

TESIS DOCTORAL

**FACTORES ESTRUCTURALES PREDICTORES DE
EFICACIA DE LOS DISPOSITIVOS DE AVANCE
MANDIBULAR EN LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL
SUEÑO. LA IMPORTANCIA DEL TORUS MANDIBULAR**

PhD THESIS

STRUCTURAL PREDICTORS OF EFFICACY OF MANDIBULAR
ADVANCEMENT DEVICES IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA.
THE IMPORTANCE OF MANDIBULAR TORUS

AUTORA

TERESA DÍAZ DE TERÁN LÓPEZ

DIRECTORA

MÓNICA GONZÁLEZ MARTÍNEZ

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Escuela de **Doctorado** de la Universidad de Cantabria

Santander 2023

A mis hijas, Cristina y Beatriz, por darme la felicidad. A Jaime, por ser mi bastón durante todo el camino.

A mi madre, por su entrega a la familia.

A mi padre, por ser el mejor ejemplo de vida. Por sus valores y sus principios de integridad, honestidad y perseverancia. Por mostrarme que con esfuerzo todo llega. Por enseñarme a cuidar cada rama que brota del árbol de la vida para que sea un tronco. Esta tesis comenzó hace muchos años, cuando una niña escuchaba a su padre pensando que quería ser como él.

A mis abuelos, en especial a mi abuelo Toño, por mostrarme la gama de grises entre el blanco y el negro.

A María, mi “hermana”, por estar siempre.

A Carmen, por enseñarme que se puede con todo.

A mis pacientes, por cada lección de vida aprendida.

A Marta, a Carlos, a Juanjo y a todos mis compañeros de Neumología, mi segunda familia, por hacerme sentir que el hospital es mi casa.

A todos mis profesores y compañeros que me han guiado a lo largo de los años. Por enseñarme que ser médico es mucho más que una profesión, es una manera de vivir y de entender la vida que nunca nos abandonará.

A Moni, por la “transferencia genética” que me hace a diario llena de humanidad y sabiduría. Gracias Maestra.

“Sólo el que sabe es libre, y más libre el que más sabe... Sólo la cultura da libertad... No proclaméis la libertad de volar, sino dad alas; no la de pensar, sino dad pensamiento”.

Miguel de Unamuno

Agradecimientos

A mi directora de tesis la Dra. Mónica González, por su inestimable ayuda y guía en este trabajo.

A mi tutor el Dr. Pedro Muñoz, por su insustituible apoyo y paciencia.

Mi más sincero agradecimiento a todos los que han contribuido de manera directa o indirecta en esta tesis.

ÍNDICE DE FIGURAS.....	3
ÍNDICE DE TABLAS.....	6
ABREVIATURAS.....	8
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. Marco y Justificación de la tesis.....	13
1.2. Introducción a la Apnea Obstructiva del Sueño.....	14
1.2.1. Concepto y Definiciones.....	14
1.2.2. Prevalencia.....	17
1.2.3. Factores de riesgo.....	18
1.2.4. Fisiopatología	21
1.2.4.1. Factores anatómicos.....	22
1.2.4.2. Factores funcionales.....	24
1.2.4.2.1. Reflejos de la VAS y respuesta muscular.....	24
1.2.4.2.2. Grado de sensibilidad para despertarse frente a eventos.....	25
1.2.4.2.3. Nivel de respuesta ventilatoria (loop gain).....	26
1.3. Manifestaciones clínicas de la AOS.....	28
1.4. Morbimortalidad de la AOS.....	32
1.4.1. Alteraciones metabólicas.....	33
1.4.2. Riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares.....	36
1.4.3. Enfermedades neurodegenerativas y vasculares cerebrales.....	42
1.4.4. Cáncer.....	43
1.4.5. Enfermedades pulmonares.....	43
1.4.6. Depresión.....	45
1.4.7. Accidentes de tráfico.....	45
1.5. Exploración de la VAS.....	45
1.5.1. Exploración física de la VAS.....	45
1.5.2. Cefalometría.....	53
1.5.3. Torus mandibular.....	56
1.6. Diagnóstico de la AOS.....	60
1.6.1. Polisomnografía “Gold Standard”	61
1.6.2. Poligrafía.....	65
1.6.4. Métodos simplificados de diagnóstico.....	67
1.6.3. Definición de los eventos.....	68
1.7. Tratamiento de la AOS.....	72
1.7.1 Medidas generales.....	73
1.7.2. Presión positiva continua en la vía aérea.....	77
1.7.3. Otras terapias de presión positiva.....	86

1.7.4. Cirugía de la VAS.....	89
1.8. Dispositivos de Avance Mandibular.....	93
1.8.1. Introducción.....	93
1.8.2. Tipos de DIO.....	93
1.8.3. Mecanismos de acción.....	97
1.8.4. Tipos de DAM	98
1.8.5. Indicaciones de los DAM.....	104
1.8.6. Inicio y seguimiento de DAM. Efectos secundarios.....	105
1.8.7. Eficacia de los dispositivos: DAM vs placebo. DAM vs CPAP.....	106
1.8.8. Predictores de eficacia de los DAM.....	109
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
2.1. Hipótesis.....	113
2.2. Objetivos.....	113
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1. Diseño, ámbito y sujetos a estudio.....	115
3.2. Tamaño muestral.....	116
3.3. Desarrollo.....	116
3.3.1. Derivación de pacientes.....	116
3.3.2. Métodos.....	116
3.3.2.1. Recogida de variables.....	117
3.3.2.2. Estudios de sueño.....	125
3.3.3. Definición de eficacia.....	128
3.4. Análisis estadístico.....	129
3.5. Revisión y Aprobación del Estudio.....	130
4. RESULTADOS	
4.1. Flujo de pacientes.....	131
4.2. Análisis descriptivo de la población a estudio.....	131
4.3. Eficacia de tratamiento con DAM.....	135
4.4. Factores predictores de eficacia de los DAM.....	139
4.5. Relación entre torus mandibular y las variables cefalométricas.....	146
4.6. Relación entre torus mandibular y el índice de masa corporal.....	149
5. DISCUSIÓN	150
6. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	157
7. CONCLUSIONES	158
8. BIBLIOGRAFÍA	159
9. ANEXOS	172
10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	175

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Prevalencia de la AOS. Mapa global de la prevalencia estimada de AOS	18
Figura 2.	Factores implicados en la fisiopatología de la AOS	22
Figura 3.	Zona crítica de la faringe. Modelo de Starling	23
Figura 4.	Fisiopatología de la AOS	25
Figura 5.	Mecanismo de loop gain. Exceso de respuesta a variaciones de la PaCO ₂	26
Figura 6.	Ciclo de la AOS y consecuencias	32
Figura 7.	Consecuencias anatómicas de la obesidad y predisposición a la AOS	32
Figura 8.	Relaciones entre obesidad, AOS y riesgo metabólico	33
Figura 9.	Vía fisiopatológica por la que la AOS induce dislipemia	34
Figura 10.	Mecanismos de alteración de la sensibilidad a la insulina por la AOS	35
Figura 11.	Mecanismos iniciales e intermedios AOS- enfermedad cardiovascular	36
Figura 12.	Relación AOS y arritmias	40
Figura 13.	Relación AOS y CI	41
Figura 14.	Diagrama de Venn: Prevalencia EPOC/AOS y Síndrome Overlap	44
Figura 15.	Perfiles faciales	47
Figura 16.	Clasificación de oclusión dental de Angle	48
Figura 17.	Clasificación de Mallampati	49
Figura 18.	Estadios de Friedman	49
Figura 19.	Referencias cefalométricas clásicas	54
Figura 20.	Torus mandibular.	59
Figura 21.	Polisomnografía con los diferentes canales en laboratorio de sueño	61
Figura 22.	Registro de PSG	62
Figura 23.	Sistema internacional 10-20 para la colocación de electrodos	63

Figura 24.	Algoritmo propuesto para el diagnóstico de pacientes con sospecha de AOS a nivel especializado (DIC)	64
Figura 25.	Principales eventos respiratorios en AOS	69
Figura 26.	Terapias en la AOS adaptadas a los fenotipos fisiopatológicos	72
Figura 27.	Algoritmo terapéutico para la apnea obstructiva del sueño	82
Figura 28.	Ejemplo de variaciones de presión en dispositivo autoCPAP 8-16 cm H2O	87
Figura 29.	Factores que contribuyen al desarrollo de hipoventilación alveolar y apnea central	88
Figura 30.	Dispositivo Adjustable Soft Palate Lifter®	94
Figura 31.	Dispositivo Equalizer Airway Device®	95
Figura 32.	Dispositivo Tongue Retaining Device®	96
Figura 33.	Mecanismo de acción de los DAM	98
Figura 34.	Galga de George®	99
Figura 35.	Silensor® y Silensor® SL	100
Figura 36.	TAP (Toronto adjustable positioner)	102
Figura 37.	Dispositivos Narval™ de Resmed	103
Figura 38.	SomnoDent de SomnoMed	103
Figura 39.	Dispositivo ProSomnus	104
Figura 40.	Vista cefalométrica sagital	123
Figura 41.	Ejemplo de torus mandibular	124
Figura 42.	Algoritmo de actuación a nivel especialista ante sospecha de AOS	127
Figura 43.	Protocolo de actuación de nuestra UTS y V	128
Figura 44.	Diagrama de flujo del estudio	131
Figura 45.	Diagrama de cajas. Presencia de torus e IAH pre-terapia	134
Figura 46.	Diagrama de cajas. Presencia de torus e IAH post-terapia	135

Figura 47.	Diagrama de cajas de IAH pre-DAM por grupos de eficacia	138
Figura 48.	Diagrama de cajas de IAH post-DAM por grupos de eficacia	139
Figura 49.	Curva ROC. Modelo 1.0 (7 variables) y Modelo 1.1	144
Figura 50.	Radiografía lateral del cuello de uno de nuestros pacientes que muestra la distancia entre la vértebra hioides y la vértebra C3	148
Figura 51.	Diagrama de cajas: grupos de IMC y presencia/ausencia de torus.	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Diagnóstico de la AOS según AAMS 2014	15
Tabla 2.	Clasificación gravedad de AOS	16
Tabla 3.	Principales fenotipos fisiopatológicos en la AOS	27
Tabla 4.	Sintomatología de la AOS	29
Tabla 5.	Escalas para medir la somnolencia diurna excesiva	30
Tabla 6.	Versión española NOSE. NOSE-e	46
Tabla 7.	Clasificación VOTE	51
Tabla 8.	Principales estudios de prevalencia del torus mandibular	57
Tabla 9.	Tipos de estudios de sueño para la AOS	61
Tabla 10.	Parámetros de un informe de oximetría	67
Tabla 11.	Definición de eventos respiratorios en la AOS	68
Tabla 12.	Definición de episodios respiratorios centrales	70
Tabla 13.	Entidades médicas en relación con la ACS.	71
Tabla 14.	Ecuaciones utilizadas en el cálculo de presión de titulación	80
Tabla 15.	Efectos adversos del uso de presión positiva y su tratamiento	83
Tabla 16.	Efectos de los DAM	106
Tabla 17.	Variables cefalométricas.	121
Tabla 18.	Definiciones de eficacia.	129
Tabla 19.	(a) Características de los 103 pacientes. (b) Características de los pacientes en función de la presencia o no de torus	132
Tabla 20.	Grupos de edad y eficacia	134
Tabla 21.	Eficacia de los DAM	136
Tabla 22.	Cambios en las variables respiratorias según presencia torus	137

Tabla 23.	Presencia de torus por grupos de eficacia	137
Tabla 24.	Variación del IAH por grupos de eficacia	138
Tabla 25.	Análisis univariante de la OR de la eficacia de la intervención con DAM	140
Tabla 26.	Análisis multivariante de la OR de efectividad de los DAM. Modelo 1.0 Intro	142
Tabla 27.	Análisis multivariante de la OR de efectividad de los DAM. Modelo 1.1. Método de selección de variables: condicional hacia atrás	143
Tabla 28.	Capacidad predictiva de los dos modelos propuestos.	145
Tabla 29.	Comparación de los valores cefalométricos según la presencia de torus mandibular	147
Tabla 30.	Presencia de torus por grupos de IMC	149

