once pacientes restantes no se les practicó ningún acto quirúrgico, bien por no haber indicación, bien por rechazo del paciente, por lo que continuaron con su CPAP.
- **34 ojos correspondían a 19 pacientes con SAHS moderado:**
 - A cuatro pacientes se les realizó cirugía desde el inicio:
 - A dos de ellos se les practicó con éxito cirugía multinivel. Ambos IAH postquirúrgicos fueron menores de 15, por lo que no precisaron CPAP posterior.
 - A los dos restantes se les realizó cirugía mononivel (nasal o faríngea), siendo ambas cirugías, también, resolutive.
 - Quince pacientes comenzaron con CPAP:
 - Dos de ellos no la toleraron, por lo que se realizó cirugía:
 - A uno, cirugía multinivel, que resultó ser resolutive.
 - A otro, cirugía mononivel (nasal), que también resultó ser resolutive.
 - A siete pacientes, tras una buena tolerancia a la CPAP durante meses, se les propuso cirugía de optimización o resolutive, según necesidades del paciente:
 - A cinco de ellos se les realizó cirugía mononivel (nasal), siendo la cirugía resolutive en dos casos. Los otros tres pacientes tuvieron que seguir con la CPAP.
 - A los dos pacientes restantes se les realizó cirugía multinivel. En un caso fue resolutive pero el otro caso precisó CPAP postquirúrgico.
 - Seis pacientes fueron tratados exclusivamente con CPAP.

- **7 ojos correspondían a 4 pacientes con SAHS leve:**
 - A los cuatro pacientes se les propuso cirugía:
 - Un paciente fue sometido a cirugía multinivel, siendo ésta resolutive.
 - A los otros tres se les realizó cirugía mononivel:
 - ✓ En un caso, oral, siendo resolutive.
 - ✓ En dos, nasal, persistiendo en ambos un SAHS leve, aunque en ningún caso aceptaron o se indicó CPAP.

A modo de resumen y agrupando a los pacientes por nivel de gravedad de SAHS:

- De los 29 pacientes con SAHS grave:
 - Un 38% (11 pacientes) fue tratado exclusivamente con CPAP.
 - Un 17,2% de los casos (5 pacientes) recibió exclusivamente cirugía: todas multinivel y sólo una de ellas no fue resolutive.
 - Un 44,8% (13 pacientes) recibió un tratamiento combinado:
 - Un 17,3% (5 pacientes) fue sometido a cirugía multinivel, siendo en dos de ellos resolutive.
 - El 27,5% (8 pacientes) recibió cirugía mononivel, continuando tratamiento con CPAP.
- De los 23 pacientes con SAHS leve-moderado:
 - Un 26% (6 pacientes) fue tratado exclusivamente con CPAP.
 - Un 43,5% de los casos (10 pacientes) recibió exclusivamente cirugía: cuatro multinivel y cuatro mononivel, siendo todas ellas resolutivas.
 - Un 30,5% (7 pacientes) recibió un tratamiento combinado:
 - Dos pacientes se sometieron a cirugía multinivel, una de ellas resolutive.
 - Cinco pacientes recibieron cirugía mononivel, dos de ellas resolutivas.

Figura 21. Distribución de las opciones terapéuticas empleadas por pacientes, según el grado de SAHS

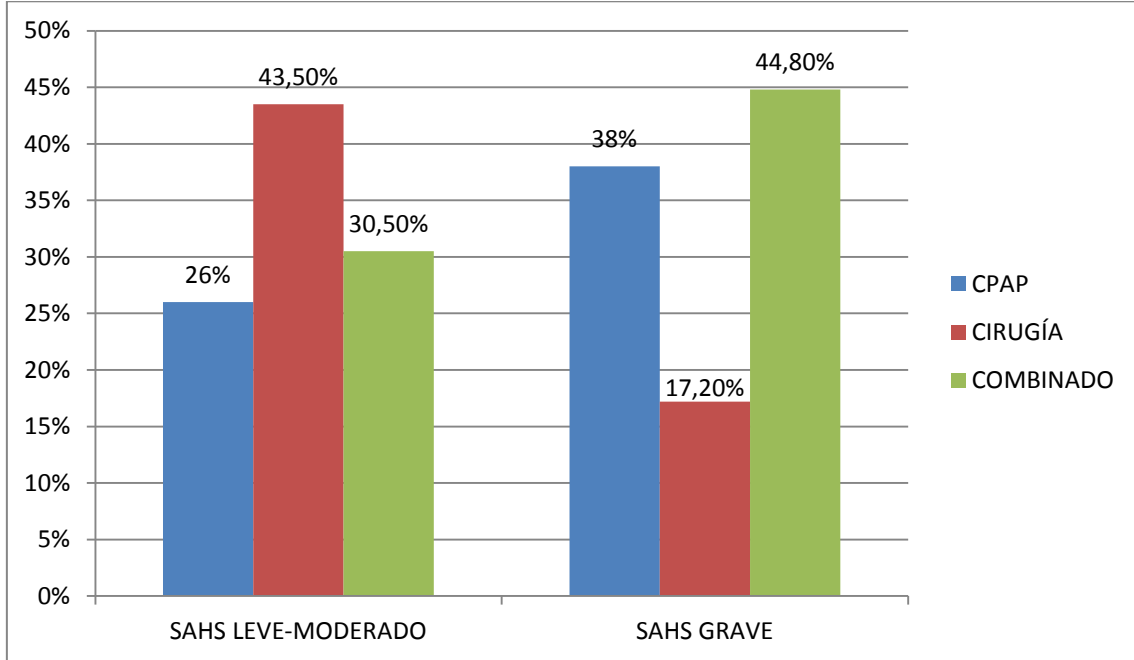
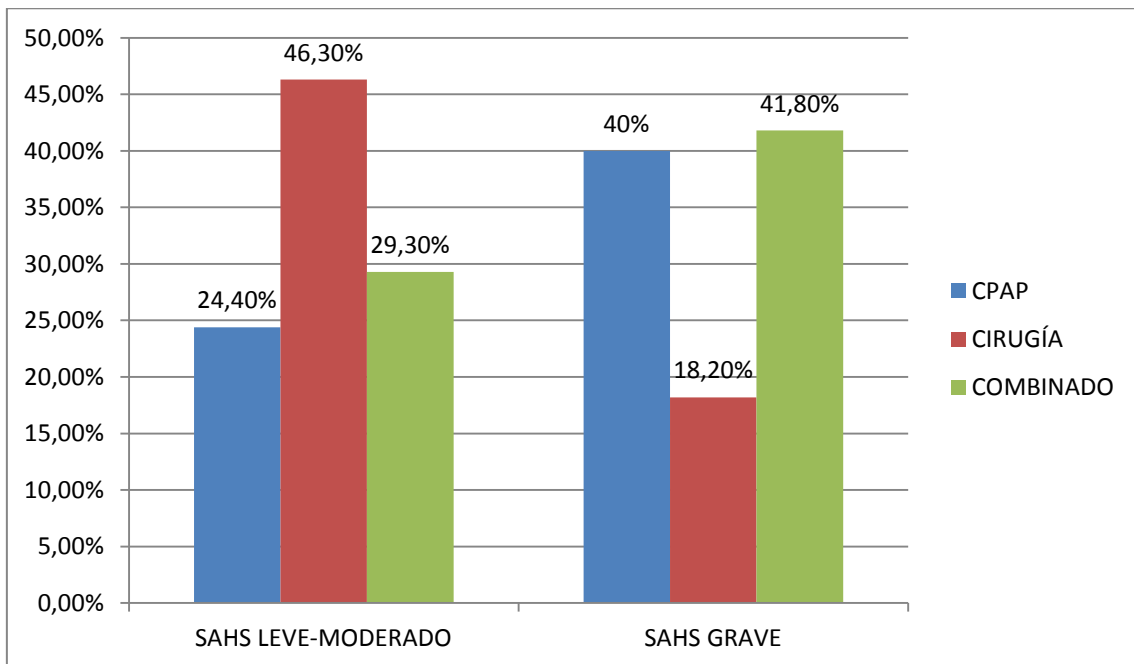


Figura 22. Distribución de las opciones terapéuticas empleadas por ojos, según el grado de SAHS



7.3. ANÁLISIS COMPARATIVOS

7.3.1. Efecto del tratamiento en la variable IAH

Antes de comprobar posibles mejoras en los parámetros oftalmológicos de nuestros pacientes tras recibir tratamiento, vimos oportuno comprobar si el síndrome, como tal, había mejorado. En el momento actual, la manera más objetiva de comprobar la respuesta de los pacientes con SAHS al tratamiento es midiendo de nuevo el IAH con un estudio de sueño de control.

En el presente trabajo, se realizó una nueva poligrafía cardiorrespiratoria a los seis meses, como mínimo, de haber recibido tratamiento. La única “limitación” es que sólo se realizó a los 35 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico en algún momento (grupo CIRUGÍA y grupo COMBINADO) puesto que es el único tratamiento demostrado que puede llegar a mejorar el nivel de gravedad del SAHS o, incluso, resolver el síndrome. La CPAP, por el contrario, es un tratamiento sintomático, cuyo efecto beneficioso desaparece cuando se deja de usar. Ya se ha comentado en el apartado 6.5.5. que los pacientes que fueron tratados exclusivamente con CPAP sólo realizaron el estudio de sueño de control como titulación para la CPAP y demostración de la normalización de las variables.

Una vez realizado el estudio de sueño post-quirúrgico, obteniendo de nuevo el IAH de cada paciente, se analizó la tasa de éxito quirúrgico:

- De acuerdo a los criterios de Sher: 18 pacientes, de los 35 que recibieron algún tipo de tratamiento quirúrgico, redujeron un 50% su IAH basal y obtuvieron un IAH menor de 20 tras el tratamiento. Es decir, el 51,4% de los pacientes tratados con cirugía presentaron un éxito quirúrgico.
- Basándonos en el criterio utilizado en nuestro trabajo (obtener un IAH menor de 15 tras el tratamiento quirúrgico): 17 pacientes, de los 35 que fueron tratados con cirugía en algún momento, presentaron un IAH post-tratamiento por debajo de 15. Por lo tanto, según nuestro criterio, obtuvimos un índice de éxito quirúrgico del 48,5%.

En las tablas 39 y 40 observamos el resultado del análisis Modelo Lineal General (MLG): ANOVA de un factor con medidas repetidas para la variable IAH, que nos permitió estudiar el efecto que sobre dicha variable ejercieron los factores intra-sujeto (recibir tratamiento) e inter-sujeto (tipo de tratamiento recibido) en los distintos grupos de gravedad de SAHS.

Tabla 39. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de la variable IAH por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS LEVE-MODERADO

Variable (n)	Medidas		Efecto del tratamiento F[g.l.] (eta ²)	Efecto del tipo de tratamiento F[g.l.] (eta ²)
	Pre-tratamiento Media (DT)	Post-tratamiento Media (DT)		
IAH*			F[1,15]=1,902; p=0,188	F[1,15]=0,19; p=0,669
Quirúrgico (10)	18,2 (7,3)	11,6 (15,9)	(0,113)	(0,013)
Combinado (7)	24,86 (4,8)	21,43 (13,4)		
Total (17)	20,94 (7,1)	15,65 (15,3)		

DT: desviación típica. g.l.: grados de libertad. eta²: eta² parcial (tamaño del efecto).

- El valor medio del IAH del grupo de pacientes con SAHS leve-moderado disminuyó en todos los casos tras haber recibido tratamiento, independientemente del tipo de tratamiento realizado; sin embargo, este descenso no fue estadísticamente significativo.
- Este valor tampoco cambió significativamente en función del tipo de tratamiento recibido, por lo que ningún tratamiento se consideró más efectivo que otro.

Tabla 40. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de la variable IAH por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS GRAVE

Variable (n)	Medidas		Efecto del tratamiento F[g.l.] (η^2)	Efecto del tipo de tratamiento F[g.l.] (η^2)
	Pre- tratamiento Media (DT)	Post- tratamiento Media (DT)		
IAH*			F[1,16]=31,162; p<0,001	F[1,16]=0,002; p=0,968
Quirúrgico (5)	43,2 (14,6)	11,2 (8)	(0,661)	(0,000)
Combinado (13)	69,77 (25,6)	38,23 (23,4)		
Total (18)	62,39 (25,7)	30,72 (23,6)		

DT: desviación típica. g.l: grados de libertad. η^2 : η^2 parcial (tamaño del efecto).

- El valor medio del IAH del grupo de pacientes con SAHS grave disminuyó de forma estadísticamente significativa tras haber recibido tratamiento, independientemente del tipo de tratamiento realizado.
- Sin embargo, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de tratamiento aplicados, por lo que podemos decir que ningún tratamiento fue más efectivo que otro.

7.3.2. Efecto del tratamiento en las variables oftalmológicas

Una vez observado el efecto del tratamiento sobre el IAH, se analizó su efecto sobre los parámetros oftalmológicos, y comprobamos si alguno de los tratamientos aplicados había sido más efectivo que otro.

Los análisis Modelo Lineal General (MLG): ANCOVA de un factor con medidas repetidas, realizados a continuación, nos permitieron estudiar el efecto que sobre las variables dependientes (variables maculares, espesores peripapilares de la CFNR y parámetros morfométricos del nervio óptico) ejercían los factores intra-sujeto (recibir tratamiento) e inter-sujeto (tipo de tratamiento recibido), controlando el efecto que la variable IAH (covariable) pudiera ejercer en la relación de dichos factores.

El IAH no presentó efectos significativos sobre las variables dependientes por lo que no se demostró una relación significativa entre el IAH y el cambio post-tratamiento de dichas variables. Por tanto, los resultados del ANCOVA eran similares a los del ANOVA, indicando esto que no era necesario ejercer control sobre la covariable incluida en el análisis y, por tanto, procedimos a realizar el ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor, a través del procedimiento MLG.

Puesto que se habían obtenido diferencias estadísticamente significativas en el análisis descriptivo de los parámetros oftalmológicos basales al agrupar a los pacientes por nivel de gravedad de SAHS, se realizó el análisis comparativo de estas variables (antes y después de recibir tratamiento) agrupando a los pacientes de la misma forma. Los resultados fueron los siguientes:

7.3.2.1. Grupo SAHS leve-moderado

Los pacientes con SAHS leve-moderado presentaron diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables oftalmológicas estudiadas tras seis meses de tratamiento. Todas las variables que presentaron dichas diferencias significativas redujeron su valor basal o valor pre-tratamiento. Ninguno de los tratamientos aplicados resultó ser más eficaz que otro.

7.3.2.1.1. Variables maculares

Todas las variables maculares de los pacientes con SAHS leve-moderado disminuyeron de forma estadísticamente significativa tras haber recibido tratamiento; sin embargo, ningún tratamiento resultó ser más efectivo que otro (Tabla 41).

7.3.2.1.2. Variables del espesor peripapilar de la CFNR

Todas las variables de la CFNR de los pacientes con SAHS leve-moderado disminuyeron su valor basal tras el tratamiento, pero ninguna de forma estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencias significativas entre los distintos tipos de tratamiento recibido (Tabla 42).

7.3.2.1.3. Variables morfométricas del nervio óptico

Ninguna de las variables morfométricas del nervio óptico de los pacientes con SAHS leve-moderado presentó cambios significativos tras recibir tratamiento; tampoco hubo diferencias entre los distintos tipos de tratamiento recibido (Tabla 43).