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- A: Punto más posterior de la concavidad anterior del hueso maxilar
- AASM: Academia Americana de la Medicina de Sueño
- ACS: Apnea Central del Sueño
- ALMEDIA: Longitud del tercio medio facial
- ANB: ángulo que va desde el punto subespinal al nasion al punto supramental
- AOS: Apnea Obstructiva del Sueño
- ASV: Servoventilador Adaptativo
- AT: Arousal Threshold
- ATM: Articulación Temporomandibular
- AVM: Avance Mandibular
- B: Punto más posterior de la concavidad anterior de la sínfisis mandibular.
- BPAP: Presión Positiva Vía Aérea Bi-nivel
- C3H: Línea que une el punto H con la 3^o vértebra cervical
- C4: 4^o vértebra cervical
- CI: Cardiopatía Isquémica
- Co: Punto más anterior y superior del cóndilo mandibular.
- CPAP: Presión Positiva Continua sobre la vía aérea
- CRF: Capacidad Residual Funcional
- CV: Enfermedad cardiovascular
- CV4IP: Punto más inferior de la vértebra C4.
- DAM: Dispositivo de Avance Mandibular
- DE: Desviación estándar
- DIC: Documento Internacional de Consenso sobre Apnea Obstructiva del Sueño
- DIO: Dispositivos intraorales
- DISE: Drug Induced Sleep Endoscopy- Endoscopia mediante Sedación Inducida
- EA: Enfermedad de Alzheimer

- EAP: Espacio aéreo posterior.
- Eb: Base de la epiglotis.
- ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado
- ECG: Electrocardiograma
- EE: Escala de Epworth
- EEG: Electroencefalograma
- EMG: Electromiograma
- ENA: Espina Nasal Anterior.
- ENH: Estimulación del nervio hipogloso
- ENP: Espina nasal posterior.
- EOG: Electroculograma
- EPAP: Presión espiratoria positiva en la vía aérea.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ERAM: Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares
- ERSD: Eventos respiratorios supino-dependientes
- ESD: Excesiva Somnolencia Diurna
- ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa
- FA: Fibrilación Auricular
- FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular
- Gn: Gnation
- Gn: Punto más anterior e inferior de la mandíbula a nivel del plano sagital medio de la sínfisis.
- Gn-CV4 IP: Distancia del Gnation a la punta más inferior del C4.
- Go: Punto más posteroinferior de la mandíbula.
- H: Punto más anterior del cuerpo del hueso hioides.
- Hfaceant: Altura Facial Anterior
- Hfacepost: Altura Facial Posterior
- HRGn: Hioides a C3-Retrognación. Línea que une el punto H con el punto (Retrognación)

RGn. Anatómicamente, corresponde al suelo de la boca

- HTA: Hipertensión Arterial
- HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- IAH: Índice de Apnea- Hipopnea
- IAS: Espacio aéreo inferior.
- IC: Insuficiencia Cardíaca
- ICDS: International Clasification SLeep Disorders
- ID3: Índice de Desaturación de Oxígeno $\geq 3\%$
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IPAP: Presión inspiratoria positiva en la vía aérea
- LG: Loop gain
- MAS: Espacio medio de la vía aérea.
- Me: punto más inferior de la sínfisis mandibular.
- MP-H: Distancia que va desde el plano mandibular hasta el hiodes
- MPH: Perpendicular al plano mandibular (PMD) que pasa por el punto H. Distancia del hueso hioides al maxilar inferior.
- MPSN: Ángulo formado por el plano mandibular y la línea S-N
- MPT: Grosor máximo del paladar blando
- N: nasium o nasion.
- NREM: fase de sueño No REM
- OCC: Plano oclusal al plano S-N. Ángulo formado por el plano oclusal con el plano silla-nación. Relación maxilomandibular vertical.
- P: Paladar blando.
- PaCO₂: Presión parcial de CO₂ arterial
- PALM: Presión crítica, umbral de arousal, loop gain, respuesta muscular.
- PAP: Positive Airway Pressure – Presión Positiva Vía Aérea
- Pc: Presión Crítica de cierre de la VAS

- Pluz: Presión Interna, en la luz de la faringe.
- PM: Plano mandibular.
- Pmus: Presión muscular
- PN: Presión nasal
- PNSP: Longitud del paladar blando.
- Po: Punto más superior del conducto auditivo externo.
- PR: Poligrafía Respiratoria
- PS: Presión soporte
- PSG: Polisomnografía
- PSN-P: Distancia de espina nasal posterior y la región más caudal del paladar.
- PT: Intersección del borde inferior del agujero redondo mayor, con la pared posterior de la fisura ptérigo-maxilar.
- Pti: Presión tisular, es la presión externa que soporta la faringe.
- Ptm: Presión transmural
- PVC: Policloruro de vinilo
- RCS: Respiración de Cheyne Stockes
- REM: Rapid Eye Movement. Sueño. Fase de sueño REM
- RGn: Punto más posterior de la sínfisis mandibular a nivel del plano sagital medio.
- RM: Resonancia Magnética Nuclear
- S: Centro geométrico de la silla turca.
- SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- SES: Sociedad Española de Sueño
- SNA: Ángulo entre base del cráneo y maxilar superior
- SNB: Ángulo entre base del cráneo mandíbula
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SPAS: Espacio aéreo superior.
- SpO2: Saturación de Oxígeno

- TA: Tensión Arterial
- TC: Tomografía Computarizada
- TGH: Dorso de la lengua. Altura máxima del dorso de la lengua.
- TGL: Longitud de lengua
- TLMS: Test de latencias múltiples
- TM: Torus Mandibular
- TP: Torus palatino
- TRD: Tonge Retaning Device. Dispositivos de retención lingual
- TRS: Trastornos respiratorios del sueño
- TSD: Tongue Stabilizing device. Dispositivos de estabilización lingual
- TT: Punta de la lengua.
- TTM: Trastornos Temporomandibulares
- UPPP: Uvulopalatofaringopalstia
- UTSyV: Unidad de Trastornos de Sueño y de Ventilación
- VAL: Longitud orofaríngea.
- VAS: Vía Aérea Superior
- VC: volumen corriente
- VI. Ventrículo Izquierdo
- VPN: valor predictivo negativo
- VPP: valor predictivo positivo
- XI: centro geográfico de la rama mandibular.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción y Justificación de la tesis

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad multifactorial y con afectación sistémica. En el último cambio de nomenclatura publicado en el Documento internacional de consenso (DIC) de 2021 (1) se recupera la palabra “obstructiva”, ya que se pretende resaltar la importancia de obstrucción en la fisiopatología de la enfermedad. La AOS es la entidad respiratoria más prevalente (2), siendo una patología crónica y con importantes consecuencias a todos los niveles (afectación de prácticamente todos los órganos de la anatomía), produciendo una gran repercusión social y económica.

Tradicionalmente el tratamiento de la AOS ha consistido en la aplicación de una presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP) (3). Hoy en día, bajo el enfoque de la medicina personalizada y en busca de alternativas no invasivas a la CPAP, se han desarrollado otras terapias, siendo los dispositivos de avance mandibular (DAM) los más empleados.

Los DAM son dispositivos intraorales, fáciles de posicionar y de mantener durante el sueño. Su función consiste en estabilizar la mandíbula en una posición adelantada, aumentando así el área de la VAS. Su uso queda avalado por estudios de calidad, recogidos en la guía clínica de la Sociedad Europea de Respiratorio publicada en el 2021(4) y que da continuidad a la publicada en el 2011(5) y en el DIC de 2021 (1). Se recomienda la utilización de los DAM hechos a medida, en dos situaciones:

1. AOS de cualquier gravedad con imposibilidad para CPAP
2. AOS leve o moderada sin indicación de CPAP con sintomatología menor o ronquido molesto

Si comparamos la CPAP (prueba “Gold Standard”) con los DAM, debemos tener en cuenta que la efectividad global de un tratamiento depende de la eficacia y de la adherencia al mismo. La CPAP es superior en eficacia (sobre todo en cuanto a mejoría del IAH, fragmentación del sueño y SpO₂),

sin embargo, los DAM presentan una mayor aceptación, siendo el balance final entre ambos tratamientos bastante parecido.

El principal problema con el que nos encontramos a la hora de comparar estos tratamientos, es que nuestro Sistema Nacional de Salud no financia los DAM. Esto supone una clara situación de inferioridad de los DAM con respecto a la CPAP. Esto no siempre fue así en nuestra comunidad autónoma. En Cantabria, desde 2010 hasta el 2017, el Servicio Cántabro de Salud financió los DAM en los pacientes que cumplían al menos una de las dos indicaciones anteriormente mencionadas. Este hecho dio lugar a una igualdad de condiciones entre ambas terapias, favoreciendo la creación de una línea de investigación sobre los DAM. Se elaboró un protocolo multidisciplinar asistencial y nuestra Unidad de Sueño disponía del mayor número de pacientes tratados con estos dispositivos en nuestro país -dentro del ámbito de la sanidad pública-. Aprovechando esta oportunidad, iniciamos una línea de investigación centrada en la búsqueda de factores predictivos de eficacia de los DAM. Sus primeros frutos se materializaron en la tesis doctoral de la Dra. González (6), que ahondaba fundamentalmente en los factores clínicos predictores de buena respuesta de estos dispositivos. La presente tesis profundiza sobre los factores estructurales predictores de éxito, entendiendo como tales las variables cefalométricas y la presencia de torus mandibular.

La ausencia actual de factores predictores estructurales de eficacia de los DAM, así como la falta de financiación pública de los dispositivos, hace necesaria la búsqueda imperativa de variables de eficacia anatómicas fáciles de obtener en la práctica clínica diaria, que nos permitan seleccionar a los pacientes que van a beneficiarse del tratamiento con estos dispositivos.

1.2. Apnea Obstructiva del Sueño

1.2.1. Concepto y Definiciones

La definición, el diagnóstico y la propia nomenclatura de la AOS se ha modificado en varias ocasiones. En el Documento Internacional de Consenso sobre Apnea Obstructiva del Sueño (DIC) publicado en 2021 (1), se propone el cambio de nomenclatura, pasando de ser el Síndrome de Apneas hipopneas del Sueño (SAHS) a ser la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS), recuperando el

término “Obstruktiva” dado que define la naturaleza de la enfermedad y que la distingue claramente de la Apnea Central del Sueño (ACS).

El diagnóstico de esta enfermedad lo vamos a realizar atendiendo a dos criterios:

1. La presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH) \geq 15/h, predominantemente obstructivas.
2. IAH \geq 5/h acompañado de uno o más de los siguientes factores: excesiva somnolencia durante el día, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas.

La Academia Americana de la Medicina del Sueño (AASM) (7), considera diagnóstico de enfermedad una combinación de índice más una combinación de síntomas o bien únicamente un índice (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico de la AOS según AAMS 2014 (7).

Si el paciente cumple los criterios A+B o el criterio C puede considerarse AOS

A	<p>Debe de presentar <u>al menos una característica</u> de las siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipersomnolia diurna, sueño no reparador, insomnio y/o fatiga. 2. Despertares con asfixia. 3. Conviviente de cama refiere ronquido y/o pausas respiratorias y/o apneas. 4. El paciente presenta diagnóstico de Hipertensión arterial, disfunción cognitiva (pérdida de memoria, entre otros), enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, arritmias, insuficiencia cardíaca), diabetes mellitus.
B	<p>Prueba complementaria (Polisomnografía, poligrafía):</p> <p>Mayor o igual a 5 eventos respiratorios/hora, predominantemente obstructivo (apnea, hipopneas, esfuerzos respiratorios asociados a microdespertar-ERAM).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Según los criterios del manual de puntuación de eventos respiratorios según AASM. (apnea, hipopnea, ERAM)

C	Polisomnografía o poligrafía: Mayor de 15 eventos respiratorios/hora, predominantemente obstructivos.
---	--

ERAM: esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares. Polisomnografía (eventos respiratorios/hora de sueño: IAH mide ERAM como evento respiratorio). Poligrafía (eventos respiratorios/hora de registro: IAH mide los ERAM como hipopneas).

Para la categorización de la gravedad de la AOS, hoy en día la clasificación más utilizada es la propuesta por la AAMS (7) que tiene en cuenta el valor del IAH de tal manera que definimos:

- AOS leve IAH ≥ 5 y < 15 ,
- AOS moderado IAH ≥ 15 y < 30
- AOS grave IAH ≥ 30

La medición únicamente del IAH para categorizar la enfermedad es limitada. A igualdad de IAH sabemos que intervienen otros muchos factores que condicionan una peor evolución. Así, se recomienda en el DIC (1) tener en cuenta además del IAH, otras variables clínicas y de comorbilidad, tales como el tiempo con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90% (CT 90) -reflejo de hipoxemia-, la excesiva somnolencia diurna (ESD) evaluada por el test de Epworth, el grado de obesidad medido por el índice de masa corporal (IMC), la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o una enfermedad cardiovascular ya establecida (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de gravedad por IAH, comorbilidad y clínica propuesta por DIC (1).

Gravedad	IAH	CT 90%	EPWORTH (ES)	IMC	CV
Leve	5-14	0	<10	<25	No FRCV
Moderado	15-29	1-14	10-14	25-29	≥ 1 FRCV*
Grave	30-49	15-29	15-19	30-39	1 CV**
Muy Grave	≥ 50	≥ 30	≥ 20 y/o somnolencia conduciendo	≥ 40	≥ 1 CV**

*Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): HTA, DM2, DLP.

** Enfermedad cardiovascular (CV): arritmias, Insuficiencia cardiaca, ...

Fuente: Adaptado de Documento internacional de consenso AOS (2021)(1)

1.2.2. Prevalencia

Numerosos estudios han tratado de establecer la prevalencia de la AOS, sin embargo, existe una gran variabilidad y arbitrariedad en la población incluida. El estudio clásico de la cohorte de Wisconsin (8) estimó que la prevalencia de la AOS de moderada a grave (IAH ≥ 15) era del 10% entre los hombres de 30-49 años; del 17% entre los hombres de 50-70 años; del 3% entre las mujeres de 30-49 años; y del 9% entre las mujeres de 50-70 años en Estados Unidos. La prevalencia aumentaba casi al doble con la edad en ambos géneros (9). En España, disponemos de nuestro propio estudio de prevalencia ("Cohorte de Vitoria"), realizado en 2001 (10), que evidenció una prevalencia de AOS (considerando un IAH >15) del 14,2 % en hombres y del 7% en mujeres de entre 30 y 70 años. De igual manera la prevalencia de la AOS se incrementaba con la edad en ambos sexos con una odds ratio (OR) de 2,2 por cada 10 años.

Probablemente estemos viendo la punta del iceberg ya que los estudios más recientes (2), apuntan a que, a nivel mundial, alrededor de 1000 millones de personas pueden potencialmente padecer apneas durante el sueño, pero con importantes diferencias en la prevalencia según el área geográfica, llegando a alcanzar en algunos países un 50%.

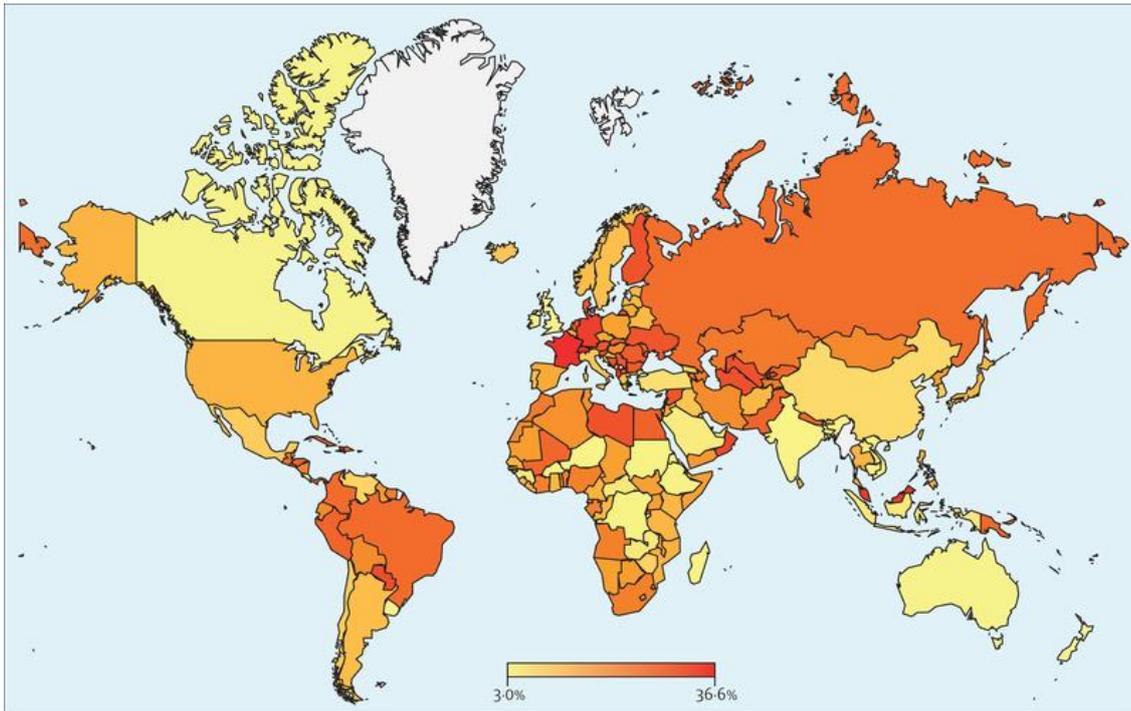


Figura 1. Prevalencia de la AOS. Mapa global de la prevalencia estimada de AOS (IAH 15 o más eventos por hora) para cada país (2).

1.2.3 Factores de riesgo

Existen numerosos factores que influyen en la patogenia de la enfermedad

- **Obesidad**

La obesidad es el factor de riesgo más importante para la AOS. El depósito de grasa cervical y abdominal produce un aumento de la presión tisular de la VAS, una disminución del volumen pulmonar y una tracción caudal de la tráquea con el consiguiente colapso de la VAS. El perímetro cervical se correlaciona mejor con el IAH que el propio índice de masa corporal (IMC). Además, determinadas hormonas relacionadas con la obesidad como la leptina puede conducir a una inestabilidad del centro respiratorio. Se estima que el 70% de los pacientes con AOS son obesos y la prevalencia puede alcanzar el 90% entre los que presentan obesidad mórbida. Se ha calculado que una reducción del peso entorno al 5% del IMC, reduce el IAH en torno al 14% y una reducción del 10% disminuye el IAH en un 26% aproximadamente (11).

- **Edad**

El envejecimiento altera la laxitud de los tejidos, genera problemas para la conciliación del sueño, con disminución del descanso nocturno y un aumento del número de despertares y de su duración. Redline y colaboradores (12), en un estudio con 390 pacientes de todas las edades, hallaron que la prevalencia para un IAH > 5 aumentaba hasta cuatro veces al comparar sujetos menores de 25 años con mayores de 60. Durán y cols, también encontraron una fuerte asociación entre el IAH y la edad, ajustando por sexo e índice de masa corporal (10), sugiriendo que otros factores además de la obesidad, pueden jugar un papel en la prevalencia de la AOS. Estos datos evidencian que la AOS es muy prevalente en la población anciana y que la relación hombre: mujer se reduce con la edad quedando próxima a 1:1 en esta población

- **Género**

Existe una clara brecha de género entre hombres y mujeres debido, entre otras circunstancias, a la presencia de sesgos. En primer lugar, existiría un sesgo de población, las mujeres consultan menos que los varones y además tienen una forma de manifestación de la enfermedad diferente (más astenia que ESD, más cefalea, ansiedad, depresión, insomnio). Así mismo, existe un sesgo inconsciente por parte de los profesionales de la medicina, que les lleva, en su práctica asistencial, a tener un menor nivel de sospecha clínica hacia las mujeres o infravalorar síntomas si no corresponden a los considerados “típicos” del hombre (13).

Bien es cierto que existen claras diferencias anatómicas entre hombres y mujeres como una diferente distribución de la grasa, siendo en el hombre de predominio central, alrededor de cuello y abdomen (con mayor perímetro de cuello y cintura, índice cintura-cadera alto). También existen también factores hormonales. Se ha visto que las mujeres postmenopáusicas tienen hasta 4 veces más riesgo sobre las premenopáusicas (14) .

En general las mujeres presentan una AOS menos grave que los hombres, con mayor frecuencia obstrucción parcial y limitación al flujo sin desaturación, así como más eventos en fase REM. Los hombres tienen VAS más colapsable con mayor susceptibilidad a la influencia de ciertos factores químicos, con una mayor respuesta hipóxica e hipercapnia y presentan una clínica más florida

respecto a las mujeres por lo que son derivados a las unidades del sueño antes y con mayor frecuencia (15).

- **Anatomía craneofacial**

Las alteraciones craneofaciales son de especial relevancia en los pacientes no obesos. Tanto la morfología ósea como las características de la distribución de los tejidos blandos en la vía aérea predisponen al colapso de esta durante el sueño. Numerosos factores entre los que se incluyen: retrognatia, hipertrofia de paladar blando y amigdalas, macroglosia, posición inferior del hueso hioides, retroposición mandibular, discordancia máxilomandibular o estrechamiento del espacio aéreo posterior, pueden reducir las dimensiones del espacio aéreo superior provocando eventos respiratorios durante el sueño. Estas variaciones de la morfología craneofacial podrían explicar algunas de las variaciones en el riesgo de padecer AOS encontradas en las diferentes etnias. De hecho, diferencias cefalométricas entre personas caucásicas, afroamericanas y asiáticas se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, el IAH en la población caucásica se asocia con braquicefalia mientras que en la afroamericana se asocia a alteraciones de las medidas en paladar blando y lengua y, en la asiática, la predisposición de padecer la enfermedad está más en relación con una base craneal más corta y con ángulo más agudo (16).

- **Genética**

La AOS parece ser una enfermedad con base genética y por tanto muchos factores pueden ser heredados. Sabemos que el riesgo de padecer la enfermedad cuando se tiene a un pariente afecto de primer grado es de 2 a 4 veces mayor (17). La respuesta ventilatoria a la hipoxia y/o hipercapnia puede tener su base genética al igual que la regulación del ciclo sueño/vigilia, factor no anatómico que contribuye a la fisiopatología de la AOS.

- **Otros**

El estilo de vida, concretamente el hábito tabáquico y el hábito enólico, también juega su papel en la aparición de la AOS.

Los fumadores presentan mayor riesgo de roncopatía y de desarrollar AOS debido a un aumento de resistencia en la VAS (secundario a la acción irritativa de los componentes del humo del tabaco), a una disminución de la respuesta a los microdespertares y a una alteración de la arquitectura normal del sueño. Los fumadores presentan el doble de riesgo de desarrollar AOS sin diferencias de género. Existe una relación dosis dependiente cuando se fuman más de 40 cigarrillos diarios. A pesar de que no existen normativas específicas sobre el diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en pacientes con AOS, se deben aplicar las estrategias de terapia combinada individual (apoyo psicológico y medidas farmacológicas) o terapia grupal, bajo supervisión especializada. Un 35 % de los pacientes con AOS presentan hábito tabáquico frente al 18 % en pacientes sin AOS(18).

Los resultados encontrados en cuanto al alcohol son dispares. Algunos autores encuentran clara asociación mientras que otros no (derivado probablemente de la heterogeneidad de las mediciones de consumo de OH). La ingesta de alcohol puede precipitar o agravar la AOS(19). El consumo de altos niveles de alcohol aumenta el riesgo de padecer AOS en un 25%. Tiene un efecto mio-relajante sobre la musculatura dilatadora de la faringe favoreciendo el colapso de la VAS. Además, genera una depresión ventilatoria de los estímulos hipóxicos e hipercápnicos lo cual aumenta el número de apneas y duración de estas, así como la fragmentación del sueño.

1.2.4. Fisiopatología

La fisiología ventilatoria es diferente en vigilia y durante el sueño. Cuando se está despierto, se mantiene la permeabilidad de la VAS gracias al aumento de la actividad de los músculos dilatadores. Sin embargo, cuando dormimos, la VAS se vuelve más colapsable por la menor actividad muscular, disminuye la ventilación y el flujo inspiratorio, aumenta la resistencia de la VAS y la presión parcial de CO₂ arterial (PaCO₂).

En condiciones normales al dormir, existe un equilibrio de fuerzas que trabajan en sentidos opuestos. Por un lado, encontramos factores anatómicos que tienden a cerrar la VAS dando lugar a los eventos respiratorios y por otro lado, encontramos los factores “no anatómicos” o funcionales que tienden a la apertura de la VAS.