Tabla 41. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables maculares por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS LEVE-MODERADO

Variable (n)	Medidas		Efecto del tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)	Efecto del tipo de tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)
	Pre-tratamiento Media (DT)	Post-tratamiento Media (DT)		
Grosor foveal (µm)			F(1,38)=5,391; p=0,026	F(2,38)=5,391; p=0,250
CPAP (10)	215,1 (20,3)	209,2 (18,1)	(0,124)	(0,070)
Quirúrgico (19)	215,9 (23,9)	215,6 (20,7)		
Combinado (12)	212,1 (22,9)	205,2 (28,0)		
Total	214,6 (22,3)	211 (22,4)		
Grosor anillo interno macular (µm)			F(1,38)=8,074; p=0,007	F(2,38)=8,074; p=0,152
CPAP (10)	284,7 (9,7)	281,7 (12,9)	(0,175)	(0,094)
Quirúrgico (19)	281,5 (16,0)	279,5 (16,5)		
Combinado (12)	278,5 (11,7)	269,2 (16,7)		
Total	281,4 (13,4)	277 (16,3)		
Grosor anillo externo macular (µm)			F(1,38)=6,485; p=0,015	F(2,38)=6,485; p=0,136
CPAP (10)	243,8 (8,5)	240,2 (14,6)	(0,146)	(0,100)
Quirúrgico (19)	242,2 (10,7)	241,9 (12,5)		
Combinado (12)	237,8 (10,4)	231,3 (12,7)		
Total	241,3 (10,2)	238,4 (13,6)		
Volumen macular (mm³)			F(1,38)=6,515; p=0,015	F(2,38)=6,515; p=0,115
CPAP (10)	7,1 (0,3)	7 (0,4)	(0,146)	(0,108)
Quirúrgico (19)	7,1 (0,4)	7,1 (0,4)		
Combinado (12)	6,9 (0,3)	6,7 (0,4)		
Total	7 (0,3)	6,9 (0,4)		

DT: desviación típica. g.l: grados de libertad. eta²: eta² parcial (tamaño del efecto).

Tabla 42. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables de la CFNR por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS LEVE-MODERADO

Variable (n)	Medidas		Efecto del tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)	Efecto del tipo de tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)
	Pre-tratamiento Media (DT)	Post-tratamiento Media (DT)		
Espesor medio CFNR (µm)			F(1,38)=1,254; p=0,270	F(2,38)=1,254; p=0,873
CPAP (10)	95,5 (11,1)	94,8 (9,3)	(0,032)	(0,007)
Quirúrgico (19)	105,7 (8,4)	104,9 (7,2)		
Combinado (12)	102,4 (4,6)	100,3 (5,9)		
Total	102,2 (9,1)	101,1 (8,3)		
Espesor CFNR: cuadrante superior (µm)			F(1,38)=0,112; p=0,740	F(2,38)=0,112; p=0,419
CPAP (10)	119,7 (11,7)	116,8 (14,3)	(0,003)	(0,045)
Quirúrgico (19)	131,7 (12,5)	130,5 (15,0)		
Combinado (12)	135,3 (10,0)	132,8 (8,9)		
Total	129,1 (12,6)	128,6 (14,8)		
Espesor CFNR: cuadrante nasal (µm)			F(1,38)=1,692; p=0,201	F(2,38)=1,692; p=0,293
CPAP (10)	71,5 (19,9)	72,2 (18,3)	(0,043)	(0,062)
Quirúrgico (19)	80,7 (14,9)	79,5 (11,6)		
Combinado (12)	71,2 (13,9)	65,2 (9,5)		
Total	75,7 (16,3)	73,5 (14,1)		
Espesor CFNR: cuadrante inferior (µm)			F(1,38)=0,460; p=0,502	F(2,38)=0,460; p=0,806
CPAP (10)	117,3 (20,7)	117,4 (19,9)	(0,012)	(0,011)
Quirúrgico (19)	136,8 (13,6)	135,7 (14,8)		
Combinado (12)	124,9 (12,1)	121,1 (11,9)		
Total	128,6 (17,0)	127 (17,2)		
Espesor CFNR: cuadrante temporal (µm)			F(1,38)=0,039; p=0,845	F(2,38)=0,039; p=0,801
CPAP (10)	73,6 (7,8)	74,7 (10,1)	(0,001)	(0,012)
Quirúrgico (19)	73,6 (10,3)	72,6 (9,7)		
Combinado (12)	80,6 (14,3)	79,7 (15,3)		
Total	75,6 (11,3)	75,2 (11,8)		

DT: desviación típica. g.l: grados de libertad. eta² : eta² parcial (tamaño del efecto).

Tabla 43. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables morfométricas del nervio óptico por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS LEVE-MODERADO

Variable (n)	Medidas		Efecto del tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)	Efecto del tipo de tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)
	Pre-tratamiento Media (DT)	Post-tratamiento Media (DT)		
VIRA (mm3)			F(1,38)=0,812; p=0,373	F(2,38)=0,812; p=0,505
CPAP (10)	0,5 (0,2)	0,5 (0,3)	(0,021)	(0,035)
Quirúrgico (19)	0,7 (0,5)	0,6 (0,3)		
Combinado (12)	1,1 (0,5)	1 (0,6)		
Total	0,7 (0,5)	0,7 (0,5)		
HIRW (mm2)			F(1,38)=0,676; p=0,416	F(2,38)=0,676; p=0,390
CPAP (10)	1,8 (0,2)	1,8 (0,3)	(0,017)	(0,048)
Quirúrgico (19)	2 (0,3)	1,9 (0,2)		
Combinado (12)	2,1 (0,3)	2 (0,3)		
Total	2 (0,3)	1,9 (0,3)		
Disc area (mm2)			F(1,38)=0,786; p=0,381	F(2,38)=0,786; p=0,731
CPAP (10)	2,4 (0,5)	2,4 (0,3)	(0,020)	(0,016)
Quirúrgico (19)	3 (0,6)	2,9 (0,6)		
Combinado (12)	2,9 (0,8)	2,9 (0,6)		
Total	2,8 (0,7)	2,7 (0,6)		
Cup area (mm2)			F(1,38)=1,173; p=0,286	F(2,38)=1,173; p=0,131
CPAP (10)	0,4 (0,6)	0,5 (0,4)	(0,030)	(0,102)
Quirúrgico (19)	0,5 (0,5)	0,4 (0,7)		
Combinado (12)	0,6 (0,4)	0,5 (0,4)		
Total	0,5 (0,5)	0,5 (0,9)		
Rim area (mm2)			F(1,38)=0,064; p=0,801	F(2,38)=0,064; p=0,893
CPAP (10)	2,1 (0,7)	2 (0,8)	(0,002)	(0,006)
Quirúrgico (19)	1,9 (0,6)	1,9 (0,4)		
Combinado (12)	2 (0,7)	1,9 (0,6)		
Total	2,1 (0,7)	1,9 (0,8)		
Cup/disc area ratio			F(1,38)=0,010; p=0,922	F(2,38)=0,010; p=0,386
CPAP (10)	0,1 (0,2)	0,2 (0,3)	(0,000)	(0,049)
Quirúrgico (19)	0,2 (0,2)	0,2 (0,3)		
Combinado (12)	0,2 (0,2)	0,3 (0,1)		
Total	0,2 (0,2)	0,2 (0,2)		
Cup/disc horizontal ratio			F(1,38)=2,185; p=0,148	F(2,38)=2,185; p=0,312
CPAP (10)	0,4 (0,2)	0,4 (0,1)	(0,054)	(0,059)
Quirúrgico (19)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)		
Combinado (12)	0,5 (0,3)	0,5 (0,3)		
Total	0,4 (0,2)	0,5 (0,2)		
Cup/disc vertical ratio			F(1,38)=0,060; p=0,807	F(2,38)=0,060; p=0,590
CPAP (10)	0,3 (0,1)	0,4 (0,1)	(0,002)	(0,027)
Quirúrgico (19)	0,4 (0,1)	0,4 (0,2)		
Combinado (12)	0,4 (0,1)	0,5 (0,3)		
Total	0,4 (0,2)	0,4 (0,2)		

DT: desviación típica. g.l: grados de libertad. eta²: eta² parcial (tamaño del efecto). VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HRIW: horizontal integrated rim area; Cup/Disc ratio: cocientes excavación/disco.

7.3.2.2. Grupo SAHS grave

Los pacientes con SAHS grave presentaron diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables oftalmológicas estudiadas tras seis meses de tratamiento. Todas las variables que presentaron dichas diferencias significativas aumentaron su valor basal o valor pre-tratamiento. Ninguno de los tratamientos aplicados resultó ser más eficaz que otro.

7.3.2.2.1. Variables maculares

Todas las variables maculares de los pacientes con SAHS grave aumentaron su valor, aunque de forma muy leve, tras seis meses de tratamiento. Únicamente el grosor foveal aumentó de forma estadísticamente significativa. Ningún tratamiento resultó ser más efectivo que otro (Tabla 44).

7.3.2.2.2. Variables del espesor peripapilar de la CFNR

Sin ser estadísticamente significativos, todos los valores de los espesores peripapilares de la CFNR de los pacientes con SAHS grave aumentaron su valor tras seis meses de tratamiento. El valor del espesor medio de la CFNR es el único que aumentó de forma significativa. Por otro lado, ningún tratamiento resultó ser más efectivo que otro (Tabla 45).

7.3.2.2.3. Variables morfométricas del nervio óptico

Los ANOVAS (Tabla 46) no presentaron efectos significativos en ninguna de las variables morfométricas del nervio óptico de los pacientes con SAHS grave tras recibir tratamiento, ni en función del tratamiento recibido.

Tabla 44. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables maculares por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS GRAVE

Variable (n)	Medidas		Efecto del tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)	Efecto del tipo de tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)
	Pre-tratamiento Media (DT)	Post-tratamiento Media (DT)		
Grosor foveal (µm)			F(1,50)=16,780; p<0,001	F(2,50)=16,780; p=0,152
CPAP (22)	215,2 (35,7)	225,5 (38,1)	(0,251)	(0,073)
Quirúrgico (10)	192,8 (15,6)	204,3 (24,6)		
Combinado (23)	204,5 (17,9)	207,6 (20,2)		
Total	206,7 (27,4)	214,4 (30,6)		
Grosor anillo interno macular (µm)			F(1,50)=0,267; p=0,608	F(2,50)=0,267; p=0,978
CPAP (22)	275,2 (18,2)	275,6 (19,2)	(0,005)	(0,001)
Quirúrgico (10)	260,4 (12,5)	261,8 (13,9)		
Combinado (23)	273,8 (12,3)	274,5 (13,3)		
Total	271,9 (15,8)	272,6 (16,7)		
Grosor anillo externo macular (µm)			F(1,50)=1,438; p=0,236	F(2,50)=1,438; p=0,575
CPAP (22)	237,5 (16,3)	237,7 (17,9)	(0,028)	(0,022)
Quirúrgico (10)	230,7 (8,0)	235,2 (11,5)		
Combinado (23)	237,8 (12,2)	238,9 (10,1)		
Total	236,3 (13,6)	237,7 (13,9)		
Volumen macular (mm³)			F(1,50)=0,834; p=0,365	F(2,50)=0,834; p=0,109
CPAP (22)	6,9 (0,5)	6,8 (0,5)	(0,016)	(0,085)
Quirúrgico (10)	6,6 (0,2)	6,8 (0,3)		
Combinado (23)	6,9 (0,3)	6,9 (0,3)		
Total	6,9 (0,4)	6,9 (0,4)		

DT: desviación típica. g.l: grados de libertad. eta² : eta² parcial (tamaño del efecto).

Tabla 45. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables de la CFNR por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS GRAVE

Variable (n)	Medidas		Efecto del tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)	Efecto del tipo de tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)
	Pre-tratamiento Media (DT)	Post-tratamiento Media (DT)		
Espesor medio CFNR (µm)			F(1,52)=4,121; p=0,047	F(2,52)=3,748; p=0,776
CPAP (22)	98,9 (9,1)	100,8 (9,6)	(0,067)	(0,010)
Quirúrgico (10)	97,2 (7,3)	99,6 (5,9)		
Combinado (23)	92,9 (11,8)	93,8 (14,1)		
Total	96,1 (10,3)	97,7 (11,6)		
Espesor CFNR: cuadrante superior (µm)			F(1,52)=1,915; p=0,172	F(2,52)=1,915; p=0,632
CPAP (22)	125,1 (16,1)	126 (13,9)	(0,036)	(0,018)
Quirúrgico (10)	120,6 (20,3)	125,3 (17,7)		
Combinado (23)	120,4 (19,7)	121,4 (20,1)		
Total	122,3 (18,2)	124 (17,2)		
Espesor CFNR: cuadrante nasal (µm)			F(1,52)=1,173; p=0,284	F(2,52)=1,173; p=0,789
CPAP (22)	77,4 (17,3)	80,8 (21,1)	(0,022)	(0,009)
Quirúrgico (10)	73,9 (16,1)	76,9 (16,0)		
Combinado (23)	69,1 (11,3)	69,6 (16,6)		
Total	73,3 (15,0)	75,4 (18,8)		
Espesor CFNR: cuadrante inferior (µm)			F(1,52)=0,001; p=0,979	F(2,52)=0,001; p=0,943
CPAP (22)	120,9 (13,4)	120,1 (29,9)	(0,000)	(0,002)
Quirúrgico (10)	125,9 (13,1)	125,6 (13,4)		
Combinado (23)	116,6 (19,1)	117,6 (21,5)		
Total	120 (16,1)	120,1 (24,0)		
Espesor CFNR: cuadrante temporal (µm)			F(1,52)=0,706; p=0,405	F(2,52)=0,706; p=0,583
CPAP (22)	72,4 (11,6)	71,7 (13,0)	(0,013)	(0,021)
Quirúrgico (10)	68,2 (9,9)	70,7 (11,5)		
Combinado (23)	65,4 (14,9)	67,1 (15,3)		
Total	68,7 (13,0)	69,6 (13,7)		

DT: desviación típica. g.l: grados de libertad. eta² : eta² parcial (tamaño del efecto).