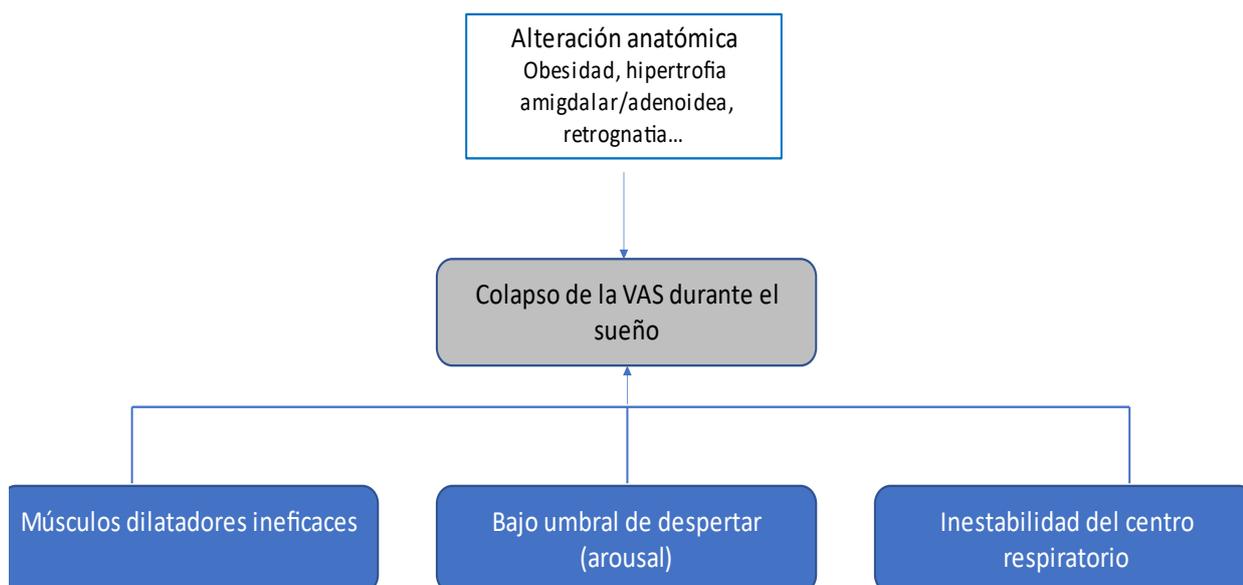


Figura 2. Factores implicados en la fisiopatología de la AOS. Fuente: autor

1.2.4.1. Factores anatómicos

La obesidad es la principal causa de disminución del espacio faríngeo, debido al depósito del tejido adiposo principalmente en el cuello. Estos depósitos se insertan además entre las fibras musculares reduciendo su capacidad contráctil, afectando entre otros a los músculos dilatadores de la VAS. Adicionalmente, se ha demostrado que estos acúmulos grasos en lugares específicos como la lengua, pueden jugar un papel importante en la colapsabilidad de la vía respiratoria. Los individuos obesos, además, suelen tener menores volúmenes pulmonares, especialmente menor capacidad residual funcional (CRF), hecho que disminuye la tracción caudal de la tráquea y predispone al colapso de la VAS.

Además de la obesidad, existen otros factores anatómicos que pueden contribuir a ese estrechamiento de la VAS, tales como hipertrofia amigdalar, macroglosia, posición inferior del hueso hioides, perfil facial retrógnata... Estas alteraciones son importantes en la patogénesis de la AOS, especialmente en pacientes sin obesidad, como ya hemos mencionado previamente.

La región anatómica crítica en la patogénesis de la AOS es la faringe y dentro de ella, la orofaringe, siendo el segmento más fácilmente colapsable por carecer de soporte rígido, a diferencia del segmento nasal y del traqueal, con lo que es más vulnerable a la presión que ejerce el tejido circundante.

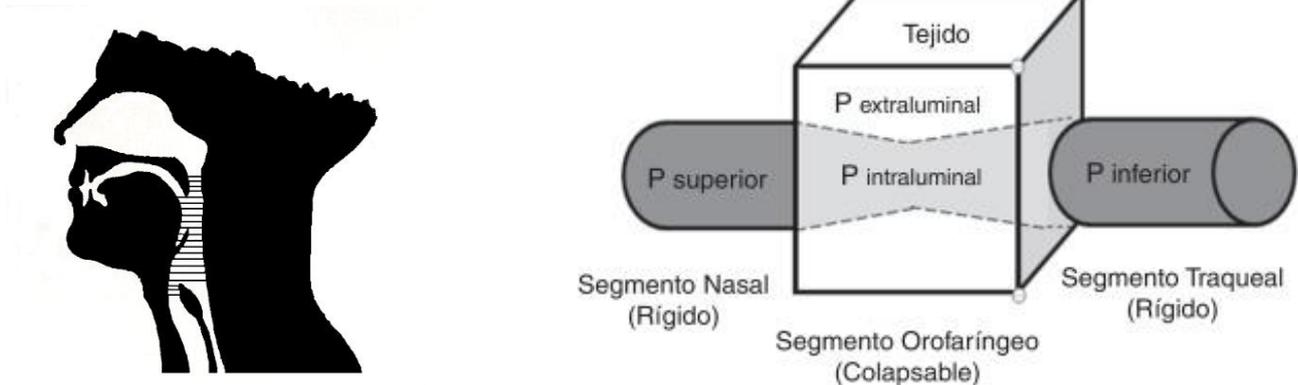


Figura 3. a) Zona crítica de la faringe. b) Modelo de Starling (20).

Nuestra faringe es un tubo dinámico y colapsable cuya permeabilidad está determinada por un balance de presiones. Si consideramos la faringe sin la intervención de actividad muscular, podemos considerar tres tipos de presiones:

- Pluz: presión interna, en la luz de la faringe. Durante la inspiración es negativa.
- Pti: presión tisular, es la presión externa que soporta la faringe.
- Ptm: presión transmural, es la diferencia entre la Pluz y la Pti ($P_{luz} - P_{ti}$).

La presión crítica de cierre (P_c) es la presión transmural a la cual el tubo faríngeo sin la actividad muscular se colapsa. Con la P_c negativa la faringe tiende a estar abierta de forma espontánea. Si aumenta la P_c , aumenta la tendencia de la faringe a colapsarse, de manera que los sujetos normales no roncadores tienen una P_c muy negativa y los pacientes con AOS tienen una P_c positiva. Se estima que en los pacientes con AOS la presión de cierre está alrededor de ± 1 cm H₂O.

El mantenimiento de la permeabilidad de las VAS también depende de la actividad dilatadora de los músculos faríngeos que generan una presión positiva (P_{mus}) que tiende a mantener la

faringe abierta, de manera que, si la suma de la P_{mus} y la P_{luz} es menor que la P_c, la faringe se colapsa. Así pues, la estabilidad y permeabilidad de las VAS dependen del equilibrio entre las fuerzas centrífugas dilatadoras (músculos faríngeos) y las fuerzas centrípetas constrictoras (presiones negativas, generadas por la actividad inspiratoria del diafragma y los músculos intercostales y el efecto Bernouilli). Cuando existe un desequilibrio entre estas fuerzas a favor de las centrípetas tiende a producirse el colapso de las VAS.

1.2.4.2 Factores funcionales

Hemos visto las alteraciones que conducen a una reducción del calibre de la VAS. Los mecanismos que pueden compensar esto son:

- Los reflejos de la VAS y la respuesta muscular,
- El grado de sensibilidad para despertar ante los eventos (“arousal threshold” (AT))
- Nivel de respuesta respiratoria (“loop gain” (LG))

1.2.4.2.1. Reflejos de la VAS y respuesta muscular

En la AOS se han encontrado alteraciones en la actividad tónica y fásica de diversos músculos como tensor del paladar, geniogloso, geniohioideo, tirohioideo o esternohioideo. Respirar a través de una VAS estenosada genera una presión de succión mayor y por tanto una mayor fuerza de colapso. Se necesita una actividad adicional de los músculos dilatadores de la VAS para mantener la permeabilidad. (figura 4).

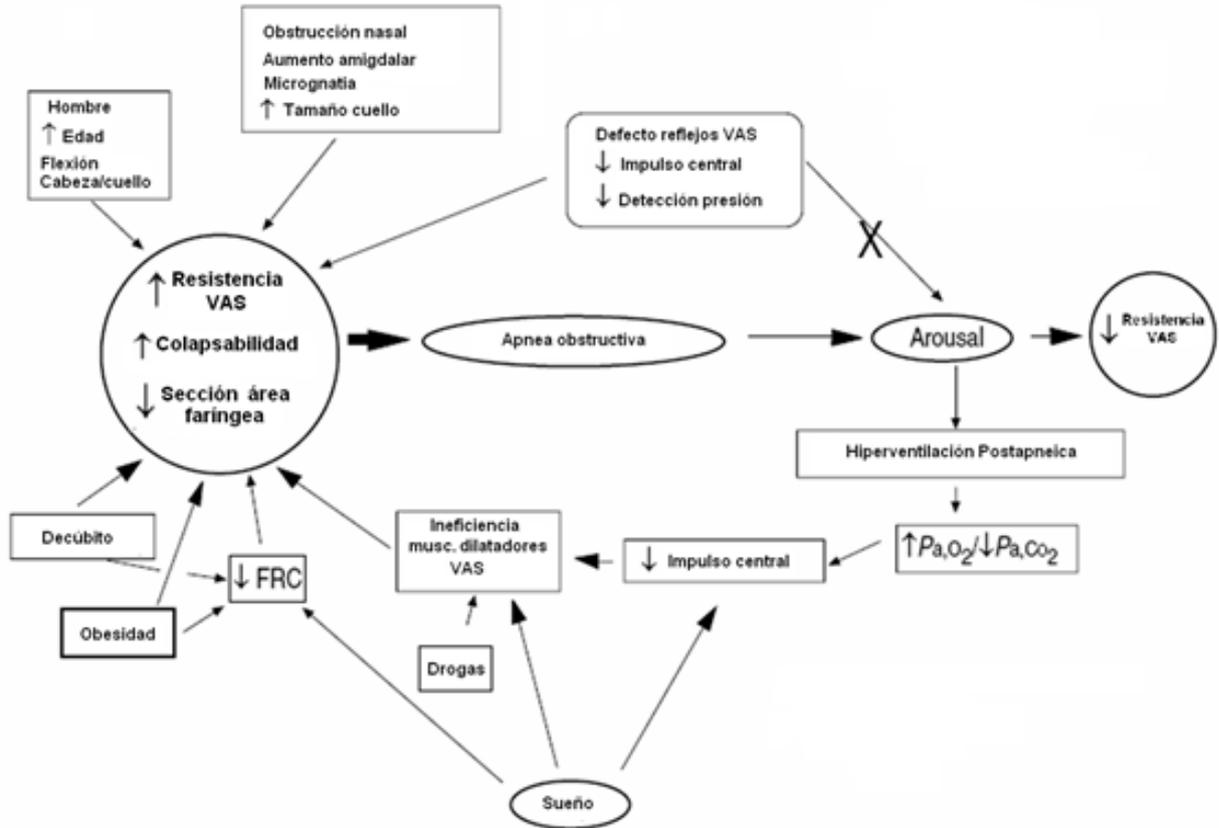


Figura 4. Fisiopatología de la AOS. Fuente: adaptado de Deegan 1995 (21) .

1.2.4.2.2. Grado de sensibilidad para despertarse frente a eventos (arousal)

Las apneas habitualmente finalizan en un despertar transitorio (denominado arousal). Este arousal tiene dos consecuencias, una perjudicial, que es una fragmentación del sueño (con la consiguiente excesiva somnolencia diurna -ESD) y otra, beneficiosa, que es la apertura de la VAS por la activación de los músculos dilatadores.

El despertar parece estar en relación con el grado de presión intratorácica negativa que se genera durante los eventos y con las anomalías de los gases sanguíneos. Cada persona tiene su propio umbral de arousal, y éste a su vez varía según la fase del sueño. Así por ejemplo en el sueño profundo, el grado de "arousabilidad" es elevado (alto umbral para el despertar) lo que supone poca variabilidad respiratoria (estabilidad) y una mayor activación de los músculos de la VAS. En esta fase habrá menos eventos respiratorios pero, si existen apneas, los eventos pueden ser más prolongados al ser mayor la arousabilidad.