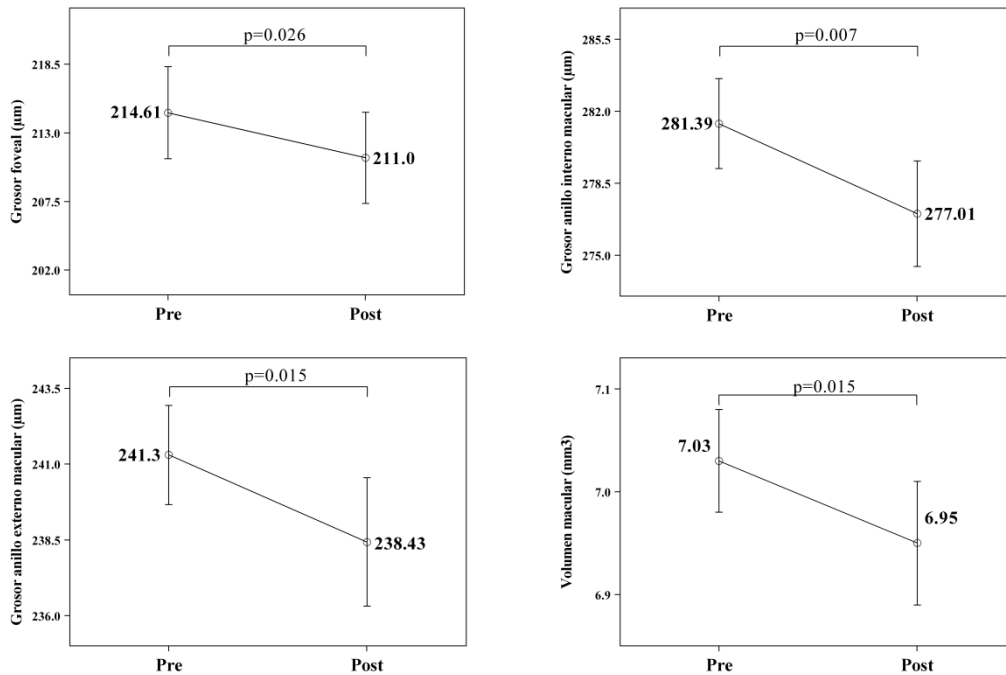
Tabla 46. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos las variables morfométricas del nervio óptico por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS GRAVE

Variable (n)	Medidas		Efecto del tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)	Efecto del tipo de tratamiento F(g.l.); p-valor (eta ²)
	Pre-tratamiento Media (DT)	Post-tratamiento Media (DT)		
VIRA (mm3)			F(1,52)=0,514; p=0,476	F(2,52)=0,514; p=0,713
CPAP (22)	0,7 (0,3)	0,8 (0,4)	(0,010)	(0,013)
Quirúrgico (10)	0,5 (0,3)	0,6 (0,4)		
Combinado (23)	0,5 (0,3)	0,5 (0,3)		
Total	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)		
HIRW (mm2)			F(1,52)=0,551; p=0,461	F(2,52)=0,551; p=0,145
CPAP (22)	1,9 (0,2)	1,8 (0,3)	(0,010)	(0,072)
Quirúrgico (10)	1,7 (0,2)	1,8 (0,3)		
Combinado (23)	1,7 (0,3)	1,8 (0,3)		
Total	1,8 (0,3)	1,8 (0,3)		
Disc area (mm2)			F(1,52)=0,005; p=0,943	F(2,52)=0,005; p=0,708
CPAP (22)	2,6 (0,5)	2,6 (0,5)	(0,000)	(0,013)
Quirúrgico (10)	2,5 (0,6)	2,6 (0,5)		
Combinado (23)	2,7 (0,6)	2,6 (0,6)		
Total	2,6 (0,6)	2,6 (0,5)		
Cup area (mm2)			F(1,52)=1,206; p=0,277	F(2,52)=1,206; p=0,949
CPAP (22)	0,5 (0,4)	0,6 (0,4)	(0,023)	(0,002)
Quirúrgico (10)	1,1 (1,0)	0,9 (0,7)		
Combinado (23)	0,9 (1,5)	0,9 (1,4)		
Total	0,9 (1,1)	0,8 (0,9)		
Rim area (mm2)			F(1,52)=0,798; p=0,376	F(2,52)=0,798; p=0,947
CPAP (22)	1,9 (0,4)	1,9 (0,8)	(0,015)	(0,002)
Quirúrgico (10)	1,9 (0,8)	1,9 (0,4)		
Combinado (23)	2 (1,1)	2 (0,6)		
Total	1,9 (0,8)	1,9 (0,6)		
Cup/disc area ratio			F(1,52)=1,210; p=0,276	F(2,52)=1,210; p=0,788
CPAP (22)	0,2 (0,2)	0,2 (0,3)	(0,023)	(0,009)
Quirúrgico (10)	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)		
Combinado (23)	0,3 (0,2)	0,3 (0,1)		
Total	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)		
Cup/disc horizontal ratio			F(1,52)=1,202; p=0,278	F(2,52)=1,202; p=0,786
CPAP (22)	0,5 (0,2)	0,5 (0,1)	(0,023)	(0,009)
Quirúrgico (10)	0,6 (0,2)	0,6 (0,2)		
Combinado (23)	0,4 (0,3)	0,4 (0,3)		
Total	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)		
Cup/disc vertical ratio			F(1,52)=1,460; p=0,232	F(2,52)=1,460; p=0,692
CPAP (22)	0,4 (0,1)	0,4 (0,2)	(0,027)	(0,014)
Quirúrgico (10)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)		
Combinado (23)	0,4 (0,3)	0,4 (0,3)		
Total	0,4 (0,2)	0,4 (0,2)		

DT: desviación típica. g.l: grados de libertad. eta² : eta² parcial (tamaño del efecto).VIRA: vertical integrated rim area o volumen del ANR (anillo neuroretiniano); HRIW: horizontal integrated rim area; Cup/Disc ratio: cocientes excavación/disco.

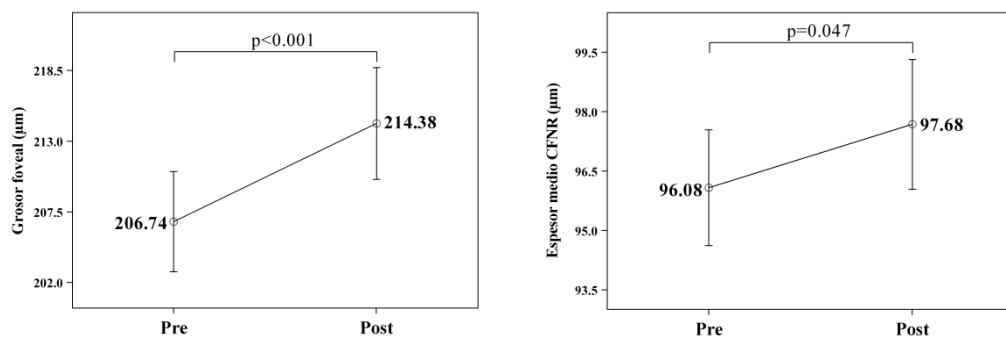
De forma resumida, las variables oftalmológicas que cambiaron de forma estadísticamente significativa tras seis meses de tratamiento en cada grupo de SAHS, fueron las siguientes (Figuras 23 y 24):

Figura 23. Variables oftalmológicas con cambios significativos tras el tratamiento en los pacientes con SAHS leve-moderado



Las barras representan la media ± error típico.

Figura 24. Variables oftalmológicas con cambios significativos tras el tratamiento en los pacientes con SAHS grave



Las barras representan la media ± error típico.

7.3.3. Correlación entre el IAH y la OCT

Una vez observado el efecto del tratamiento sobre el IAH y sobre los parámetros de la retina, procedimos a estudiar las posibles correlaciones entre ambos.

Mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r), se estudió la relación entre la evolución de estas variables, es decir, la relación entre los cambios pre y post-tratamiento de todas las variables oftalmológicas y el cambio pre y post-tratamiento de la variable IAH, en los distintos grupos de SAHS.

Como resultado, no obtuvimos ninguna correlación estadísticamente significativa entre las variables tomográficas y el IAH.

7.3.3.1. Parámetros maculares

Tabla 47. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros maculares y el IAH en el grupo de SAHS leve-moderado

	Grosor foveal (μm)	Grosor anillo interno macular (μm)	Grosor anillo externo macular (μm)	Volumen macular (mm^3)
IAH r	-0,171	-0,255	-0,149	-0,193
p	0,358	0,166	0,422	0,299

Tabla 48. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros maculares y el IAH en el grupo SAHS grave

	Grosor foveal (μm)	Grosor anillo interno macular (μm)	Grosor anillo externo macular (μm)	Volumen macular (mm^3)
IAH r	-0,007	0,192	0,187	0,136
p	0,969	0,301	0,313	0,465

7.3.3.2. Parámetros del espesor peripapilar de la CFNR

Tabla 49. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros de la CFNR y el IAH en el grupo SAHS leve-moderado

	Espesor medio CFNR (µm)	Espesor CFNR: cuadrante superior (µm)	Espesor CFNR: cuadrante nasal (µm)	Espesor CFNR: cuadrante inferior (µm)	Espesor CFNR: cuadrante temporal (µm)
IAH r	-0,010	0,028	-0,021	0,004	0,002
p	0,958	0,880	0,911	0,985	0,990

Tabla 50. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros de la CFNR y el IAH en el grupo SAHS grave

	Espesor medio CFNR (µm)	Espesor CFNR: cuadrante superior (µm)	Espesor CFNR: cuadrante nasal (µm)	Espesor CFNR: cuadrante inferior (µm)	Espesor CFNR: cuadrante temporal (µm)
IAH r	0,126	-0,066	0,173	0,076	0,035
p	0,485	0,716	0,336	0,674	0,849

7.3.3.3. Parámetros morfométricos del nervio óptico

Tabla 51. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros morfométricos del nervio óptico y el IAH en el grupo SAHS leve-moderado

	VIRA (mm3)	HIRW (mm2)	Disc area (mm2)	Cup area (mm2)	Rim area (mm2)	Cup/disc area ratio	Cup/disc horizontal ratio	Cup/disc vertical ratio
IAH r	0,126	0,136	0,068	0,089	0,006	-0,237	-0,343	-0,219
p	0,500	0,465	0,718	0,632	0,974	0,200	0,059	0,237

Tabla 52. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros morfométricos del nervio óptico y el IAH en el grupo SAHS grave

	VIRA (mm3)	HIRW (mm2)	Disc area (mm2)	Cup area (mm2)	Rim area (mm2)	Cup/disc area ratio	Cup/disc horizontal ratio	Cup/disc vertical ratio
IAH r	-0,203	-0,055	0,033	-0,110	0,097	-0,194	-0,040	0,125
p	0,258	0,759	0,857	0,544	0,590	0,279	0,825	0,238

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

8.1. Discusión sobre el material y métodos utilizados

Los pacientes incluidos en nuestro estudio eran pacientes pertenecientes al área II de Zaragoza, diagnosticados “de novo” de un síndrome de apnea-hipopnea del sueño en las consultas de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante el tiempo comprendido entre Septiembre de 2010 y Junio de 2012.

El periodo de reclutamiento se estableció en función del tamaño muestral deseado y del número de sujetos reclutables en el tiempo. Con el muestreo consecutivo, utilizado en nuestro caso para el reclutamiento de pacientes, realizado de manera adecuada, la representatividad de la muestra que se obtiene puede ser semejante a la obtenida con un muestreo probabilístico.

Dado que en nuestras consultas vemos, aproximadamente, 200 pacientes con sospecha de SAHS cada año, necesitábamos reclutar 92 pacientes en seis meses, con un error muestral del 3% (ver apartado 6.8). Para nuestro estudio, incluimos ambos ojos de cada paciente tratándolos como independientes uno del otro. De esta manera, no era necesario estudiar 92 pacientes sino 92 ojos. La decisión de explorar ambos ojos de cada paciente se basó en los llamados “two-eye design analyses” en los que se demuestra que existen asimetrías entre ojos de un mismo sujeto¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

La muestra estaba formada por 96 ojos correspondientes a 52 pacientes, un tamaño muestral considerable teniendo en cuenta los estrictos criterios de exclusión del estudio. Quizá, algunas diferencias entre parámetros que no han resultado estadísticamente significativas, sí lo habrían sido si el tamaño muestral hubiera sido suficiente para detectarlas. En futuros estudios deberá incrementarse el tamaño muestral.

8.2. Discusión sobre los resultados descriptivos

8.2.1. Discusión sobre las características demográficas

Como ya ha sido mencionado, la selección de pacientes fue consecutiva, de manera que características tales como sexo y edad no fueron seleccionadas premeditadamente.

La relación 4:1 de hombre/mujer obtenida en nuestra muestra sólo refleja a la perfección la distribución de sexos que existe en el SAHS dentro de la población general¹.

A pesar de mostrar un rango de edad amplio, desde los 18 hasta los 75 años, la media fue de 50 años con una desviación típica de 12. De nuevo, los resultados de esta variable demográfica fueron los esperados, puesto que la mayor prevalencia de SAHS en la población general es en la edad media de la vida.

8.2.2. Discusión sobre las variables de comorbilidad

Son muchos los estudios que hablan de la elevada prevalencia del SAHS en pacientes con hipertensión arterial y viceversa. Hasta un 40% de los pacientes con HTA refractaria presentan un SAHS. Nuestros resultados (32%) quizás muestran una prevalencia de HTA en el límite inferior de lo que habitualmente se encuentra en la literatura (de un 30-60%, en función del estudio consultado)^{147,148}.

Respecto a la diabetes mellitus, algunos estudios hablan de una prevalencia del 30% en pacientes con SAHS. Estos mismos estudios sostienen que, además, existe una prevalencia de IAH > 20 en el 36% de pacientes diabéticos comparado con un 15% en pacientes no diabéticos^{149,150}. Otros autores^{14,15} informan de una prevalencia mayor de SAHS en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, llegando al 58-86%. Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran una prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 del 7,7%, porcentaje menor que el descrito.

La mayoría de los pacientes con SAHS tienen sobrepeso, llegando a la obesidad hasta en un 60-80% de los casos^{151,152}. Los pacientes de nuestro estudio presentaron un IMC por encima del valor normal en el 86% de los casos, pudiendo hablarse de obesidad en el 42% de los mismos.

Al agruparlos por nivel de gravedad del SAHS, obtuvimos que el IMC medio de ambos grupos era similar: 28,8 en el grupo de SAHS leve-moderado y 29,8 en el grupo de SAHS grave. Por este motivo, a pesar de saber que la obesidad representa un factor de confusión a tener en cuenta en el diseño de los estudios clínicos del SAHS, sólo se analizó el IAH como covariable.

Otro factor de riesgo cardiovascular estudiado en este trabajo es el tabaco. En nuestro estudio, el 25% de los pacientes eran fumadores activos, si bien un 50% afirmaba haber fumado alguna vez. Dado que se considera que un tercio de la población española aún fuma, estos resultados pueden considerarse representativos de la situación actual¹⁵³.

8.2.3. Discusión sobre los datos poligráficos pre-tratamiento

Que tan sólo hayamos obtenido en nuestro estudio un 7,7% de pacientes con SAHS leve no es casualidad. El hecho de que uno de los criterios de inclusión fuera “pacientes diagnosticados de SAHS pendientes de recibir algún tipo de tratamiento intervencionista”, esto es, CPAP o cirugía, hace que muchos de los pacientes con SAHS leve fueran excluidos del estudio puesto que la mayoría son tratados exclusivamente con medidas higiénico-dietéticas. Como cabía esperar, la mayoría de nuestros pacientes presentaban un IAH > 15, siendo el IAH medio de 43,3.

Al agrupar a los pacientes en función del IAH, el grupo de SAHS leve-moderado presentó un IAH medio de 22,7 mientras que el grupo de SAHS grave obtenía un IAH medio de 59,5. Ambos resultados estuvieron dentro de los esperados. Hace años, algunos autores argumentaban que el aumento de la morbimortalidad en estos pacientes era debido a la obesidad, y no al IAH; sin embargo, se ha demostrado que ambos son factores de riesgo cardiovascular independientes y se potencian. Por otra parte, se sabe

que existe una relación lineal entre el peso corporal y el IAH, a pesar de que en nuestro estudio el IMC medio haya sido similar en ambos grupos¹⁵⁴.

Con respecto a los datos oximétricos:

- Las saturaciones, mínima y media, de oxígeno estaban dentro de lo esperado.
- Que el CT-90 mínimo incluyera el valor 0, o que el índice de desaturación fuera de 1 a 95, no es más que una representación de la variabilidad del tiempo durante el cual los pacientes están en hipoxia.
- Los resultados obtenidos de estas variables en función del nivel de gravedad del SAHS fueron congruentes. Los valores medios de las saturaciones de oxígeno mínimas y medias eran mayores en los grupos de SAHS leve-moderado mientras que el CT90% y el índice de desaturación aumentaban en los SAHS graves, como es de esperar.

8.2.4. Discusión sobre los datos oftalmológicos pre-tratamiento

8.2.4.1. En la totalidad de la muestra

Disponemos de valores tomográficos normales de referencia, obtenidos en estudios realizados con OCT en sujetos sanos¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. A partir de estos, se han publicado trabajos en los que comparan parámetros en pacientes con distintas enfermedades, por ejemplo neurológicas, con los valores obtenidos en sujetos sanos. Casas y cols.¹³⁷ publicaron su estudio en el que se comparaban datos oftalmológicos de pacientes con SAHS con los datos de individuos sanos, ambos medidos con OCT. En dicho trabajo, el análisis comparativo del total de casos vs. controles no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en los parámetros maculares, si bien, a nivel de la CFNR, se encontró una disminución estadísticamente significativa en el espesor peripapilar de la CFNR del sector nasal. Los autores concluyeron que, a priori, el SAHS no estaba influyendo en las variables retinianas. Sin embargo, los resultados cambiaron al dividir la muestra por grupos de SAHS, en función de su gravedad, como veremos más adelante.

8.2.4.2. Por variables de comorbilidad

Se ha demostrado que el sexo no influye en los distintos parámetros de la retina por lo que la relación 4:1 de hombre/mujer obtenida en nuestra muestra no puede ser considerada como sesgo en los resultados del estudio¹⁵⁶.

Por otro lado, a pesar de que el paso de los años sí que influye en algunos parámetros oculares, como en el grosor peripapilar de la CFNR^{120,157}, el hecho de que los análisis comparativos fueran intra-sujeto, antes y después del tratamiento, hizo que pudiéramos obviar posibles sesgos con respecto a la edad.

Lo que sí parece afectar a la retina, y podría haber sido un factor de confusión en los resultados obtenidos en nuestro estudio, son determinadas patologías sistémicas. Por esto mismo, creímos necesario comprobar si enfermedades y factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus o un elevado índice de masa corporal, estaban afectando de manera significativa a la retina de los pacientes, antes de comprobar diferencias debidas al SAHS, propiamente dicho.

8.2.4.2.1. HTA

Algunos trabajos hablan de la afectación retiniana en pacientes con hipertensión arterial mal controlada, así como la normalización del espesor de la CFNR tras el tratamiento antihipertensivo¹⁵⁸.

En nuestro estudio, no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros oculares obtenidos de pacientes hipertensos y los parámetros de pacientes normotensos, teniendo en cuenta que uno de los criterios de exclusión era la HTA mal controlada o la retinopatía hipertensiva establecida.

8.2.4.2.2. DM

Asimismo, es sabido que el edema macular es la causa más frecuente de pérdida de visión en pacientes diabéticos¹⁵⁹.

A pesar de que no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las medidas obtenidas por OCT de los pacientes diabéticos y no diabéticos de nuestro estudio, y que hemos dado por normal la distribución de la muestra en este sentido, debemos tener en cuenta la desproporción de diabéticos frente a los no diabéticos de nuestra población (8 ojos de 4 pacientes frente a 88 ojos de 48 pacientes). No obstante, otro de los criterios de exclusión del estudio fue la retinopatía diabética, de forma que sesgos por este motivo quedaban descartados.

8.2.4.2.3. IMC

La obesidad, como tal, quizás no afecte directamente a la retina; sin embargo, su estrecha relación con la dislipemia, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 o el síndrome metabólico, puede conllevar algún tipo de retinopatía por todas las alteraciones metabólicas ocurridas en estos procesos¹⁶⁰.

Tras dividir la muestra en pacientes con IMC dentro de los límites normales ($\geq 18,5$ -25), pacientes con sobrepeso (≥ 25 -30) y pacientes obesos (≥ 30), observamos que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros oftalmológicos de los distintos grupos, por lo que asumimos que esta variable no estaba influyendo en los resultados obtenidos. Además, el IMC medio de ambos grupos de SAHS fue similar.

8.2.4.3. Por nivel de gravedad de SAHS

Muchos de los estudios en los que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables oftalmológicas del total de casos vs. controles, sí que las obtuvieron al separar a los pacientes por nivel de gravedad de SAHS. Casas y cols.¹³⁷, por ejemplo, observaron que, en los pacientes con SAHS moderado, el espesor macular y de la CFNR peripapilar era mayor que el de los controles, mientras que en los SAHS graves era menor.

Se sospecha que estas diferencias de grosor en los distintos estadios del síndrome se deben a que la hipoxia intermitente y persistente en el tiempo que presentan

estos pacientes provoca, en un primer tiempo, un proceso inflamatorio debido al edema y desbalance vascular que, posteriormente, se reduce para dar lugar a una atrofia y pérdida axonal.

Por todo lo anteriormente citado, y una vez demostrada la normalidad entre grupos en función de las variables de comorbilidad, creímos conveniente, desde el principio, separar nuestra muestra por nivel de gravedad de la enfermedad para comprobar si, efectivamente, existía alguna diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros oftalmológicos de ambos grupos.

8.2.4.3.1. En las variables maculares

El volumen y grosor maculares, analizados mediante el protocolo “fast macular thickness” de la OCT Stratus, nos aporta datos de los cuerpos neuronales de todas las capas retinianas, desde la membrana limitante interna hasta la unión entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Por tanto, el análisis macular evalúa la pérdida neuronal y no exclusivamente axonal.

En el presente estudio, el valor basal de todas las variables maculares de los pacientes afectados de SAHS leve-moderado fue mayor que en el grupo de SAHS grave (Tabla 32). Sin embargo, las variables que mostraron una diferencia estadísticamente significativa fueron el grosor de los anillos maculares, interno y externo, y el volumen macular (Figura 15).

Como ya hemos mencionado, son varios los estudios que analizan los cambios a nivel macular en los pacientes con SAHS. Así, Xin y cols.¹⁶¹ realizaron un estudio oftalmológico en pacientes con SAHS, comparándolos con sujetos sanos, encontrando en los primeros un aumento del grosor macular asociado a una disminución en el espesor coroideo. Este aumento del espesor macular se justificaría por el mecanismo de regulación arterial retiniana dependiente de la arteria central de la retina, comentado en la introducción (4.2.2. Vascularización de la retina), según el cual la hipoxia que se produce en el SAHS provocaría un aumento compensatorio del flujo vascular interno, seguido de un edema extra e intracelular, una alteración en la barrera hemato-retiniana y un aumento de la exudación coroidea hacia la retina.

Por el contrario, existen trabajos, como el realizado por Karaca y cols.¹⁶² o Zengin y cols.¹⁶³, que no muestran diferencias estadísticamente significativas en el espesor coroideo y macular entre pacientes con SAHS y sujetos sanos.

8.2.4.3.2. En los espesores peripapilares de la CFNR

El grosor peripapilar de la CFNR, cuantificado mediante el protocolo de análisis “Fast RNFL thickness” del OCT Stratus, refleja la presencia de axones neuronales y permite calcular la pérdida de cilindros de células ganglionares. Dado que el estado de los somas no se ve reflejado en el espesor peripapilar de la CFNR, a diferencia de la mácula, es posible que al medir estos parámetros se subestime el daño retiniano existente puesto que el daño axonal aparece en estados más avanzados de SAHS, identificado como atrofia.

El valor basal de todas las variables de la CFNR fue significativamente mayor en el grupo con SAHS leve-moderado excepto el espesor del cuadrante nasal (Tabla 34, Figura 16). Hay muchos estudios que coinciden en que este sector es el menos reproducible de los cuatro, o incluso, el más afectado por la hipoxia. Shiba y cols.¹⁶⁴ encontraron una correlación negativa estadísticamente significativa entre dicho cuadrante y el IAH, sugiriendo que a mayor gravedad de SAHS, mayor alteración neurodegenerativa de este sector. Quizá esto justifique la similitud entre los valores de este cuadrante en ambos grupos de SAHS, dando a entender que en el SAHS moderado ya podría existir una atrofia anticipada de este sector.

Los estudios consultados sobre las diferencias de los espesores de la CFNR entre individuos sanos y pacientes con SAHS muestran una reducción de los mismos en los casos respecto a los controles. Sagiv y cols.¹³⁸ y Lin y cols.¹³³ observaron, mediante OCT Stratus, una disminución, tanto en el espesor peripapilar medio de la CFNR como en los cuadrantes superior, inferior y temporal del nervio óptico de pacientes con SAHS, comparado con las medidas obtenidas en sujetos sanos.

A la hora de agruparlos por niveles de gravedad de SAHS, Lin y cols.¹³³ obtuvieron esos mismos resultados en pacientes con SAHS moderado-severo comparados con controles y SAHS leves. Así mismo, Huseyinoglu y cols.¹³⁹ observaron

una disminución del espesor medio sólo en SAHS severos, respecto a los moderados, leves y sanos. Por el contrario, Casas y cols.¹³⁷ demostraron una disminución tan sólo en el sector nasal de la CFNR peripapilar, tanto en global (casos vs. controles) como agrupándolos por nivel de gravedad.

No obstante, no todos los estudios obtienen resultados similares. Así, Nowak y cols.¹⁶⁵ o Adam y cols.¹⁶⁶ no encuentran diferencias significativas en los espesores de la CFNR entre SAHS y controles. Sin embargo, en este último, comentan que existe mucha más variabilidad de espesores en el grupo de pacientes y justifican este hallazgo por el edema de la retina en fases iniciales del síndrome; por lo tanto, probablemente, si los resultados de muchos de estos estudios hubieran sido analizados por grupos de SAHS, habrían tenido resultados similares a los nuestros.

Es difícil saber a qué se debe esta discrepancia entre resultados, ya no sólo a la hora de encontrar o no diferencias en los espesores de los pacientes con SAHS, sino también al observar qué cuadrantes están afectados. Una de las posibles explicaciones es el tiempo de evolución del cuadro clínico en los pacientes de cada estudio, independientemente del grado de SAHS que presenten. Es obvio que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad, mayor afectación retiniana; sin embargo, es muy difícil establecer el tiempo evolutivo de cada paciente dada la complejidad del diagnóstico precoz del SAHS.

8.2.4.3.3. En las variables morfométricas del nervio óptico

Las desaturaciones repetidas presentadas por los pacientes con SAHS conllevan la activación del sistema adrenérgico y de mecanismos proinflamatorios, disfunción endotelial, estrés oxidativo, estimulación de fenómenos procoagulantes y disregulación metabólica⁹⁹. Todos estos mecanismos se definen como factores de riesgo cardio y neurovascular que, aplicados al nervio óptico, pueden favorecer la alteración en la perfusión y oxigenación del mismo provocando una neuropatía óptica.

En la neuropatía glaucomatosa, existen cambios estructurales del nervio óptico, cuantificados mediante OCT, que preceden a los cambios funcionales, posteriormente evaluados mediante campimetría. El hecho de que decidiéramos excluir de nuestro

estudio pacientes con presiones intraoculares mayores de 21mmHg fue precisamente para evitar factores de confusión en este aspecto. De esta manera, signos incipientes de neuropatía, como una pérdida axonal de células ganglionares, serían entendidas como signos directos casi exclusivamente debidos al SAHS.

En nuestro estudio, el valor de las variables morfométricas del nervio óptico que describen el ANR fue mayor en el grupo de SAHS leve-moderado, siendo el área total del anillo (HIRW) el único parámetro estadísticamente significativo. Por el contrario, el área de excavación (cup área) fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con SAHS grave. Ambos resultados son compatibles con la teoría descrita en diferentes trabajos en los que se defiende un posible edema del nervio óptico en el SAHS moderado y un adelgazamiento o atrofia en el SAHS grave (Tabla 36 y Figura 17).

Apoyando estos datos, tanto Casas y cols.¹³⁷ como Lin y cols.¹³³ obtuvieron valores del área de disco óptico mayores en el grupo de pacientes con SAHS que en el grupo control.

8.2.5. Discusión sobre las variables de tratamiento

De acuerdo con lo apuntado en el apartado 4.1.7. de la introducción titulado “Tratamiento del SAHS”, la elección terapéutica va a depender del IAH, del IMC, de la exploración de la VAS, y de la preferencia del paciente, entre otras cosas. A pesar de no haber especificado ciertos datos, como el tipo de exploración física encontrada en cada paciente, en líneas generales los resultados obtenidos muestran una relación lineal entre el IAH y el tipo de tratamiento seguido, de acuerdo a lo descrito en las guías.

El 70,2% de todos los pacientes de la muestra llevó CPAP en algún momento de la evolución de su enfermedad, siendo en el 32,7% de los casos el único tratamiento recibido (grupo CPAP). El 67,3% de los pacientes fue sometido a algún tipo de tratamiento quirúrgico, siendo en el 28,8% de los casos un tratamiento definitivo (grupo QUIRÚRGICO). Un 38,5%, fue tratado con CPAP y cirugía (grupo COMBINADO).

La CPAP fue el tratamiento más indicado en los pacientes de nuestra muestra, pues es el tratamiento de elección en el SAHS (Figura 18). No obstante, que casi dos

tercios de la muestra recibieran algún tipo de cirugía habla a favor de la tendencia a intentar tratamientos resolutivos. La mejoría en las técnicas quirúrgicas, la mayor especialización del cirujano ORL, y el diagnóstico cada vez más precoz y a edades más tempranas, hace que la cirugía esté más presente.

Observando el tratamiento recibido en función del nivel de gravedad del SAHS:

Del 55,7% de pacientes con SAHS grave:

- Más de un 80% fueron tratados con CPAP, bien de forma aislada o bien de forma combinada con cirugía.
- Del 62% de pacientes que recibió tratamiento quirúrgico en algún momento, en el 20,7% de los casos se trató de cirugía resolutiva.

Del 36,6% de pacientes con SAHS moderado:

- En torno a un 68% fue tratado con CPAP, bien de forma aislada o bien de forma combinada con cirugía.
- La misma proporción recibió tratamiento quirúrgico en algún momento. De ellos, el 47,4% fue cirugía resolutiva.

Del 7,7% de pacientes con SAHS leve:

- El 100% fue tratado con cirugía, siendo resolutiva en el 50% de los casos.

Se observa que la tasa de éxito quirúrgico es inversamente proporcional al nivel de gravedad de SAHS. El IAH medio basal del grupo de pacientes tratados con cirugía era de 27 mientras que llegaba a 46 y 54 en los tratados con CPAP o con un tratamiento combinado, respectivamente. Muchos autores revelan conclusiones similares⁷¹⁻⁹². Sher y cols.⁷² llevaron a cabo un meta-análisis sobre las distintas opciones quirúrgicas de tratamiento en pacientes con SAHS, llegando a la conclusión de que los resultados satisfactorios son mayores cuanto menor es el IAH.