En general podemos considerar que un nivel de despertar alto es positivo y disponemos de algunos fármacos, como la zopiclona, que pueden contribuir a aumentar este umbral.

1.2.4.2.3. Nivel de respuesta ventilatoria (loop gain)

El 'loop gain' (LG) representa el nivel de respuesta ventilatoria ante una alteración respiratoria. Un nivel de respuesta alto implica una reacción ventilatoria desmesurada ante pequeños cambios en los niveles de PaCO₂. Esta respuesta desmesurada conduce a una situación de hipocapnia y a una disminución del "drive respiratorio" que puede perpetuar el colapso recurrente de VAS.

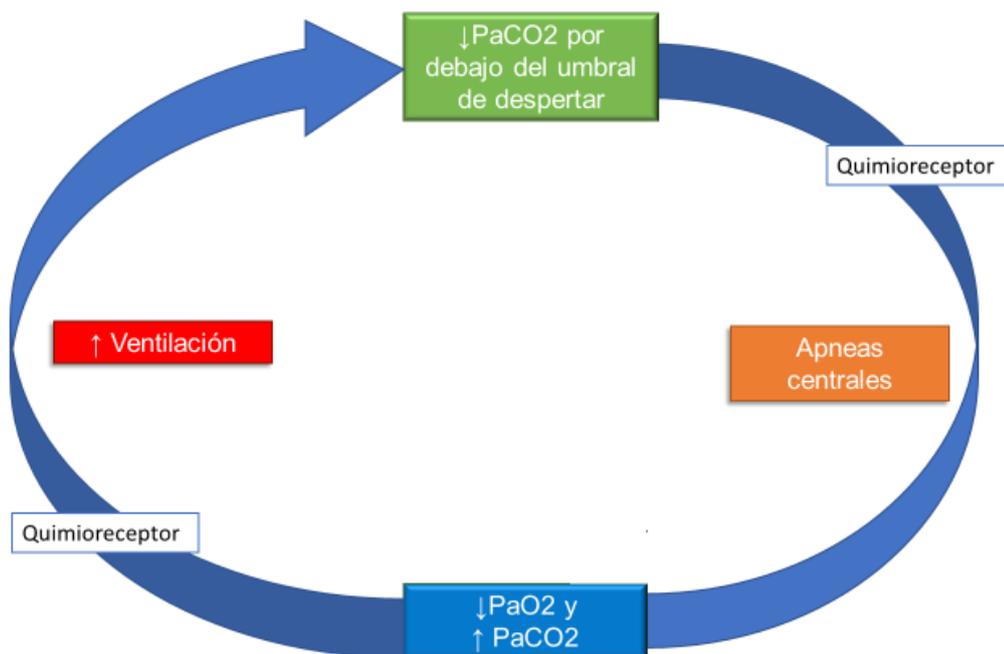


Figura 5. Mecanismo de loop gain. Exceso de respuesta a variaciones de la PaCO₂. Fuente: autor.

Podemos considerar que un LG elevado es perjudicial y a la inversa, cuando el LG es bajo debe de considerarse como un aspecto positivo ya que estabiliza la ventilación. El tratamiento con oxígeno y acetazolamida pueden disminuir este LG.

En función del mecanismo fisiopatológico predominante en cada individuo con AOS, Eckert propuso en 2018 una clasificación en cuatro fenotipos fisiopatológicos(22) (tabla 3.) Así, disponemos de la escala PALM, del acrónimo (Presión crítica, Arousal, Loop gain y respuesta Muscular), permite categorizar a los pacientes con AOS en función de estos rasgos y así optimizar e individualizar el tratamiento.

Tabla 3. Principales fenotipos fisiopatológicos en la AOS.

Clasificación	Rasgo	Implicación
PALM 1	Alteración anatómica grave	Necesidad de tratamiento con CPAP
PALM 2a	Alteración moderada sin alteración anatómica	Necesidad de intervención anatómica: Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), Cirugía de vía aérea superior (VAS), Terapia posicional (TP), Dispositivo avance mandibular (DAM) Pérdida de peso.
PALM 2b	Alteración moderada con, como mínimo, una alteración no anatómica: <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la respuesta muscular • Elevado loop gain • Bajo umbral de despertar 	Necesidad de intervención anatómica (CPAP, cirugía VAS, TP, DAM, pérdida de peso) <p>Terapia combinada de más de un rasgo anatómico y no anatómico (DAM+ O2, TP + hipnóticos).</p> <p>Necesidad de terapia combinada de más de un rasgo no anatómico (O2, hipnóticos, entrenamiento muscular, estimulación nervio hipogloso, fármacos que aumenten el tono muscular de VAS o que aumenten el umbral de despertar</p>
PALM 3	No alteración anatómica	Buena respuesta a terapia combinada de más de un rasgo no anatómico (O2, hipnóticos, entrenamiento muscular, estimulación nervio hipogloso, fármacos que aumenten el tono muscular de VAS o que aumenten el umbral de despertar

PALM (Pc, umbral de arousal, LG, respuesta muscular); ESD: excesiva somnolencia diurna; IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; CPAP: presión positiva continua en vía

aérea superior; VAS: vía aérea superior; TP: Terapia posicional; DAM: Dispositivo avance mandibular. Fuente: DIC 2021(1, 22).

1.3. Manifestaciones clínicas

La AOS presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas tanto durante el sueño como durante la vigilia (Tabla 4).

El síntoma diurno más frecuente y el de mayor trascendencia es la ESD o hipersomnolencia. Es consecuencia de los microdespertares repetidos que conducen a una fragmentación del sueño y a una reducción de las fases de sueño profundo y de sueño REM (23). No obstante son síntomas poco útiles para predecir la AOS, con una escasa correlación entre su intensidad y el IAH (24). Tenemos el problema de que la medición de la ESD es controvertida y está sujeta a múltiples variables. Desde un punto de vista subjetivo se utilizan de forma rutinaria en las unidades de sueño la Escala de somnolencia de Epworth (EE) (25) validada al español en 1999 (26). Permite una valoración rápida y barata de la ESD. Se debe autocumplimentar por el paciente, pero está condicionada por sesgos no intencionados y por posibles falseamientos voluntarios. A pesar de la universalización de su uso, no se correlaciona bien con la severidad del IAH (27).

Los tests objetivos para medir la somnolencia diurna (como el test de latencias múltiples del sueño (TLMS) que es el “Estándar de Oro”, el test de mantenimiento de la vigilia (TMV) y el test de Osler) no se utilizan de forma rutinaria ya que consumen mucho tiempo y recursos. Están indicados en pacientes con somnolencia residual a pesar del correcto uso y titulación de CPAP o problemas legales en estos enfermos en los que hay que evaluar objetivamente la ESD (28).

En nuestra práctica clínica habitual, se efectúa una valoración subjetiva de la somnolencia con una clasificación clínica inicial que la divide en tres grados de intensidad (leve, moderada o grave) y se completa con la medición de la somnolencia por la escala de Epworth. En la tabla 5 podemos ver las dos escalas para evaluar la ESD.

Tabla 4. Sintomatología de la AOS. Fuente: adaptado DIC (1)

Síntomas nocturnos	Síntomas diurnos
Ronquidos	Hipersomnia diurna
Apneas observadas	Sueño no reparador
Despertares con asfixia	Cansancio crónico
Despertares recurrentes	Cefalea matutina
Movimientos anormales	Irritabilidad
Sudoración por la noche	Depresión
Nicturia	Pérdida de memoria
Reflujo gastroesofágico	
Respiración anormal	

Respecto a los síntomas nocturnos, los característicos de esta enfermedad son el ronquido y las pausas respiratorias, ambos normalmente presenciadas por el acompañante.

El ronquido existe en hasta un 95 % de los pacientes, por lo que su ausencia hace que el diagnóstico sea improbable considerándose un síntoma patognomónico del AOS. Dada la importancia de este síntoma - también de gran relevancia en el seguimiento de los pacientes en tratamiento con DAM- merece la pena que hagamos hincapié en el mismo. El ronquido es el ruido que produce el paso del aire a través de una vía aérea estrecha, esta disminución del calibre determina un flujo anormalmente turbulento que produce una vibración de los pilares anteriores y las partes blandas del paladar. Tiene diferentes características e intensidades pudiendo alcanzar hasta los 80 decibelios, sobre todo en el decúbito supino. Se presenta principalmente en sueño no

REM (29). Como se ha comentado previamente es difícil el diagnóstico de AOS sin ronquido, pero no viceversa ya que es un síntoma muy frecuente en la población general, 25-30 % de las mujeres y el 40-45 % de los hombres en la edad media adulta aumentando progresivamente con la edad (30). Con todo esto, su valor predictivo positivo es bajo.

Las apneas, son pausas respiratorias repetidas durante el sueño que interrumpen el ronquido mientras el paciente mantiene el esfuerzo respiratorio. Constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes al preocupar enormemente a la pareja. Su valor predictivo es superior al del ronquido y al de la ESD y suele ser un síntoma menos frecuente en mujeres.

Tabla 5. Escalas para medir la somnolencia diurna excesiva

Gradación de la ESD	Escala de somnolencia de Epworth (EE)
1. No hay ESD	1. Sentado, leyendo 2. Viendo la televisión
2. Leve: episodios infrecuentes de ESD que ocurren en situaciones pasivas (viendo la televisión, leyendo, viajando como pasajero). Generan escasa repercusión sobre las actividades de la vida diaria	3. Sentado, inactivo en un lugar público 4. Como pasajero en un coche durante 1 h seguida 5. Descansando, echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten 6. Sentado, charlando con alguien 7. Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol
3. Moderada: episodios de ESD que suceden regularmente en situaciones que requieren cierto grado de atención. Producen cierto impacto en las actividades de la vida diaria	8. En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico
4. Grave: episodios de ESD diarios en situaciones francamente activas alteran de	<i>0 puntos: nunca se adormilaría; 1 punto: pocas posibilidades de que se adormile; 2 puntos: es posible que se adormile; 3 puntos: muchas posibilidades de adormilarse (puntuación 0-24)</i>

forma considerable las actividades habituales	
---	--

ESD: excesiva somnolencia diurna. EE: Escala de somnolencia de Epworth. Fuente: autor

La presentación clínica también varía según el género. En el hombre la presentación clásica es la tríada de ronquido, apnea y ESD. En las mujeres, sin embargo, pueden existir síntomas diferentes, como la astenia, la ansiedad, la depresión, la cefalea y el insomnio. Además, como sucede con otras escalas, la EE sólo está validada en hombres. Todo esto puede condicionar un infradiagnóstico de la AOS en las mujeres que debemos intentar evitar.

1.4 Morbimortalidad de la AOS

La AOS es una enfermedad con afectación a nivel sistémico(31). A través de una serie de mecanismos iniciales tales como la desaturación de oxígeno, los arousals y los cambios en la presión intratorácica se desencadenan unos mecanismos intermedios y finalmente la lesión de los órganos diana (como vemos en la figura 6).

La afectación mejor estudiada es la cardiovascular, si bien afecta como hemos dicho a la práctica totalidad de los sistemas, de ahí una vez más, destacar la importancia del diagnóstico y de un tratamiento adecuado.



Figura 6. Ciclo de la AOS y consecuencias. Fuente: autor.

1.4.1 Alteraciones metabólicas

La obesidad juega un papel trascendental en la AOS. Los pacientes con sobrepeso y obesidad tienen menores volúmenes pulmonares, menor capacidad residual funcional, lo que junto al depósito de grasa en la faringe generará una reducción en el tamaño y calibre de la vía respiratoria(32). Además, el depósito de grasa entre las fibras musculares como ocurre en los diafragmas reducirá su capacidad contráctil.

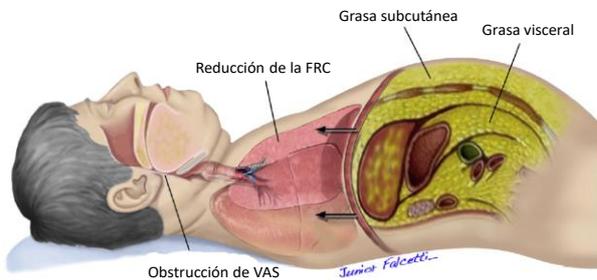


Figura 7. Consecuencias anatómicas de la obesidad y predisposición a la AOS. FRC: capacidad residual funcional. VAS: Vía aérea superior (33).

- **AOS y síndrome metabólico.**

La AOS presenta una mayor prevalencia de síndrome metabólico y de sus componentes. En pacientes con síndrome metabólico la prevalencia de AOS moderada y severa es muy elevada, de hasta el 60% e incluso superior (34). De hecho, se ha estimado un aumento del riesgo de padecer síndrome metabólico cinco veces superior en el paciente con AOS. Interesantemente dada la coexistencia frecuente de ambas entidades, se ha llegado a proponer la existencia de un “síndrome Z” en el que el síndrome metabólico incluiría a la AOS como componente (35). Dentro del espectro del síndrome metabólico y su relación con la AOS resulta importante abordar la esteatosis hepática no alcohólica, caracterizada por un depósito intrahepático excesivo de triglicéridos. Algunos pacientes pueden llegar a presentar una evolución desfavorable de esta enfermedad desarrollando fibrosis hepática, cirrosis y hepatocarcinoma. Numerosos estudios han demostrado un aumento de la incidencia de esta enfermedad en pacientes con AOS respecto de la población general (36) .

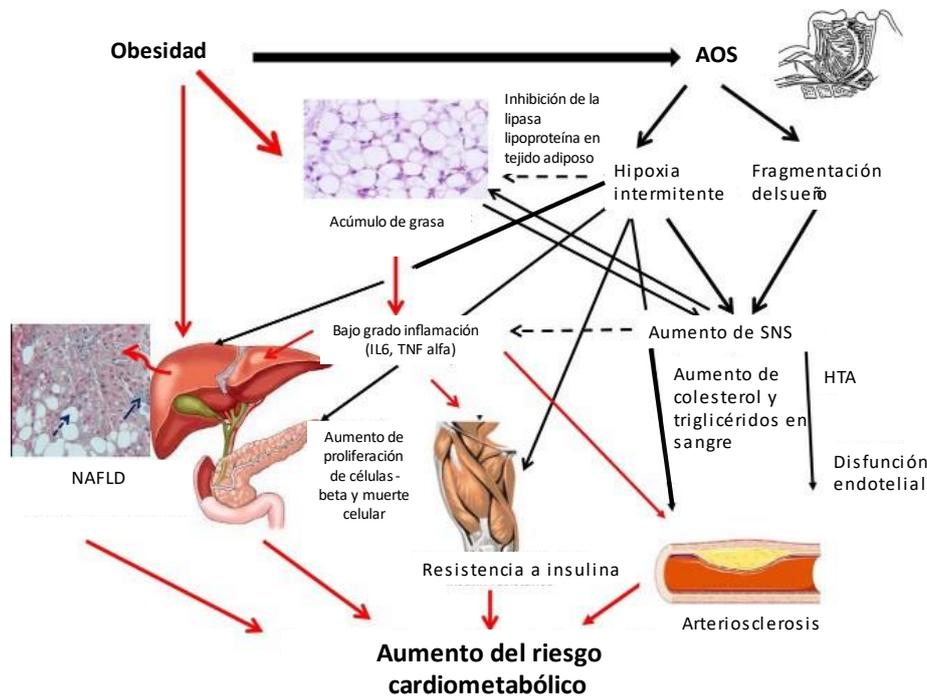


Figura 8. Relaciones entre obesidad, AOS y riesgo metabólico. Fuente: adaptado de Pepin JL y col. (37).

- **AOS y metabolismo lipídico.**

Los estudios realizados para valorar la relación entre AOS y metabolismo lipídico presentan

limitaciones metodológicas. Existe evidencia en modelos animales y en humanos de la alteración del metabolismo lipídico por la hipoxia intermitente. Sin embargo y a pesar de esta relación, todavía no disponemos de datos concluyentes sobre el AOS como factor de riesgo para dislipemia (34). En humanos y en el análisis de la cohorte del Sleep Heart Study en su primer estudio transversal con casi 5.000 participantes, se observó un aumento de los triglicéridos y una reducción del colesterol HDL a mayor gravedad del AOS (38). Posteriormente, Roche y col. (39), en un trabajo con 846 pacientes observaron un efecto similar. El incremento en el IAH se asociaba también a un aumento de los triglicéridos y a una reducción del colesterol HDL. Este efecto era independiente de edad, sexo y de la presencia de obesidad central.

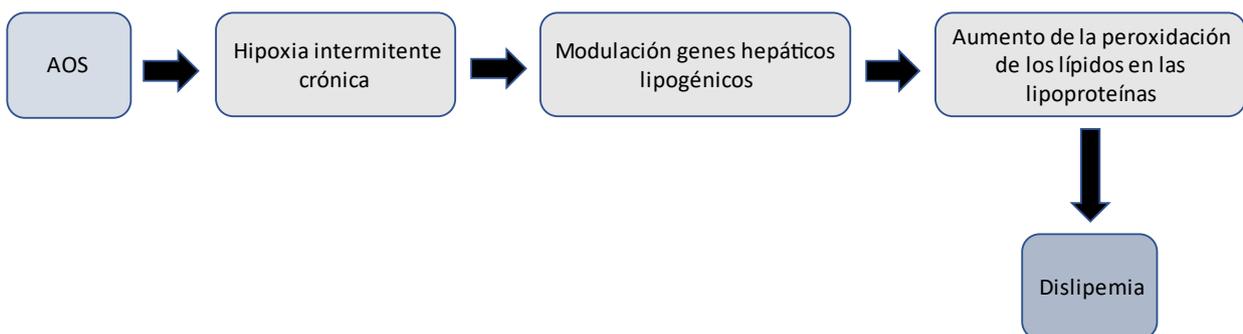


Figura 9. Vía fisiopatológica por la que la AOS induce dislipemia. Fuente: autora.

En un metaanálisis a partir de estudios mayoritariamente no controlados donde se han evaluado resultados sobre el metabolismo lipídico, se ha demostrado el efecto de la CPAP, produciendo esta una disminución del colesterol total, del LDL-colesterol y un aumento del HDL-colesterol. No existió sin embargo, un efecto sobre los triglicéridos (40).

- **AOS y metabolismo glucídico.**

Existe una evidencia creciente sobre el impacto que la AOS tiene en el metabolismo glucídico, tanto en la predisposición a presentar una alteración del mismo, como en un peor pronóstico cuando se diagnostica la enfermedad. En los estudios que han abordado esta relación, los investigadores

han empleado como marcadores del metabolismo glucídico la alteración de la glucemia basal en ayunas, la intolerancia oral a la glucosa (test de sobrecarga oral), y la insulinorresistencia (HOMA-IR y otros). En presencia de un sueño fragmentado y reducido en la AOS, con la consecuencia de una ESD relevante y un descenso de la actividad y del consumo de energía, el paciente presentará un aumento del peso, depósito anormal de la grasa y con ello un aumento de la incidencia de hiperglucemia. El Sleep Heart Health Study (41), relaciona la hipoxia a través de la saturación media de oxígeno nocturna con la intolerancia a la glucosa de forma independiente al IMC, diámetro de la cintura y variables demográficas. Asimismo, el IAH se correlacionaba con la intensidad de la insulinorresistencia incluso ajustado por obesidad. La hipersomnía diurna también se ha relacionado con un mayor riesgo de presentar alteraciones del metabolismo glucídico con una mayor prevalencia de niveles séricos aumentados de glucosa e insulina y mayor resistencia a la insulina (42) y como facilitadora del desarrollo de Diabetes tipo 2.

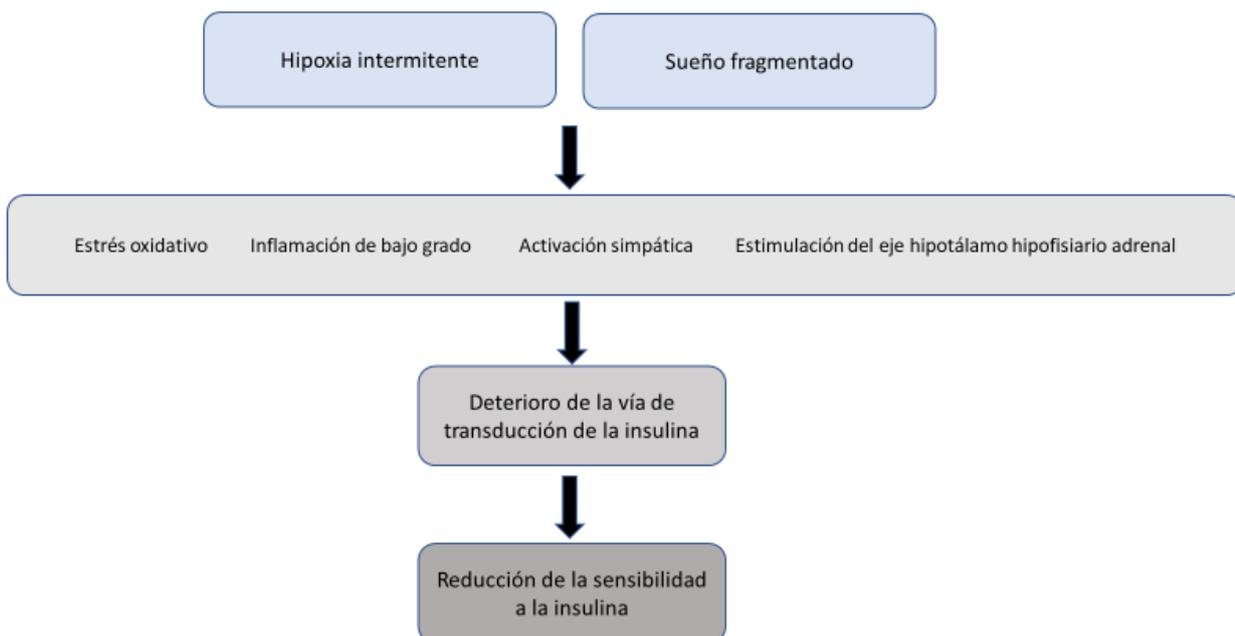


Figura 10. Mecanismos de alteración de la sensibilidad a la insulina por la AOS. Fuente: autor .

En cuanto al efecto de la CPAP en el metabolismo glucídico, contamos con un estudio aleatorizado de Chirinos y col. con 136 pacientes (43). Se aleatorizó a los pacientes en tres grupos: CPAP, pérdida de peso o combinación de CPAP y pérdida de peso con un seguimiento de 24 semanas. La sensibilidad a la glucosa cuantificada mediante el test de tolerancia endovenosa a la

glucosa mejoró en el segundo y tercer grupo pero no en el grupo de CPAP en solitario, presentando el mayor efecto al combinarse ambas intervenciones.

1.4.2. Riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares

Durante el sueño, el sistema cardiovascular, de forma fisiológica, se recupera del estrés al que se ve sometido durante la vigilia. Sin embargo, en los pacientes con AOS se desencadenan una serie de mecanismos que alteran el descanso del individuo, mediante microdespertares, y el proceso regenerador fisiológico del sistema cardiovascular se ve alterado. La inflamación sistémica, la estimulación sobre el sistema nervioso simpático y la disfunción endotelial son mecanismos que se activan en pacientes con AOS y permiten explicar la asociación entre AOS y enfermedad cardiovascular. Existen unos mecanismos que podemos dividir en iniciales y secundarios que conducen de la AOS a la enfermedad cardiovascular (figura 11)

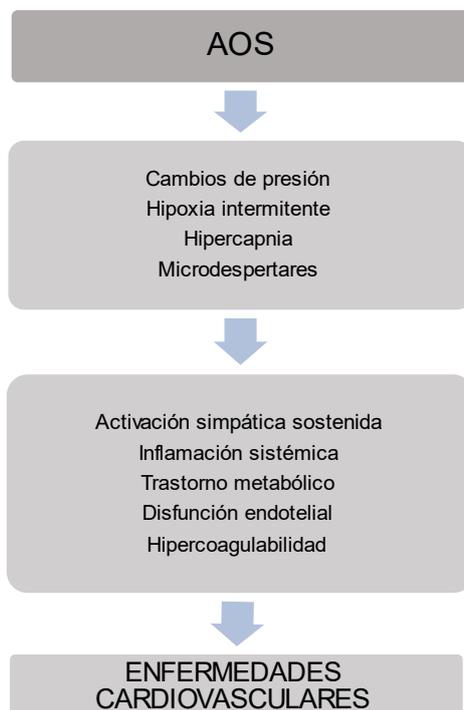


Figura 11. Mecanismos iniciales e intermedios AOS- enfermedad cardiovascular. Fuente: adaptado de Sánchez-de-la-Torre M, et al (31).