Asimismo, el tipo de cirugía realizada varía en función del grado de SAHS. La cirugía multinivel suele tener como objetivo la solución definitiva del SAHS, por lo que es lógico que se realice en mayor proporción en pacientes con un SAHS más leve. Por

el contrario, la cirugía mononivel, en concreto la nasal, se realizó en mayor proporción en el grupo de tratamiento COMBINADO, como medida de optimización para la CPAP^{75,167}, siendo en un 25% de los casos, cirugía nasal. De los estudios más recientes sobre el efecto de la cirugía nasal en el tratamiento con CPAP, tenemos el publicado en 2015 por Camacho y cols.⁷⁵ en el que realizan un meta-análisis, encontrando 792 artículos sobre cirugía nasal en combinación con CPAP, pero tan sólo quedaron incluidos en el estudio 18 artículos, debido a la escasez de datos recogidos en el resto. Comparando presiones de CPAP pre y post-cirugía, este estudio concluye diciendo que la cirugía nasal, definitivamente, reduce la presión de CPAP necesaria y aumenta la tolerancia por parte de los pacientes.

8.3. Discusión sobre los resultados comparativos

Ya hemos explicado que el objetivo del presente trabajo es comprobar, mediante el uso de la OCT, si existen cambios en los parámetros retinianos tras aplicar tratamiento a pacientes con SAHS (sea CPAP, cirugía o ambas terapias combinadas) así como valorar si esta técnica diagnóstica oftalmológica puede ser una herramienta fiable para realizar un diagnóstico de la afectación real del individuo y un posterior seguimiento de la evolución de estos pacientes.

Antes de comprobar el efecto del tratamiento sobre los parámetros oftalmológicos, debíamos comprobar el efecto del tratamiento sobre el paciente.

8.3.1. Discusión sobre el efecto del tratamiento en la variable IAH

Puesto que el parámetro más fiable para valorar la gravedad del SAHS de un paciente y hacer un seguimiento evolutivo del mismo es el IAH^{2,5,6}, primero se compararon sus valores pre-tratamiento con los valores post-tratamiento para valorar la eficacia de éste en los distintos grupos de SAHS.

Muchos son los estudios publicados sobre la valoración del efecto del tratamiento sobre el IAH. Tanto la cirugía nasal⁷⁵⁻⁸¹ como la del velo del paladar⁸²⁻⁹⁰ han resultado eficaces en la mejoría de este parámetro. No obstante, ya se ha comentado que en el estudio de Chabolle sobre la cirugía de paladar se observa que la mejoría se produce en el 80% de los pacientes con SAHS leve-moderado, mientras que tan sólo un 25% de los SAHS graves mejoran⁸⁶.

De todas formas, se ha demostrado que la cirugía multinivel es la que presenta mayor tasa de éxito, seguida del avance máxilomandibular, la cual ha llegado a presentar una disminución tan efectiva sobre el IAH como la de la CPAP^{91,92}.

La mejoría obtenida en el IAH post-tratamiento de todos los pacientes de nuestra muestra demostró que el tratamiento aplicado estaba siendo efectivo, a pesar de no obtener diferencias estadísticamente significativas en el grupo de SAHS leve-moderado.

Respecto a la comparación entre la eficacia de los distintos tipos de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas entre la evolución del IAH del grupo CIRUGÍA y del grupo COMBINADO, en ninguno de los dos niveles de gravedad de SAHS (Tablas 39 y 40). Esto puede ser por dos motivos:

- La variabilidad, tanto en las técnicas quirúrgicas utilizadas como en la indicación de las mismas, puesto que, a pesar de que existe un protocolo más o menos estandarizado¹ sobre las indicaciones del tratamiento en función del nivel de gravedad del SAHS, en la práctica clínica observamos como la indicación varía en cada paciente, como ya se ha explicado en la introducción (Apartado 4.1.7. Tratamiento del SAHS).
- La única diferencia entre el tratamiento de los pacientes del grupo CIRUGÍA y del grupo COMBINADO fue la asociación, en este último, de CPAP, tratamiento que, como ya se ha explicado en el apartado 7.3.1, es eficaz sólo mientras el paciente la usa. Por lo tanto, en realidad el efecto que estábamos comprobando en ambos grupos de tratamiento era el efecto de la cirugía sobre el IAH.

A la cirugía, como tratamiento del SAHS, se le atribuye una tasa de éxito del 40-50%, a pesar de que varía en función de las series. Existen múltiples publicaciones sobre el porcentaje de éxito en las distintas modalidades quirúrgicas. En nuestro estudio, no analizamos la tasa de éxito en función de los tipos de técnica, puesto que no era objetivo del presente trabajo, pero resaltar que nuestra tasa de éxito según los criterios de Sher, criterios utilizados en la mayoría de las publicaciones consultadas, fue del 51,4%, similar a la media⁷⁰⁻⁹⁵.

Dado que quedaba demostrada la mejoría del IAH de nuestros pacientes, y por consiguiente de la enfermedad, tras el tratamiento, vimos posible encontrar mejorías en las variables oftalmológicas tras el mismo.

8.3.2. Discusión sobre el efecto del tratamiento en las variables oftalmológicas

Habiendo obtenido diferencias estadísticamente significativas en los parámetros retinianos basales entre grupos de gravedad de SAHS, era lógico realizar el análisis comparativo de estas variables tras el tratamiento agrupándolos de la misma manera, obteniendo resultados interesantes.

La mayoría de las variables oftalmológicas de los pacientes del grupo “SAHS leve-moderado” disminuyeron su valor tras el tratamiento. Por el contrario, la mayoría de las variables oftalmológicas del grupo “SAHS grave” lo aumentaron.

De acuerdo a las múltiples publicaciones¹³³⁻¹⁴² ya comentadas sobre la comparación de los parámetros basales oftalmológicos de estos pacientes con los de controles sanos, sabemos que se está defendiendo una posible teoría de inflamación retiniana en los pacientes con SAHS moderado, que evolucionaría a una atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en los pacientes con SAHS grave. Una muestra oftalmológica de una posible respuesta positiva al tratamiento sería, entonces, la evolución inversa, lo cual se ve reflejado en nuestros resultados.

Teniendo en cuenta que la disminución de los valores de los parámetros oftalmológicos tras el tratamiento de los pacientes con SAHS leve-moderado no fue estadísticamente significativa en todos, sí que la consideramos clínicamente relevante puesto que se podría interpretar como una respuesta favorable al tratamiento; es decir, una mejoría de la teórica inflamación que parece presentar la retina en los pacientes con SAHS moderado. Asimismo, el aumento de los valores de dichas variables tras el tratamiento en los pacientes con SAHS grave se interpretaría como una mejoría del adelgazamiento sufrido, a pesar de que sabemos que un estado de atrofia es difícilmente reversible.

Esto puede justificar los resultados encontrados en las variables maculares. Todas las medidas maculares de los pacientes con SAHS leve-moderado disminuyeron de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, en el grupo de pacientes con SAHS grave, aunque todas aumentaron su valor, tan sólo se incrementó de forma significativa el grosor foveal medio (Tablas 41 y 44).

Por su parte, todas las variables de la CFNR presentaron una disminución en el grupo de SAHS leve-moderado, si bien ninguna fue estadísticamente significativa. En el grupo de SAHS grave, todas aumentaron pero tan sólo el aumento del espesor medio fue estadísticamente significativo (Tablas 42 y 45). La menor significación en la mejoría de los espesores peripapilares de la CFNR se puede justificar por lo ya comentado sobre la distribución de los cuerpos neuronales y axones de las células ganglionares retinianas. La CFNR sólo representa el estado de los axones neuronales, no de los somas, y éstos se afectarían en etapas más evolucionadas de la enfermedad. Por esto, si partimos de una lesión menor, la mejoría va a ser proporcional.

Respecto a las variables morfométricas del nervio óptico, apenas se observaron cambios en las mismas tras el tratamiento. Las variables que definen tamaño, área y volumen del ANR presentaron una sutil disminución en el caso de los pacientes con SAHS leve-moderado, mientras que en el caso de SAHS grave no sufrieron cambio alguno. En ningún caso las diferencias fueron estadísticamente significativas (Tablas 43 y 46).

A la hora de explorar la CFNR, la OCT utiliza un diámetro fijo de exploración de 3,4mm alrededor de la cabeza del nervio óptico, independientemente del tamaño de éste. Sabemos que el grosor de la CFNR disminuye a medida que aumenta la distancia desde la cabeza del nervio óptico¹⁶⁸; por tanto, si usamos un diámetro de exploración invariable, la distancia entre el barrido de la OCT y el margen del nervio óptico estará reducida en presencia de un disco óptico de tamaño grande, lo cual, sobreestima los grosores de la CFNR, y subestima cambios en el área de disco.

Tan sólo hemos encontrado un artículo, en la misma línea que el nuestro, que evalúe cambios en los datos tomográficos de pacientes con SAHS tras ser sometidos a algún tipo de tratamiento. En este estudio, realizado por Zengin y cols.¹⁶⁹, se estudió una muestra de 44 pacientes con SAHS (13 leves, 17 moderados y 14 graves) en tratamiento con CPAP, y otra muestra de 35 controles sanos. A todos se les realizó un seguimiento oftalmológico con OCT cada tres meses hasta completar el año de tratamiento. En la primera exploración (examen basal) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medidas tomográficas de los casos y los

controles. Sin embargo, al cabo de un año, demostraron diferencias en el espesor peripapilar medio de la CFNR, del sector nasal, inferior y superior entre casos y controles, entre el grupo de SAHS leve y moderado, y entre el grupo de SAHS moderado y grave.

Es decir, a pesar de estar un año en tratamiento con CPAP, todos los pacientes presentaron una disminución progresiva del espesor peripapilar medio, así como a nivel de los cuadrantes superior, inferior y nasal de la CFNR, siendo el grupo de pacientes con SAHS grave el que presentó la mayor disminución. En relación a esto, mencionan trabajos como el de Kiekens y cols.¹⁷⁰ en los que se habla del posible aumento de la PIO como consecuencia de la CPAP en pacientes con SAHS. Concluye comentando la tendencia de los pacientes SAHS de su estudio a desarrollar glaucoma y la necesidad de un continuo seguimiento oftalmológico de dichos pacientes con SAHS, sobre todo aquellos tratados con CPAP.

8.3.3. Discusión sobre la efectividad de los distintos tipos de tratamiento

Ningún tratamiento, en cualquiera de los dos grupos de SAHS, resultó ser más eficaz que otro. Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de las variables de los pacientes que fueron tratados exclusivamente con CPAP, tanto en los pacientes con SAHS leve-moderado como en los pacientes con SAHS grave, evolucionaron de forma contraria a la esperada y al resto de tratamientos. Muchas de las variables de los pacientes con SAHS leve-moderado presentaron un aumento de su valor tras el tratamiento con CPAP, mientras que en los SAHS graves, disminuyeron. Lo contrario a lo que se obtuvo con las otras dos modalidades de tratamiento en ambos grupos de SAHS (Tablas 41-46).

A pesar de no haber encontrado trabajos similares al nuestro, en los que se valore la respuesta a distintos tratamientos del SAHS mediante OCT, es obligatorio volver a comentar lo descrito en el apartado anterior sobre los artículos que estudian el posible aumento de la PIO en pacientes con SAHS grave tratados con CPAP. No todos

los resultados obtenidos han mostrado diferencias estadísticamente significativas pero muchos de ellos sugieren el posible efecto adverso del dispositivo sobre la PIO^{170,171}.

Otra posible explicación a esto ha sido ya comentada en varias ocasiones a lo largo del presente estudio. La CPAP no es considerada como tratamiento curativo, a pesar de ser el tratamiento de elección en muchos pacientes. Sólo la cirugía es capaz de disminuir el número de apneas, es decir, el IAH. La CPAP es un tratamiento sintomático. A pesar de que el paciente presente una notable mejoría mientras lleva la CPAP, mejoría clínica en el 80% de los casos a los 15 días de comenzar tratamiento⁶ que luego disminuye con el tiempo por falta de adherencia al mismo, está más que demostrada la discordancia entre la sintomatología clínica y los datos polisomnográficos tras el uso de la misma. De ahí que pacientes con un mismo IAH puedan presentar grados de sintomatología totalmente distintos; o que pacientes con un IAH menor de 15 presenten una excesiva somnolencia diurna por la que esté indicado tratamiento, mientras que pacientes con un IAH mayor de 15 estén asintomáticos. Por este motivo hemos llevado a cabo este estudio. Intentamos buscar una “ventana” al interior del organismo de estos pacientes que nos permita conocer el grado real de afectación, no exclusivamente el número de eventos respiratorios.

8.3.4. Discusión sobre la correlación entre el IAH y la OCT

Analizar la relación entre la evolución del IAH y la evolución de los parámetros oftalmológicos tras el tratamiento es, al fin y al cabo, el planteamiento de este trabajo: comprobar si es útil la OCT para valorar la respuesta del SAHS al tratamiento y así poder hacer un seguimiento.

A pesar de que los resultados obtenidos en los análisis anteriores muestran cambios tomográficos tras el tratamiento, la correlación entre los cambios del IAH y de los parámetros oftalmológicos medidos con OCT ha sido nula (Tablas 47-52).

Haciendo de nuevo alusión al único estudio encontrado en la bibliografía médica similar al presente, Zengin y cols.¹⁶⁹, además de valorar cambios tomográficos tras un año de tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS, estudiaron la correlación entre el

IAH y el espesor peripapilar de la CFNR, observando una correlación negativa, débil, entre ambas variables ($r = -0,333$; $p = 0,027$), así como una correlación negativa entre el grado de hipoxia nocturna y el espesor peripapilar de la CFNR, observando una mayor reducción de este espesor en los pacientes con SAHS grave. Ellos defienden que a mayor gravedad de SAHS, mayor hipoxia y, por lo tanto, mayor afectación del nervio óptico.

En contraposición, existen artículos sobre el SAHS, y otras enfermedades neurológicas capaces de afectar la CFNR, en los que dan mayor importancia a la duración de la entidad patológica, no tanto a la gravedad. Adam y cols.¹⁶⁶, compararon el espesor peripapilar de la CFNR en pacientes con SAHS con los espesores de individuos sanos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Sin embargo, encontraron una variabilidad de espesores mucho mayor en el grupo de pacientes, dando a entender que esta entidad pasa por distintas fases a lo largo de su evolución. De esta manera defienden que la hipoxia mantenida en el tiempo es la causante de los cambios en la retina, no tanto el grado de desaturación en cada apnea.

8.3.5. Discusión sobre la aplicación clínica de la OCT

El objetivo de nuestro estudio ha sido intentar comprobar si la tomografía de coherencia óptica (OCT) puede ser utilizada como instrumento de seguimiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) tras el tratamiento.

Para hacer una valoración objetiva de la evolución de esta enfermedad, por ahora sólo contamos con el índice de apnea-hipopnea (IAH) obtenido en los estudios de sueño, tanto en la polisomnografía como en la poligrafía cardiorrespiratoria. La clínica del paciente puede ser valorada con escalas estandarizadas, como la escala de Epworth para la excesiva somnolencia diurna, pero no deja de ser un parámetro subjetivo del paciente, a pesar de que puede ser motivo más que suficiente para indicar tratamiento intervencionista. En definitiva, consideramos necesario encontrar algún otro parámetro o marcador objetivo que nos indique cual es la situación real del paciente.