Mecanismos iniciales

Las apneas producen episodios de disminución de la oxigenación que se suceden de una re-oxigenación rápida. A esto se conoce como hipoxia intermitente, que, junto con la hipercapnia, la fragmentación del sueño y las oscilaciones en la presión intratorácica de forma repetida, constituyen los fenómenos iniciales que desarrollan otros mecanismos que secundarios o intermedios.

Mecanismos secundarios

- **Activación simpática:** produce una vasoconstricción periférica y aumento del gasto cardíaco, y por tanto un aumento en la presión arterial. Esto está relacionado con la aparición y desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los pacientes con AOS presentan un incremento de las catecolaminas en suero y orina que disminuyen al tratar las apneas o eliminar la hipoxia intermitente (44).
- **Inflamación sistémica:** muy relacionada con la aterosclerosis. En los pacientes con AOS existe un aumento de expresión de genes y proteínas pro-inflamatorias, citosinas, metaloproteasas, proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión endotelial y factores de transcripción (como el factor de transcripción nuclear (NF- κ B) que regula inflamación inducida por la hipoxia) (45).
- **Trastorno metabólico:** Los pacientes con AOS puede presentar un aumento de resistencia a la insulina.
- **Estrés oxidativo:** la hipoxia intermitente incrementa la producción de radicales libres del oxígeno (ROS del inglés "reactive oxygen species") (31).
- **Disfunción endotelial:** el endotelio es el medio encargado de regular el tono muscular de las arterias. La inflamación sistémica, la activación simpática y el estrés oxidativo que se producen en la AOS, contribuyen a la disfunción del endotelio (46). Esta disfunción puede favorecer al desarrollo de arteriosclerosis.
- **Hipercoagulabilidad:** en la AOS existe también un incremento de la activación plaquetaria, de los factores de la coagulación, del fibrinógeno en plasma condicionando finalmente

mayor riesgo trombótico.

➤ **HTA**

La AOS es una causa establecida de HTA y debemos pensar en ella especialmente en aquellos con hipertensión resistente al tratamiento. La AOS actúa como factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA. La asociación entre HTA y AOS se describió por primera vez hace más de treinta años, cobrando especial relevancia y aceptación en los últimos años al publicarse los resultados de los dos grandes estudios de cohortes: “Sleep Heart Health Study” y “Wisconsin Sleep Cohort Study” que demostraron la existencia de una relación causal entre ambos, independientemente de otros factores de confusión (obesidad, distribución de grasa corporal, sexo y edad) (47, 48), observándose un incremento en la prevalencia y la incidencia de HTA en la población de pacientes que padecían de AOS. Este efecto sobre la HTA es más evidente en individuos de mediana edad en comparación con pacientes de mayor edad.

La HTA afecta al 20% de la población adulta y está estrechamente vinculada con el conjunto de enfermedades cardiovasculares. Tanto la AOS como la HTA son patologías con elevada prevalencia y, frecuentemente, se presentan de forma conjunta. Se calcula que un 50% de los pacientes con AOS presenta HTA, y entre el 30 y 50% de los hipertensos sufren de AOS (49).

Otro aspecto a destacar en el impacto de AOS sobre la HTA es que presenta un efecto dosis-dependiente (la prevalencia de la HTA se eleva al aumentar la gravedad de la AOS) (50).

En aquellos pacientes con AOS el tratamiento adecuado con CPAP ha evidenciado una reducción significativa de tensión arterial. Algunos estudios realizados en pacientes con AOS y HTA no tratados con CPAP han puesto de manifiesto que hasta un 84% de sujetos presenta un patrón *non-dipper* (51). La CPAP ha demostrado tener efectos significativos en el descenso de la presión arterial y la actividad simpática durante el sueño, al normalizar el patrón ventilatorio durante el sueño es capaz de reducir la actividad simpática disminuyendo los niveles de catecolaminas. Somers y colaboradores (46), encontraron que este tratamiento provocaba una marcada reducción en la actividad simpática durante el sueño, objetivando una disminución durante el sueño REM, llegando incluso a niveles inferiores a los registrados durante la vigilia y siendo similares a los presentados

en sujetos normales. La CPAP, por término medio, reduce la presión arterial sistólica en 2-3 mmHg; esto ha demostrado ser clínicamente significativo, dado que, a largo plazo, es capaz de bajar la incidencia de eventos cardiovasculares(52). La reducción de la presión arterial durante el tratamiento con CPAP es mayor a medida que aumenta la gravedad de la hipertensión arterial. De igual forma, a mayor gravedad de la AOS existirá una mayor respuesta en el descenso de la presión arterial si se aplica el tratamiento mediante CPAP (53).

Otros tratamientos como los dispositivos de avance mandibular (DAM), han objetivado alguna mejoría en algún parámetro sobre todo nocturno y en mujeres (54). Siguiendo con la evaluación de otros aspectos cardiovasculares y los DAM, no se han encontrado mejoras ecocardiográficas con el uso de estos dispositivos y existen pocos datos, con resultados controvertidos, acerca de los efectos sobre marcadores de función endotelial, inflamación, estrés oxidativo o actividad del sistema nervioso autónomo.

➤ **Arritmias cardiacas**

Los episodios de bradicardia/taquicardia son muy frecuentes durante y después de las apneas e hipopneas. La presencia de arritmias aumenta con la gravedad de la AOS., siendo de todas ellas la fibrilación auricular (FA) la más estudiada,

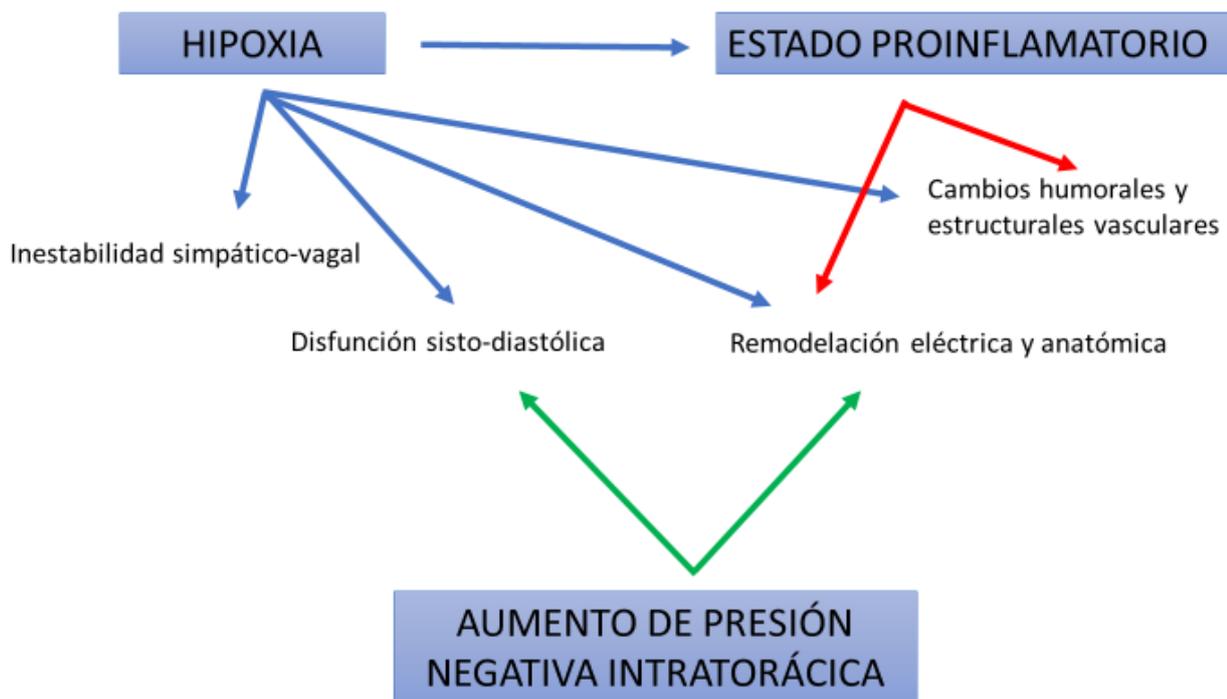


Figura 12. Relación AOS y arritmias. Fuente: autora.

En los pacientes con AOS, la hipoxemia, el aumento del tono simpático, el aumento de la presión transpulmonar y la inflamación sistémica son los factores predisponentes para la fibrilación auricular que realice su aparición. Tilkian et al (55), hace más de 40 años describieron una alta prevalencia de arritmias cardíacas en una serie de pacientes con AOS. Desde entonces hasta la fecha se han publicado numerosos trabajos que demuestran que estas alteraciones ocurren más en pacientes con AOS frente a los que no padecen la enfermedad. Algunos estudios apuntan hasta más de un 50% de arritmias nocturnas en enfermos con AOS (56).

En la última guía sobre la FA (57), aparece la AOS como un factor de riesgo independiente y modificable. Diferentes estudios (58, 59) han evidenciado una asociación entre la FA y la presencia de AOS y su gravedad. Otros autores identifican el porcentaje de tiempo con una SpO₂ <90 % (CT90) como el mejor predictor de aparición de FA (60) superior al IAH. En varios estudios, se ha visto que la prevalencia de AOS en pacientes remitidos para ablación de FA es muy superior al grupo control y que estos pacientes con AOS pudieran presentar un fenotipo diferente (61), surgiendo la pregunta sobre la necesidad de un cribado de AOS en estos pacientes ante su elevada

prevalencia. El planteamiento del “screening” nace de estudios observacionales en los que se demuestra que el tratamiento con CPAP reduce la tasa de recurrencia de la FA (62, 63).

➤ **Cardiopatía isquémica**

La prevalencia de la AOS en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) oscila entre el 30-66% en función de los estudios. Muchos estudios han demostrado la existencia de una asociación independiente entre la AOS y la CI(64, 65).

La AOS puede inducir CI mediante diferentes mecanismos ya que favorece la aterosclerosis a través del estrés oxidativo, inflamación sistémica y disfunción endotelial en relación con la hipoxia intermitente.

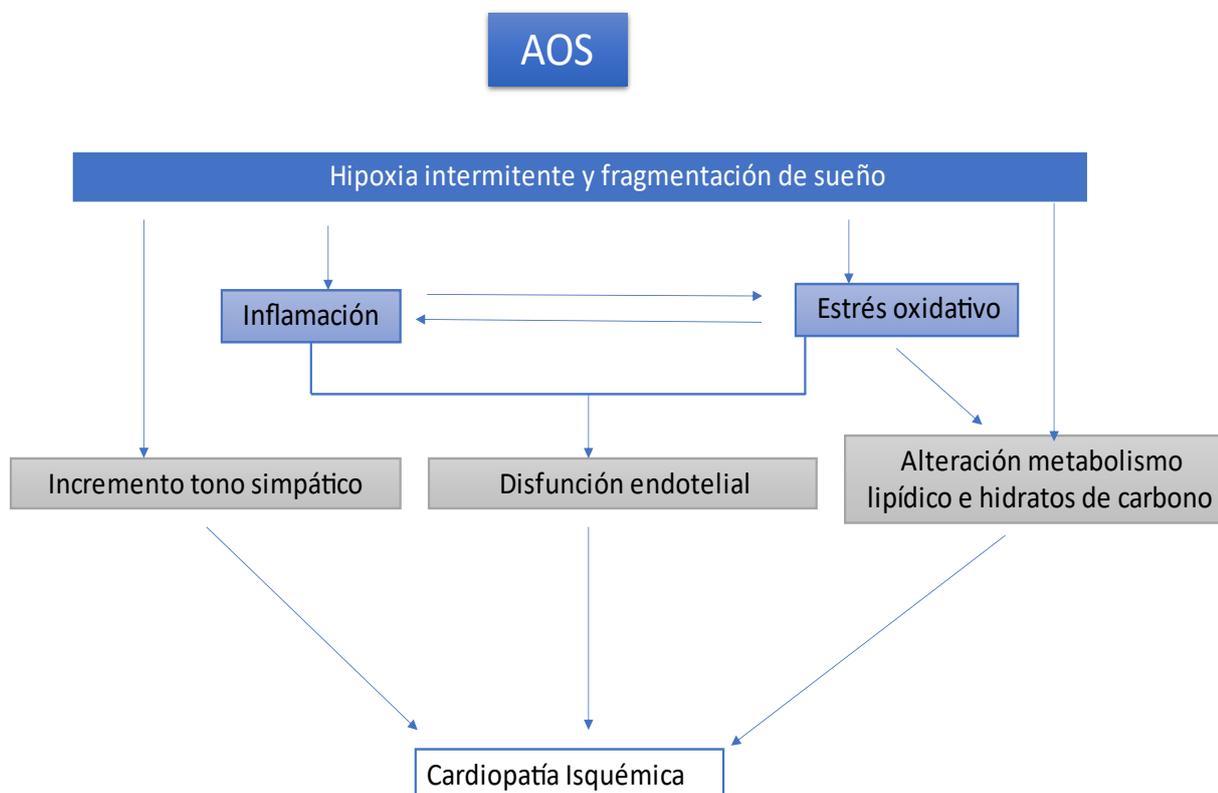


Figura 13. Relación AOS y CI. Fuente: autora.