Existen trabajos en los que se correlacionan parámetros retinianos con biomarcadores o marcadores de gravedad de otras enfermedades, como son la presión

arterial sistólica y diastólica en pacientes hipertensos¹⁵⁸. En este estudio llegaron a la conclusión de que hay una correlación negativa entre el espesor del sector superior de la CFNR y la tensión arterial sistólica; entre los espesores medio, superior y nasal de la CFNR y la tensión arterial diastólica, encontrando una correlación positiva de ambas presiones con la PIO.

Otro estudio que defiende la necesidad de encontrar biomarcadores que definan el estado biológico de la enfermedad, en este caso aplicado a la esquizofrenia, es el publicado por Ascaso y cols.¹⁷². En este estudio valoraron el espesor macular y peripapilar de la CFNR mediante OCT en pacientes con esquizofrenia comparándolos con sujetos sanos. La muestra de 30 pacientes se dividió en dos grupos en función del estado clínico: 10 pacientes habían presentado un episodio agudo de esquizofrenia recientemente; los 20 restantes, no. Al obtener los datos tomográficos se observó que los pacientes que no habían presentado un cuadro agudo recientemente presentaban unos espesores retinianos menores que aquellos que lo habían tenido, y menores que los espesores de los controles. De acuerdo a esto, defienden un posible proceso inflamatorio en la retina en relación a los episodios agudos de la enfermedad y, por lo tanto, encuentran, en los cambios descritos por la OCT, un posible biomarcador.

A pesar de que el parámetro más objetivo y el que define el nivel de gravedad del SAHS es el IAH^{2,5,6}, a menudo no se correlaciona con la sintomatología del paciente. Por esto mismo, no existe una indicación estricta de cada tratamiento para cada nivel de SAHS. Disponemos de guías y consensos que orientan a como tratar a cada paciente en función del nivel de gravedad del síndrome pero se deben tener en cuenta muchos otros parámetros. El IAH no siempre define la situación real del paciente y la clínica puede llegar a infravalorar la gravedad de la situación. Esto mismo ocurre tras el tratamiento.

A lo largo de este trabajo hemos ido haciendo alusión a distintos artículos publicados sobre el uso de la OCT en el SAHS como instrumento de valoración de la gravedad. Muchos de ellos han sido capaces de demostrar diferencias en parámetros retinianos entre individuos sanos y pacientes con SAHS, o incluso diferencias entre pacientes con distintos grados de SAHS, llegando a la teoría de que pudiera existir una fase de inflamación de la retina en pacientes con SAHS moderado para, posteriormente, pasar a un adelgazamiento o atrofia en los pacientes con SAHS grave.

De ahí, nuestra intención de proponer la OCT como posible herramienta de seguimiento del SAHS tras el tratamiento. Es una técnica diagnóstica que nos puede dar información sobre la situación real del paciente en el mismo momento en el que se realiza, además de dar información sobre la afectación cerebral que sufre el paciente. Su sencillez, reproducibilidad, su bajo coste y disponibilidad hacen que se pueda plantear como método de control evolutivo, sustituyendo a la polisomnografía o poligrafía cardiorrespiratoria, pruebas mucho más complicadas, caras y no disponibles en todos los centros hospitalarios.

A pesar de que los resultados que hemos obtenido no han sido significativos en muchas variables, ha habido cambios con relevancia clínica que apoyan los resultados ya publicados. Al analizar los parámetros oftalmológicos basales en el momento del diagnóstico de los pacientes, antes de recibir tratamiento, hemos obtenido resultados que apoyan la hipótesis de una posible inflamación retiniana cuando el IAH está entre 15 y 30 (SAHS moderado) y una posible atrofia de la misma cuando el IAH aumenta por encima de 30 (SAHS grave).

Además, el presente trabajo ha aportado resultados sobre la valoración del efecto del tratamiento del SAHS (seis meses como mínimo) sobre la retina. La reducción del valor de las variables oftalmológicas en pacientes con SAHS moderado y el aumento del valor de las mismas en pacientes con SAHS grave podrían sugerir una mejoría de la afectación retiniana tras el tratamiento. Sin embargo, la escasa significación estadística hace que no se puedan sacar conclusiones definitivas.

A pesar de que el IAH ha mejorado en todos los pacientes tras el tratamiento, un resultado poco alentador ha sido la mínima correlación obtenida entre esta mejoría y los cambios oftalmológicos en la OCT. De la misma forma que ocurre con las manifestaciones clínicas de estos pacientes, los resultados del estudio de sueño no se han correlacionado con los cambios retinianos. Quizá, determinadas secuelas neurológicas sean irreversibles o demasiado graves como para mejorar significativamente; también el periodo de seguimiento ha sido tan sólo de seis meses. Revertir un daño tisular provocado por años de hipoxia intermitente no debe ser sencillo. Probablemente, conseguir disminuir el número de apneas sea lo más rápido, una vez resuelta la obstrucción de la VAS; sin embargo, el grado de desaturación en las

apneas remanentes no tiene por qué disminuir, manteniéndose un grado de hipoxemia persistente.

De todas formas, todas estas hipótesis no están justificadas con los hallazgos descritos pues carecen de peso estadístico. Por ello, nos vemos obligados a decir que, por ahora, la OCT no es válida para el seguimiento del SAHS tras el tratamiento y que futuros estudios con muestras y periodos de seguimiento mayores son necesarios.

8.4. Limitaciones del estudio

La principal limitación de nuestro estudio es el relativamente pequeño tamaño muestral. Aunque no era fácil reclutar pacientes que cumplieran los estrictos criterios de inclusión y exclusión, una muestra más amplia habría ayudado a obtener diferencias de mayor significación. No obstante, aún teniendo una muestra de 52 pacientes y 96 ojos, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en los parámetros tomográficos con suficiente relevancia.

En cualquier estudio oftalmológico es importante tener en cuenta el número de ojos versus el número de pacientes para la comparación estadística y el rendimiento diagnóstico. Si la correlación entre las variables estudiadas es alta y la variabilidad intra-sujeto es baja, podemos utilizar datos de un solo ojo. En nuestro caso, no asumimos esta correlación interocular ya que tuvimos que excluir ojos aislados de algún paciente. Además, aceptamos que la afectación del sistema nervioso central por parte del SAHS puede no ser simétrica¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ debiendo así valorar ambos ojos por separado, a pesar de saber que este hecho puede dar lugar a un cierto sesgo.

Otra limitación sería el tiempo de seguimiento. Ya hemos comentado que, probablemente, valorar la efectividad del tratamiento tan sólo seis meses después de haberlo aplicado, no es suficiente si tenemos en cuenta que el SAHS suele tener años de evolución dando lugar a importantes secuelas, algunas de ellas irreversibles. La gran variabilidad en la sintomatología del paciente conduce a un diagnóstico de sospecha tardío, y las amplias listas de espera para las pruebas de sueño enlentecen la confirmación diagnóstica.

Finalmente, y en relación a la valoración de la eficacia del tratamiento sobre el IAH, hemos de tener en cuenta que sólo contábamos con estudios de sueño de control de los pacientes quirúrgicos. Ya se ha comentado que los pacientes que fueron tratados exclusivamente con CPAP realizaron una poligrafía cardiorrespiratoria post-tratamiento sólo como titulación para la CPAP, por lo que dicho estudio de sueño no sirve como comprobación de la eficacia del tratamiento; ésta se efectúa con otros medios, como la escala de Epworth.

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

Una vez expuesto el trabajo de investigación clínica, motivo de esta tesis doctoral, podemos afirmar que de nuestro estudio se derivan las siguientes conclusiones:

1. Mediante el uso de tomografía de coherencia óptica (OCT), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los datos oftalmológicos pre-tratamiento de pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) cuando los dividimos por nivel de gravedad, de acuerdo al índice de apnea-hipopnea (IAH).
 - a. Respecto a las variables maculares basales, los pacientes con SAHS leve-moderado presentaron un grosor de los anillos, interno y externo, y un volumen macular significativamente mayores que los pacientes con SAHS grave.
 - b. Respecto a las variables de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), los pacientes con SAHS leve-moderado presentaron un espesor medio y de los cuadrantes superior, inferior y temporal, significativamente mayores que los pacientes con SAHS grave.
 - c. Respecto a las variables morfométricas del nervio óptico, los pacientes con SAHS leve-moderado presentaron un área total del anillo neuroretiniano (HIRW) significativamente mayor que los pacientes con SAHS grave. De forma inversa, el área de excavación (cup area) fue significativamente mayor en los pacientes con SAHS grave.
2. El IAH de los pacientes con SAHS leve-moderado, obtenido mediante una poligrafía cardiorrespiratoria de control tras seis meses de tratamiento, disminuyó, pero no de forma significativa. Por el contrario, el IAH post-tratamiento de los pacientes con SAHS grave sí que presentó una disminución estadísticamente significativa.

3. Tras seis meses de tratamiento:
 - a. los pacientes con SAHS leve-moderado demostraron en la OCT una disminución estadísticamente significativa de los valores del grosor foveal, del grosor de los anillos, interno y externo, y del volumen macular. Sin embargo, no mostraron diferencias significativas ni en las variables de la CFNR ni en los parámetros morfométricos del nervio óptico.
 - b. los pacientes con SAHS grave demostraron en la OCT un aumento estadísticamente significativo de los valores del grosor foveal y del espesor medio de la CFNR. No obstante, no mostraron diferencias en las variables morfométricas del nervio óptico.
4. Ningún tratamiento recibido por los pacientes con SAHS de ambos grupos resultó ser más efectivo que otro sobre el IAH ni sobre los parámetros retinianos medidos por OCT.
5. No se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre el IAH y los parámetros de la retina, medidos con OCT, en ninguno de los dos grupos de SAHS.

DIFUSIÓN CIENTÍFICA

10. DIFUSIÓN CIENTÍFICA

1. Casas P, Ascaso FJ, Vicente E, Tejero-Garcés G, Adiego MI, Cristóbal JA. Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1625-34.
2. Casas P, Ascaso F, Vicente E, Adiego I, Cabezón L, Jiménez B, Cruz N, Ruiz de Gopegui E, Ramiro P, Cristóbal JA. Evaluación mediante tomografía de coherencia óptica de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. VII Encuentro de Neurociencias Estructura y función del Sistema Nervioso, Zaragoza. 2011.
3. Maltrana JA, Casas P, Adiego MI, Ascaso FJ, Cristóbal JA, Aznar E, Vicente E, Ortiz A. Evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina en niños con síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS). 62º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología, Barcelona. 2011.
4. Casas P, Ascaso F, Adiego M, Jiménez B, Cabezón L, Cruz N, Tejero-Garcés G and Cristóbal J. Retinal evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea syndrome. European Association for Vision and Eye Research (EVER), Hersonissos, Creta, Grecia. 2011.
5. Tejero-Garcés G, Casas P, Adiego MI, Ascaso FJ, Cristóbal JA, Aznar E, Vicente E, Ortiz A. Retinal nerve fiber layer evaluation using Optical Coherence Tomography in patients with obstructive sleep apnea síndrome (OSAS). 1st Congress of Confederation of European Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (CEORL-HNS), Barcelona. 2011.
6. Casas P, Ascaso J, Vicente E, Adiego MI, Cabezón L, Ruiz E, Cristóbal JA Retinal nerve fiber layer evaluation using optical coherence tomography in

patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). 10th European Neuro-Ophthalmology Society (EUNOS) Meeting, Barcelona. 2011.

7. Casas P, Ascaso F, Adiego M, Jiménez B, Cabezón L, Cruz N, Tejero-Garcés G, Cristóbal J. Retinal evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Ophthalmologica* 2011(Vol 89); Issue Supplement s248. Page 0.

ANEXOS

11. ANEXOS

Anexo 1. Artículo publicado por los miembros de este trabajo (2013)

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2013) 251:1625–1634
DOI 10.1007/s00417-013-2268-9

MISCELLANEOUS

Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS)

Paula Casas · Francisco J. Ascaso · Eugenio Vicente ·
Gloria Tejero-Garcés · María I. Adiego ·
José A. Cristóbal

Received: 16 October 2012 / Revised: 31 December 2012 / Accepted: 15 January 2013 / Published online: 3 February 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Objective To assess the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, optic nerve head (ONH) morphologic parameters, and macular thickness and volume in patients affected by obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS).

Methods This prospective, observational case-control study consisted of 96 eyes of 50 OSAHS patients (mean age of 50.9 ± 12.4 years, best-corrected visual acuity $\geq 20/20$, refractive error less than 3 spherocylindrical diopters, and intraocular pressure < 21 mmHg) who were enrolled and compared with 64 eyes of 33 age-matched controls. Peripapillary RNFL thickness, ONH parameters, macular thickness and volume were measured by optical coherence tomography (OCT).

Results OSAHS patients showed a significant reduction of the nasal quadrant RNFL thickness (74.7 ± 15.8 μm) compared with those values observed in control patients (81.1 ± 16.6 μm , $p=0.047$, Student's *t*-test). No differences in peripapillary RNFL thickness were observed when dividing the OSAHS group in accordance with disease severity. Vertical integrated rim area (VIRA) (0.67 ± 0.41 mm^3 in OSAHS vs 0.55 ± 0.29 mm^3 in controls; $p=0.043$, Student's *t*-test), horizontal integrated rim width (HIRW) (1.87 ± 0.31 mm^2 in OSAHS vs 1.8 ± 0.25 mm^2 in controls; $p=0.039$, Student's *t*-test) and disc area (2.74 ± 0.62 mm^2 in OSAHS vs 2.48 ± 0.42 mm^2 in controls; $p=0.002$, Student's *t*-test) showed significant differences, all of them being higher in the OSAHS group. Severe OSAHS had significant higher disc area (2.8 ± 0.7 mm^2) than controls (2.5 ± 0.4 mm^2 ; $p=0.016$, ANOVA test). Temporal inner macular thickness was significantly higher in mild–moderate OSAHS patients (270 ± 12 μm) than in severe OSAHS patients (260 ± 19 μm ; $p=0.021$, ANOVA test).

Conclusions OSAHS patients showed decreased peripapillary nasal RNFL thickness, and increased ONH area and volume parameters when they were evaluated by OCT. These findings suggest that neuronal degeneration might be present in the retina of OSAHS patients, as previously observed in some neurodegenerative disorders

Keywords Macular volume · Optical coherence tomography · OCT · Retinal nerve fiber layer thickness · Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome · OSAHS

The authors confirm that they were fully involved in the study and preparation of the manuscript, and that the material within has not been and will not be submitted for publication elsewhere. The authors have full control of all primary data, and they agree to allow Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology to review their data upon request. The authors have no financial interests in any aspect of this study.

P. Casas (✉) · F. J. Ascaso · J. A. Cristóbal
Department of Ophthalmology, Lozano Blesa University
Clinic Hospital, San Juan Bosco 15,
50009 Zaragoza, Spain
e-mail: paulacasaspascal@hotmail.com

E. Vicente · G. Tejero-Garcés · M. I. Adiego
Department of Otolaryngology, Miguel Servet University
Hospital, Isabel La Católica 1-3,
Zaragoza, Spain

F. J. Ascaso
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, San Juan Bosco 13,
Zaragoza, Spain

Introduction

Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS) is part of a broad group of disorders known as “sleep-related

Anexo 2. Consentimiento informado

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO PARA EL PACIENTE

Título del PROYECTO: SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO,
DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS Y CAMPIMÉTRICOS

Yo, (nombre y apellidos del
paciente)

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre y apellidos del
informador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro,
para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

TABLAS Y FIGURAS

12. TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del SAHS.....	43
Tabla 2. Escala de somnolencia de Epworth	57
Tabla 3. Variables demográficas de la muestra	133
Tabla 4. Distribución de frecuencias de variables de comorbilidad.....	133
Tabla 5. IMC por nivel de gravedad de SAHS	134
Tabla 6. Pacientes y ojos por nivel de SAHS.....	134
Tabla 7. Descriptivo del IAH, en total y por grupos de SAHS.	135
Tabla 8. Descriptivo de los principales datos oximétricos de la PCR basal	135
Tabla 9. Descriptivo de los datos oximétricos por nivel de gravedad de SAHS	135
Tabla 10. Descriptivo de los datos maculares basales	136
Tabla 11. Descriptivo de los datos basales del espesor de la CFNR.....	136
Tabla 12. Descriptivo de los datos morfométricos del nervio óptico basales	137
Tabla 13. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables maculares, según presencia o ausencia de HTA	138
Tabla 14. Comparación de los valores basales de las variables maculares, según presencia o ausencia de HTA	138
Tabla 15. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables del espesor peripapilar de la CFNR, según presencia o ausencia de HTA	139
Tabla 16. Comparación de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según presencia o ausencia de HTA	139
Tabla 17. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según presencia o ausencia de HTA	140
Tabla 18. Comparación de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según presencia o ausencia de HTA.....	141
Tabla 19. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables maculares, según presencia o ausencia de DM	142
Tabla 20. Comparación de los valores basales de las variables maculares, según presencia o ausencia de DM.....	142
Tabla 21. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según presencia o ausencia de DM	143
Tabla 22. Comparación de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según presencia o ausencia de DM	143
Tabla 23. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según presencia o ausencia de DM	144
Tabla 24. Comparación de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según presencia o ausencia de DM.....	145
Tabla 25. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables maculares, según el IMC.....	146
Tabla 26. Comparación de los valores basales de las variables maculares, según el IMC.....	147

Tabla 27. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según el IMC.....	148
Tabla 28. Comparación de los valores basales del espesor peripapilar de la CFNR, según el IMC	148
Tabla 29. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según el IMC	149
Tabla 30. Comparación de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según el IMC.....	150
Tabla 31. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables maculares, según el nivel de gravedad de SAHS.....	151
Tabla 32. Comparación de los valores basales de las variables maculares, según el nivel de gravedad de SAHS	152
Tabla 33. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables del espesor peripapilar de la CFNR, según el nivel de gravedad de SAHS.....	153
Tabla 34. Comparación de los valores basales de las variables del espesor peripapilar de la CFNR, según el nivel de gravedad de SAHS.....	153
Tabla 35. Estadísticas descriptivas y prueba de normalidad de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según el nivel de gravedad de SAHS	154
Tabla 36. Comparación de los valores basales de las variables morfométricas del nervio óptico, según el nivel de gravedad de SAHS	155
Tabla 37. Descriptivo del tratamiento empleado	160
Tabla 38. Descriptivo del IAH basal por grupos de tratamiento	160
Tabla 39. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de la variable IAH por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS LEVE-MODERADO	166
Tabla 40. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de la variable IAH por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS GRAVE	167
Tabla 41. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables maculares por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS LEVE-MODERADO	170
Tabla 42. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables de la CFNR por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS LEVE-MODERADO	171
Tabla 43. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables morfométricas del nervio óptico por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS LEVE-MODERADO.....	172
Tabla 44. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables maculares por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS GRAVE	174
Tabla 45. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos de las variables de la CFNR por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS GRAVE	175
Tabla 46. MLG: Medias (DT) y contrastes estadísticos las variables morfométricas del nervio óptico por grupos de tratamiento en los pacientes con SAHS GRAVE	176
Tabla 47. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros maculares y el IAH en el grupo de SAHS leve-moderado.....	178
Tabla 48. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros maculares y el IAH en el grupo SAHS grave	178
Tabla 49. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros de la CFNR y el IAH en el grupo SAHS leve-moderado.....	179

Tabla 50. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros de la CFNR y el IAH en el grupo SAHS grave 179

Tabla 51. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros morfométricos del nervio óptico y el IAH en el grupo SAHS leve-moderado 179

Tabla 52. Correlación lineal de Pearson (r) entre la evolución de los parámetros morfométricos del nervio óptico y el IAH en el grupo SAHS grave 179

FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico del SAHS: estudios de sueño¹ 61

Figura 2. Perfiles faciales, según Angle. 62

Figura 3. Clasificación del tamaño amigdalario, según Friedman 63

Figura 4. Clasificación de la posición lingual, según Friedman 63

Figura 5. Indicaciones de CPAP en pacientes con SAHS¹ 71

Figura 6. Exploración mediante OCT 93

Figura 7. OCT Stratus modelo 3000 (Carl Zeiss Meditec) 94

Figura 8. Corte tomográfico lineal macular 97

Figura 9. Corte tomográfico lineal de la papila del nervio óptico 98

Figura 10. Protocolo de análisis de espesor y volumen macular mediante OCT: "Macular Thickness/Volume Tabular" 99

Figura 11. Protocolo de análisis de espesor de peripapilar de la CFNR (OCT) 100

Figura 12. "Individual Radial Scan Analysis" y "Optic Nerve Head Analysis Results" incluidos dentro de "Optic Nerve Head Analysis Report" en sujeto sano 101

Figura 13. "Individual Radial Scan Analysis", incluido dentro de "Optic Nerve Head Analysis Report", en sujeto sano 102

Figura 14. "Optic Nerve Head Analysis Results" incluido dentro del "Optic Nerve Head Analysis Report" en sujeto sano 103

Figura 15. Comparación de medias de las variables maculares basales con diferencias estadísticamente significativas entre grupos de SAHS 156

Figura 16. Comparación de medias de los espesores peripapilares basales de la CFNR con diferencias estadísticamente significativas entre grupos de SAHS 157

Figura 17. Comparación de medias de las variables morfométricas del nervio óptico basales con diferencias estadísticamente significativas entre grupos de SAHS 157

Figura 18. Distribución de pacientes por grupos de tratamiento (%) 158

Figura 19. Distribución de ojos por grupos de tratamiento (%) 158

Figura 20. Tipo de cirugía realizada por grupos de tratamiento (% de pacientes) 159

Figura 21. Distribución de las opciones terapéuticas empleadas por pacientes, según el grado de SAHS 164

Figura 22. Distribución de las opciones terapéuticas empleadas por ojos, según el grado de SAHS 164

Figura 23. Variables oftalmológicas con cambios significativos tras el tratamiento en los pacientes con SAHS leve-moderado 177

Figura 24. Variables oftalmológicas con cambios significativos tras el tratamiento en los pacientes con SAHS grave 177

BIBLIOGRAFÍA

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J y el Grupo Español de Sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol 2005;41:1-110.
2. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999;22:667-89.
3. 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.
4. American Academy of Sleep Medicine, International classification of sleep disorders, third edition: diagnostic and coding manual, Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263-76.
6. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Barcelona: SEPAR; 2010.
7. Manual SEPAR de procedimientos. Módulo 1. Procedimientos de patología respiratoria del sueño y ventilación mecánica no invasiva. Madrid: SEPAR; 2002.
8. Friedman M. Apnea del sueño y roncopatía. España; Elsevier; 2009.
9. Montserrat JM, Hernández L, Nacher M, Barbé F. Nuevos aspectos patogénicos en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS). Arch Bronconeumol 2004;40:27-34.
10. Wolk R, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. Clin Chest Med 2003;24:195-205.
11. Olson LJ, Olson EJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Chest 2004;126:339-41.

12. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
14. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes, interacting epidemics. *Chest* 2008;133:496-506.
15. Drager L, Fellowa B, Jun J, Polotsky V. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnoea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:843-851.
16. Pamidi S, Aronsohn R, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(5):703-15.
17. Barnes M, Goldsworthy U, Cary A, Jill C. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea – a feasibility study. *J Clin Sleep Med* 2009;5:409-15.
18. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med* 2010;3:335–43.
19. Nan Hee K. Obstructive sleep apnea and abnormal glucose metabolism. *Diabetes Metab J* 2012;36:268-72.
20. Chung Mei Lam J, Choi Wo Mak J, Sau Man Ip M. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012;17:223-36.
21. Gozal D. The brain in sleep-disordered breathing: is it the chicken or is it the egg? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1305-6.
22. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, Yang-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1382-7.
23. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:967-77.
24. Morrell MJ, Mcrobbie DW, Quest RA, Cummin AR, Ghiassi R, Corfield D. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003;4:451-4.

25. Joo EY, Tae WS, Lee MJ, Kang JW, Park HS, Lee JY, Suh M, Hong SB. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2010;33:235-41.
26. Kumar R, Birrer BV, Macey PM, Woo MA, Gupta RK, Yang-Go FL, Harper RM. Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett* 2008;438:330-4.
27. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1419-26.
28. Quan SF, Chan CS, Dement WC, Gevins A, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Green S, Guilleminault C, Hirshkowitz M, Hyde PR, Kay GG, Leary EB, Nichols DA, Schweitzer PK, Simon RD, Walsh JK, Kushida CA. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance-the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2011;34:303-14.
29. Tso M, Hayreh S. Optic disc edema in raised intracranial pressure, IV: axoplasmic transport in experimental papilledema. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1458-62.
30. Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 2002;109:482-5.
31. Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD. Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1626-30.
32. Bucci FA Jr, Krohel GB. Optic nerve swelling secondary to the obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988;105:428-30.
33. Wolin MJ, Brannon WL. Disk edema in an overweight woman. *Surv Ophthalmol* 1995;39:307-14.
34. O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, Abott DF, Pell GS, Chan C, Tarquinio N, Jackson GD, Pierce RJ. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1185-90.
35. Li J, Mcgwin G Jr, Vaphiades MS, Owsley C. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the sleep apnea scale of the sleep disorders questionnaire (SA-SDQ). *Br J Ophthalmol* 2007;91:1524-27.
36. Mojon DS, Hedges TR 3rd, Ehrenberg B, Karam EZ, Goldblum D, Abou-Chebl A, Gugger M, Mathis J. Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:601-5.

37. Palombi K, Renard E, Levy P, Chiquet C, Deschaux Ch, Romanet JP, Pépin JL. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol* 2006;90:879-82.
38. McNab AA. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1997;13:98-114.
39. Woog JJ. Obstructive sleep apnea and the floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990;110:314-5.
40. Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, Chiou AG, Frueh BE, Hess CW, Gugger M, Bassetti C, Boehnke M, Mathis J. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:1182-5.
41. Karger RA, White WA, Park WC, Rosales AG, McLaren JW, Olson EJ, Woog JJ. Prevalence of floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ophthalmology* 2006;113:1669-74.
42. Muniesa M, Sánchez-De-la-Torre M, Huerva V, Lumbierres M, Barbé F. Floppy eyelid syndrome as an indicator of the presence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea. *J Glaucoma* 2014;23:81-5.
43. Quesada P, Perelló E, Lorente J. Roncopatía crónica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Madrid: Garsi;1998.
44. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737-47.
45. Centers for medicare&medicaid services. Decision memo for continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for obstructive sleep apnea (OSA) (Cag-00093r2). March 13, 2008.
46. Terán J. Acreditaciones en Neumología. Unidades de sueño. *Arch Bronconeumol* 2009;45:263-5.
47. Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG, Friedman M. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:1343-50.
48. Pillar G, Bar A, Betito M, Schnall RP, Dvir I, Sheffy J, Lavie P. An automatic ambulatory device for detection of AASM defined arousals from sleep: the WP 100. *Sleep Med* 2003;4:207-12.

49. Naya MJ, Vicente E, Llorente E, Marín C, Damborenea J. Valor predictivo de la maniobra de Müller en el SAOS. *Acta Otorrinolaring Esp* 2000;51:40-5.
50. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16:504-9.
51. De vito A, Carrasco M, Vanni A, Bosi M, Braghiroli A, Campanini A, De Vries N, Hamans E, Hohenhorst W, Kotecha BT, Maurer J, Montevecchi F, Piccin O, Sorrenti G, Vanderveken OM, Vicini C. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath* 2014;18:453-65.
52. Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, Eastwood PR. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology* 2009;111:63-71.
53. Terryn S, De Medts J, Delsupehe K. Comparative effectiveness of the different treatment modalities for snoring. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153:468-75.
54. Peppard P, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
55. Newman A, Foster G, Givelber A, Nieto J, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-13.
56. Houser SM, Mamikoglu B, Aquino BF, Moinuddin R, Corey JP. Acoustic rhinometry findings in patients with mild sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:475-80.
57. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* 2004;59:50-5.
58. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea. A new syndrome. *Science* 1973;181:856-8.
59. 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;1:862-5.
60. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, Balk EM. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea. A systematic review with meta-analyses. *Syst Rev* 2012;1:20.
61. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*. 2005:514-20.

62. Prashad PS, Marcus CL, Maggs J, Stettler N, Cornaglia MA, Costa P, Puzino K, Xanthopoulos M, Bradford R, Barg FK. Investigating reasons for CPAP adherence in adolescents: a qualitative approach. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1303-13.
63. Law M, Naughton M, Ho S, Roebuck T, Dabscheck E. Depression may reduce adherence during cpap titration trial. *J Clin Sleep Med* 2014;10:163-9.
64. Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increasing adherence to obstructive sleep apnea treatment with a group social cognitive therapy treatment intervention: a randomized trial. *Sleep* 2013;36:1647-54.
65. Powell ED, Gay PC, Ojile JM, Litinski M, Malhotra A. A pilot study assessing adherence to auto-bilevel following a poor initial encounter with cpap. *J Clin Sleep Med* 2012;8:43-7.
66. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida C, Cistulli P. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med* 2014;10:215-27.
67. Serra-Torres S, Bellot-Arcís C, Montiel-Company JM, Marco-Algarra J, Almerich-Silla JM. Effectiveness of mandibular advancement appliances in treating obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review. *Laryngoscope* 2015 Jul 30. doi: 10.1002/lary.25505.[Epub ahead of print] PubMed PMID:26228493.
68. Zhao Y, Shi H, Lu X, Chen J, Nie P, Tang Y. Oral appliance effectively reverses Müller's maneuver-induced upper airway collapsability in obstructive sleep apnea and hypopnea síndrome. *Sleep Breath* 2015;19:213-20.
69. Sasao Y, Nohara K, Okuno K, Nakamura Y, Sakai T. Videoendoscopic diagnosis for predicting the response to oral appliance therapy in severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014;18:809-15.
70. Friedman M, Shnowske K, Hamilton C, Samuelson CG, Hirsch M, Pott TR, Yalamanchali S. Mandibular advancement for obstructive sleep apnea: relating outcomes to anatomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:46-51.
71. Baptista PM. Cirugía como tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2007;30:supl1(versión impresa issn 1137-6627).
72. Sher EA, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996;19:156-77.
73. Fernández-Julián E, Muñoz N, Achiques MT, García-Pérez MA, Orts M, Marco J. Randomized study comparing two tongue base surgeries for moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* June 2009;140:917-23.

74. Perelló E, Galletti F. Antecedentes históricos. en: Quesada P, Perelló E, Lorente J, Editores. Roncopatía crónica. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Ponencia oficial XVII congreso nacional de la SEORL. Madrid:grupo Masson. Editorial Garsi;1998.p.15-24.
75. Camacho M, Riaz M, Capasso R, Ruoff CM, Guilleminault C, Kushida CA, Certal V. The effect of nasal surgery on continuous positive airway pressure device use and therapeutic treatment pressures: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2015;38:279-86.
76. Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, Landsberg R, Vaidyanathan K, Caldarelli D. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:71-4.
77. Verse T, Maurer JT, Pirsig W. Effect of nasal surgery on sleep-related breathing disorders. *Laryngoscope* 2002;112:64-8.
78. Kim ST, Choi JH, Jeon HG, Cha HE, Kim DY, Chung YS. Polysomnographic effects of nasal surgery for snoring and obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol* 2004;124:297-300.
79. Li H, Lin Y, Chen NH, Lee LA, Fang TJ, Wang PC. Improvement in quality of life after nasal surgery alone for patients with obstructive sleep apnea and nasal obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:429-33.
80. Lorente J, Jurado MJ, Romero O, Quesada P, Quesada JL, Sagalés T. Efectos de la septoplastia funcional en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Med Clin* 2005;125:290-2.
81. Lugo R. Cirugía para la optimización del uso de la CPAP: un nuevo concepto. En: Plaza G, Baptista PM, O'Connor C. Trastornos respiratorios del sueño: actualización en diagnóstico y tratamiento quirúrgico. Barcelona:Indica;2015.p.341-59.
82. Cahali MB. Lateral pharyngoplasty: a new treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2003;113:1961-8.
83. Pang KP, Woodson BT. Expansion sphincter pharyngoplasty, a new technique for the treatment of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:110-4.
84. Vicini C, Montecchi F, Pang K, Bahgat A, Dallon I, Frassinetti S, Campanini A. Combined transoral robotic tongue base surgery and palate surgery in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: expansion sphincter pharyngoplasty versus uvulopalatopharyngoplasty. *Head Neck* 2014;36:77-83.
85. Li HY, Lee LA. Relocation pharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2009;119:2472-7.

86. Chabolle F, Fleury B, Hagege E, Meyer B, Chouard CH. New analysis of the results of uvulo-palato-pharyngoplasty in sleep apnea syndromes. Apropos of 65 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990;107:167-73.
87. Cahali MB, Formigoni G, Gebrim E, Miziara I. Lateral pharyngoplasty versus uvulopalatopharyngoplasty: a clinical, polysomnographic and computed tomography measurement comparison. *Sleep* 2004;27:942-50.
88. Soares CF, Cavichio L, Cahali MB. Lateral pharyngoplasty reduces nocturnal blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2014;124:311-6.
89. Murphey AW, Kandl JA, Nguyen SA, Weber AC, Gillespie MB. The effect of glossectomy for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153:334-42.
90. De Rowe A, Woodson T. A minimally invasive technique for tongue base stabilization in obstructive sleep apnea. *Aper Techn Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;11:41-6.
91. Vicente E, Marín JM, Carrizo S, Naya MJ. Tongue-base suspension in conjunction with uvulopalatopharyngoplasty for treatment of severe obstructive sleep apnea: long-term follow-up results. *Laryngoscope* 2006;116:1223-7.
92. Riley R, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea síndrome: a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:742-7.
93. Holty JE, Guilleminault C. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2010;14:287-97.
94. Yang H, Meng XG, Zhu YZ, Li H, Deng AC, Shun LY. Clinical study of effects of submaxillary transcutaneous electrical stimulation of genioglossus on obstructive sleep apnea syndrome. *LinChuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2000;14:250-2.
95. Randerath WJ, Galetke W, Domanski U, Weitkunat R, Ruhle KH. Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:254-9.
96. Malhotra A. Hypoglossal-nerve stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:170-1.
97. Certal VF, et al. Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015;125:1254-64.

98. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-age adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
99. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
100. Harris A, Bingaman D, Ciulla TA, Martin B. Flujo sanguíneo coroideo y retiniano en la salud y en la enfermedad. En: Ryan SJ. *Retina* 4ª Ed. Madrid: Marbán;2009.p.79-93.
101. Ramirez AL, Salazar JJ, Triviño A. Las células astrogiales como constituyentes de las barreras limitantes de la cabeza del nervio óptico humano. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998;73:11-16.
102. Ramirez JM, Triviño A, Salazar JJ. Conceptos actuales sobre la organización anatómica del nervio óptico. En: Piñero A, Quevedo JA, Flores CM. (eds.). *Neuritis óptica*. Madrid: Tecnomedia;1997.p.9-28.
103. Ramirez JM, Triviño A, Salazar JJ. Organización microscópica de la cabeza del nervio óptico. En: Honrubia FM, García-Sánchez J, Pastor JC. (eds). *Diagnóstico precoz del glaucoma*. Zaragoza:Edelvives;1997.p.145-179.
104. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 jul;29:1151-8. Fe de erratas en: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1893. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;32:474-5.
105. Moshfegui AA, Mavrofides EC, Puliafito CA. Tomografía de coherencia óptica y valoración del espesor de la retina para diagnóstico y tratamiento. En: Ryan SJ. *Retina* 4ª ed. Madrid:Marbán;2009.p.1373-94.
106. Baumal CR. Clinical applications of optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:182-8.
107. OCT stratus. Instrumento modelo 3000 y stratus review software version 4.0. manual de usuario. Carl Zeiss Meditec 2008.
108. Losada B, Ruiz D, Almendral A, Muñoz FJ. Tomografía de coherencia óptica. Recuerdo histórico y bases teóricas de funcionamiento e interpretación. En: Muñoz FJ, Rebolleda G, Díaz M. LXXXVII Ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología.2011;p:27-32.
109. Rizzo III JF. Embryology, anatomy and physiology of the afferent visual pathway. En: Miller NR, Newman NJ. Walsh & Hoyt's *Clinical Neuro-ophthalmology* 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;p:3-82.

110. Jarrín E, Jaumandreu L, Leal M, Márquez C, Muñoz FJ, Rebolleda G, Ruiz D. Correlación anatomía-OCT de retina, papila y capa de fibras nerviosas. Artefactos. En: Muñoz FJ, Rebolleda G, Díaz M. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología;2011;p:39-46.
111. Savini G, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Ross-Cisneros FN, Barboni P. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:489-92.
112. Onmez FE, Satana B, Altan C, Basarir B, Demirok A. A comparison of optic nerve head topographic measurements by stratus OCT in patients with macrodiscs and normal-sized healthy discs. *J Glaucoma* 2014;23:152-6.
113. Olmedo M, Cadarso-Suárez C, Gómez-Ulla F, Val C, Fernández I. Reproducibility of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:486-92.
114. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107:2278-82.
115. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:190-5.
116. Hoffmann EM, Bowd C, Medeiros FA, Boden C, Grus FH, Bourne RR, et al. Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography. *Ophthalmology* 2005;112:2149-56.
117. Pinilla I, Garcia-Martin E, Idoipe M, Sancho E, Fuertes I. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements in healthy subjects using Fourier and Time Domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2012;2012:107053.
118. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: effects of age, optic disc area, refractive error and gender. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2002;19:197-207.
119. Jones AL, Sheen NJ, North RV, Morgan JE . The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. *Br J Ophthalmol* 2001;85:673-7.
120. Kanamori A, Escano MF, Eno A, Nakamura M, Maeda H, Seya R, Ishibashi K, Negi A. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2003;217:273-8.
121. Öner V, Tas M, Türkcü FM, Alaskus MF, Iscan Y, Yazici AT. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness of myopic and hyperopic patients: a

controlled study by stratus optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2013;38:102-7.

122. Rauscher FM, Sekhon N, Feuer WJ, Budenz DL. Myopia affects retinal nerve fiber layer measurements as determined by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2009;18:501-5.

123. Budenz DL, Anderson D, Varma R, Schuman JS, Cantor L, Savell J. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046-52.

124. Neubauer AS, Krieglstein TR, Chryssafis C, Thiel M, Kampik A. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size. *Ophthalm Physiol Opt* 2006;26:13-18.

125. Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1330-7.

126. Browning DJ, Fraser CM. Intraobserver variability in optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;138:477-9.

127. Walsh JT, Montplaisir J. Familial glaucoma with sleep apnoea: a new syndrome?. *Thorax* 1982; 37:845-9.

128. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Gugger M, Basetti M, Mathis J. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2002;216:180-4.

129. Bilgin G. Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *BMC Ophthalmol* 2014;14:27.

130. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, Erdogan N, Demirci S, Oner A, Arda H, Gumus K. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:129-34

131. Tonini M, Khayi H, Pepin JL, Renard E, Baguet JP, Lévy P, Romanet JP, Geiser MH, Chiquet C. Choroidal blood-flow responses to hyperoxia and hypercapnia in men with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33:811-18.

132. Kato M, Roberts-Thompson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102:2607-10.

133. Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Pulver TM, Chin CH. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:585-93.
134. Jiménez B, Ascaso FJ, Cristóbal JA, López Del Val J. Development of a prediction formula of Parkinson Disease severity by optical coherence tomography. *Mov Disord* 2014;29:68-74.
135. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2285-9.
136. Ascaso FJ, Cabezón L, Quintanilla MA, Guitierrez L, López-Antón R, Cristóbal JA, Lobo A. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: a short report. *Eur J Psychiatry* 2010;24:227-35.
137. Casas P, Ascaso FJ, Vicente E, Tejero-Garcés G, Adiego MI, Cristóbal JA. Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1625-1634.
138. Sagiv O, Fishelson-Arev T, Buckman G, MATHALONE N, Wolfson J, Segev E, Peled R, Lavi I, Geyer O. Retinal nerve fiber layer thickness measurements by optical coherence tomography in patients with sleep apnea syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42:132-8.
139. Huseyinoglu N, Ekinici M, Ozben S, Buyukuysal C, Kale MY, Sanivar HS. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2014;18:95-102.
140. Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH, Ayoglu F. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye* 2005;19:575-9.
141. Geyer O, Cohen N, Segev E, RATH EZ, Melamud L, Peled R, Lavie P. The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1093-1096.
142. Kadyan A, Asghar J, Downson L, Sandramouli S. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye* 2010;24:843-50.

143. Vicente EA. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Procedimiento. *ORL Aragon* 1998;2:38-40.
144. Hwang YH, Song M, Kim YY, Yeom DJ, Lee JH. Interocular symmetry of retinal nerve fibre layer thickness in healthy eyes: a spectral-domain optical coherence tomographic study. *Clin Exp Optom* 2014;97:550-4.
145. Rosner B. Statistical methods in ophthalmology: an adjustment for the intraclass correlation between eyes. *Biometrics* 1982;38:105-14.
146. Ederer F. Shall we count numbers of eyes or numbers of subjects? *Arch Ophthalmol* 1973;89:1-2.
147. Guilleminault C, Suzuki M. Sleep-related hemodynamics and hypertension with partial or complete upper airway obstruction during sleep. *Sleep* 1992;15:20-4.
148. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169-76.
149. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, Boman G. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001;249:153-61.
150. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, racinex JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-60.
151. Almeida F, Monteiro SA, Duarte BB, Parsekian AC. Epidemiologic profile of patients with snoring and obstructive sleep apnea in a university hospital. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014;18:142-5.
152. Trzepizur W, Gagnadoux F. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome. *Rev Mal Respir* 2014;31:568-77.
153. Porebska I. Smoking among patients with obstructive sleep apnea syndrome: preliminary report. *Pol Merkur Lekarski* 2014;37:265-8.
154. Vicente E, Marin JM, Vicente P, Guallar M, Forner M. Consecuencias médicas del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS). En: Plaza G, Baptista PM, O'Connor C. *Trastornos respiratorios del sueño: actualización en diagnóstico y tratamiento quirúrgico*. Barcelona:Indica;2015.p.103-22.

155. Molnar A, Holmström G, Larsson E. Macular thickness assessed with spectral domain OCT in a population-based study of children: normative data, repeatability and reproducibility and comparison with time domain OCT. *Acta Ophthalmol* 2015;93:470-5.
156. Alasil T, Wang K, Keane PA, Lee H, Baniyadi N, De Boer JF, Chen TC. Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2013;22:532-41.
157. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 2007;114:921-6.
158. Gangwani RA. The correlation of retinal nerve fiber layer thickness with blood pressure in a chinese hypertensive population. *Medicine* 2015;94:e947.
159. Razo DM, Lima-Gómez V, García-Rubio YZ. Features associated with retinal thickness extension in diabetic macular oedema. *Cir Cir* 2015;83:183-7.
160. Fernandes R, Bento CF, Matafome P, Sena CM, Seica RM, Pereira P. Atorvastatin-mediated protection of the retina in a model of diabetes with hyperlipidemia. *Can J Physiol Pharmacol* 2014;92:1037-43.
161. Xin C, Wang J, Zhang W, Wang L, Peng X. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS). *Eye* 2014;28:415-21.
162. Karaca EE, Ekici F, Yalcin N, Ciftci T, Özdek S. Macular choroidal thickness measurements in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2015;19:335-41.
163. Zengin MÖ, Öz T, Baysak A, Cinar E, Küçükerdönmez C. Changes in choroidal thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:298-304.
164. Shiba T, Takahashi M, Sato Y, Onoda Y, Hori Y, Sugiyama T, Bujo H, Maeno T. Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1202-8.
165. Nowak MS, Jurowski P, Gos R, Prost ME, Smigielski J. Pulsatile ocular blood flow in subjects with sleep apnoea syndrome. *Arch Med Sci* 2011;7:332-6.

166. Adam M, Okka M, Yosunkaya S, Bozkurt B, Kerimoglu H, Turan M. The evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Ophthalmol* 2013;2013:292158.

167. Tan KB, Tosh ST, Guilleminault C, Holty JE. A cost-effectiveness analysis of surgery for middle-aged men with severe obstructive sleep apnea intolerant of CPAP. *J Clin SleepMed* 2015;11:525-35.

168. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disk, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;29:1151-8.

169. Zengin MO, Tuncer I, Karahan E. Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: one year follow-up results. *Int J Ophthalmol* 2014;7:704-8.

170. Kiekens S, De Groot V, Coeckelbergh T, Tassignon MJ, Van de Heyning P, De Backer W, Verbraecken J. Continuous positive airway pressure therapy is associated with an increase in intraocular pressure in obstructive sleep apnea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:934-40.

171. Cohen Y, Ben-Mair E, Rosenzweig E, Shechter-Amir D, Solomon AS. The effect of nocturnal CPAP therapy on the intraocular pressure of patients with sleep apnea syndrome. *Graefes arch clin Exp Ophthalmol* 2015 sep 16 (ahead of print).

172. Ascaso FJ, Rodríguez-Jiménez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, Modrego PJ, Quintanilla MA, Bagney A, Guitierrez L, Cruz N, Cristóbal JA, Lobo A. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: influence of recent illness episodes. *Psychiatry Res* 2015;229:230-6.