Varios estudios han encontrado asociación entre la presencia y gravedad de la AOS y la existencia de calcificaciones en arterias coronaria. Estudios observacionales muestran que la CPAP disminuye los episodios, pero en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en pacientes sin

somnolencia, no se encuentran efectos beneficiosos en prevención secundaria(66)

➤ **Insuficiencia cardiaca**

La prevalencia de AOS y Apnea Central del Sueño (ACS) en la insuficiencia cardiaca (IC) es elevada (50-75%). La prevalencia de IC en la AOS es el doble que en controles sanos y es similar tanto en la insuficiencia cardíaca estable con fracción de eyección preservada como en la reducida. Además sabemos que existe un peor pronóstico y mayor mortalidad de IC si coexiste con AOS o ACS (67) .

El tratamiento con CPAP en estos pacientes consigue reducir la poscarga del ventrículo izquierdo (VI) y la presión intratorácica, mejorando la fracción de eyección del Ventrículo VI, además de disminuir el tono simpático, la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca, contribuyendo a mejorar el gasto cardiaco, pero no mejora la supervivencia(67).

➤ **Enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE)**

La AOS produce un estado de hipercoagulabilidad con lo que parece lógico pensar que aumenta los eventos tromboembólicos. Un reciente estudio (68) se demuestra que la severidad de la hipoxemia nocturna (medida por CT90) es un factor de riesgo independiente para ETEVE.

1.4.3 Enfermedades neurodegenerativas y vasculares cerebrales

➤ **Enfermedad neurodegenerativa**

Prevalencia de afectación cognitiva 2,5-50%. La enfermedad de Alzheimer (EA) tiene un riesgo 5 veces mayor de tener AOS. El 50% de EA tiene AOS(69). La AOS puede provocar mayor deterioro cognitivo y de forma más precoz (principalmente de la función ejecutiva, atención y memoria. El tratamiento con CPAP puede ser eficaz para mejorar la cognición en pacientes con AOS y EA. Las tendencias recientes demuestran vínculos entre la AOS y los biomarcadores de neurodegeneración de la EA en todos los grupos de edad (70).

1.4.4. Cáncer

Varios estudios muestran una asociación entre AOS e incidencia de cáncer, siendo mayor en los pacientes jóvenes. La gravedad de la AOS y la hipoxia nocturna se asocian a mayor mortalidad por cáncer, mayor incidencia en algunos tipos de cáncer (melanoma, pulmón), agresividad del tumor (melanoma) y capacidad metastásica (animales). No existen ensayos clínicos con respecto al tratamiento (71).

1.4.5. Enfermedades pulmonares

➤ Asma

Tanto la AOS como el asma son enfermedades muy prevalentes, lo que lleva, inevitablemente, aun solapamiento entre las dos afecciones. Sin embargo, en el caso del asma, la prevalencia de la AOS es sistemáticamente mayor que en la población no asmática. Un estudio longitudinal prospectivo demostró que los pacientes asmáticos sin AOS en el momento de la inclusión presentaban una mayor incidencia de AOS a los 8 años comparados con controles(72). Un metaanálisis reciente que incluyó estudios que utilizan estudios del sueño y/o cuestionarios estimó la prevalencia de la AOS en pacientes con asma en un 50%, con una odds ratio de 2,64 para la AOS en pacientes asmáticos en comparación con los pacientes no asmáticos (73).

Un estudio sobre el uso de CPAP en pacientes con asma y AOS, incluyó de forma prospectiva a 99 pacientes con asma diagnosticada y AOS de moderada a grave en tratamiento con CPAP (74). Este estudio evidenció, tras 6 meses de tratamiento que el control del asma (evaluado por el ACQ) y la calidad de vida relacionada con el asma (medida con el miniAQLQ) habían mejorado. Sin embargo, la magnitud de estas mejoras fue modesta (reducción de 0,39 y 0,51 en ACQ y mini-AQLQ, respectivamente) y la ausencia de un de un brazo de control dificultó la estimación completa de cualquier efecto de la CPAP.

➤ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La AOS y la EPOC son dos enfermedades de elevada prevalencia, a veces son concurrentes en un mismo paciente (75, 76).

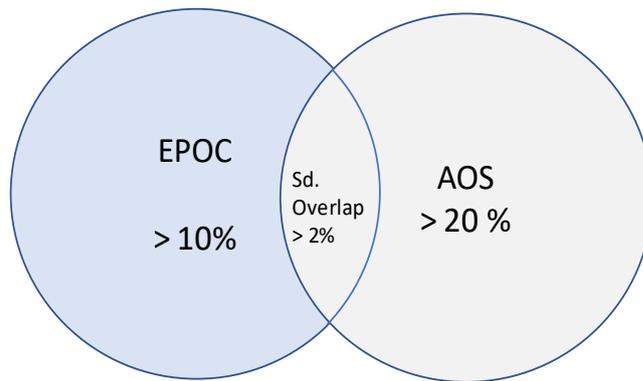


Figura 14. Diagrama de Venn de la prevalencia EPOC/AOS y Síndrome Overlap. Fuente: autora.

Los pacientes con EPOC pueden aumentar el riesgo de padecer AOS al aumentar el peso, independientemente de la gravedad de la obstrucción del flujo de aire, manteniendo tabaquismo activo, y al aumentar el edema de la faringe y de extremidades inferiores como consecuencia del uso de corticosteroides orales y alteración del gasto cardíaco.

Dado que la obesidad también reduce la CRF durante el sueño, los pacientes con sobrepeso/obesidad y síndrome overlap EPOC/AOS están especialmente predispuestos a una reducción del volumen alveolar y alteración del intercambio de gases durante los episodios de apnea/hipopnea. La mayoría de los pacientes con AOS aislada no desarrollan hipercapnia significativa durante el sueño debido a la hiperventilación entre las apneas. Sin embargo, si el paciente también presenta EPOC, la anormal respuesta ventilatoria mecánica y química, puede aumentar los niveles de CO₂ durante las apneas e impedir que el CO₂ vuelva a su valor basal. Con el tiempo se desarrolla una desensibilización progresiva del centro respiratorio de manera que los pacientes con síndrome overlap pueden permanecer con hipercapnia durante el sueño y posteriormente según la evolución de la enfermedad, también durante el día. Es de destacar que el tratamiento con CPAP para la AOS puede revertir parcialmente este fenómeno. Aunque la hipercapnia diurna puede desarrollarse en la AOS sin EPOC, este hallazgo es mucho más frecuente en los pacientes con síndrome overlap, por lo que la gasometría es una prueba a considerar en este síndrome de solapamiento (77).

1.4.6. Depresión

Existe una relación bidireccional entre AOS y depresión. El riesgo de desarrollar depresión en la AOS es el doble, especialmente en mujeres (35 vs. 12-25% en hombres) y en ancianos. El riesgo de presentar AOS en pacientes con depresión es 5 veces mayor. En cuanto a la respuesta terapéutica, parece que la CPAP mejora los síntomas depresivos en ancianos y mujeres (78, 79).

1.4.7. Accidentes de tráfico

La AOS aumenta 3-6 veces el riesgo de accidente de tráfico (80). El 7% de los accidentes de tráfico en hombres son secundarios a AOS. El riesgo de accidentes laborales se duplica en la AOS (especialmente en conductores profesionales). Con todo esto, actualmente se incluye a la AOS dentro los criterios de aptitud psicofísica para obtener/prorrogar el permiso de conducción (Directiva de la Unión Europea 2014/85/EU). La CPAP disminuye el riesgo de accidentes de tráfico y los costes derivados(81, 82).

1.5. Exploración de la VAS.

1.5.1. Exploración física de la VAS

La AOS es una enfermedad que debe abordarse desde un punto de vista multidisciplinar. Neumólogos, neurofisiólogos, dentistas, otorrinolaringólogos, fisioterapeutas y cirujanos maxilofaciales deben colaborar para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Fundamental es la exploración física que, aunque no nos permite realizar un diagnóstico definitivo de la enfermedad, nos orienta hacia la sospecha y nos abre las puertas a diferentes tratamientos más allá de la CPAP.

Podemos comenzar valorando el morfotipo del paciente (obesidad, cuello ancho y cuello corto). Los depósitos grasos además de acumularse en el tejido subcutáneo infiltran la musculatura hipertrofiando los tejidos blandos, esto conduce a una estrechez de la luz y alteraciones de la contractilidad. Hay que evaluar siempre en la primera consulta el perímetro cervical y el índice de masa corporal (IMC). En algunos estudios se ha visto que el perímetro cervical se correlaciona incluso mejor con el IAH que el propio IMC (83).

Un segundo paso en la exploración física puede consistir en la valoración de la presencia o no de insuficiencia respiratoria nasal. Esto se puede realizar de una forma rápida y sencilla, realizando una serie de preguntas a nuestro paciente, incluidas en escala NOSE (84).

Tabla 6. Versión española de NOSE (NOSE-e)

	No es un problema	Problema muy leve	Problema moderado	Problema bastante serio	Problema grave
1. Congestión nasal	0	1	2	3	4
2. Bloqueo u obstrucción nasal	0	1	2	3	4
3. Dificultad para respirar por la nariz	0	1	2	3	4
4. Dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Incapacidad para ventilar lo suficiente por la nariz durante el ejercicio físico	0	1	2	3	4

Puntuación NOSE (TOTAL x 5) = (max. 100). < 25 es sugestivo de obstrucción nasal leve; de 25 a 50 es sugestivo de obstrucción nasal moderada; > 50 es sugestivo de obstrucción nasal severa.

Fuente: adaptado de Larrosa (84).

Unas fosas nasales no permeables obligan a una respiración oral que hace que la VAS sea más inestable por el desplazamiento posterior de la lengua que lleva a la apertura de la boca. Por otro lado unas fosas nasales no permeables además dificultan la adaptación de la mascarilla nasal de la CPAP, condicionando una peor adherencia en el caso de precisar tratamiento con presión fija.

Además de la valoración de la respiración nasal, existen otras alteraciones estructurales faciales también pueden contribuir al colapso de la VAS. Así podemos definir el perfil facial como uno de estos tres tipos:

1. **Perfil prógnata:** tienen una mandíbula prominente y adelantada con respecto al maxilar superior. Es por tanto un perfil facial cóncavo.
2. **Perfil retrógnata:** presenta el mentón de más de 2 mm por detrás de la línea vertical que

comienza en la espina nasal anterior. Determina un perfil convexo.

3. **Ortognatia o perfil facial recto:** la mandíbula y maxilar superior se hallan bien proporcionados.

Podemos explorar también la posible coexistencia de micrognatia (tamaño de la mandibular menor del que corresponde). Esta condición puede formar parte de algunos síndromes genéticos.



Figura 15. Perfiles faciales. Fuente: autora.

Los perfiles faciales se relacionaron hace más de un siglo con las maloclusiones dentales, de tal manera que nos podemos encontrar con tres clases.

- ✓ **Clase I:** normal. La cúspide del primer molar superior está en el mismo plano del surco del primer molar inferior.
- ✓ **Clase II:** retrógnata. La cúspide del primer molar superior está por delante del plano del surco del primer molar inferior
- ✓ **Clase III:** prognata. La cúspide del primer molar superior está por detrás del plano del surco del primer molar inferior

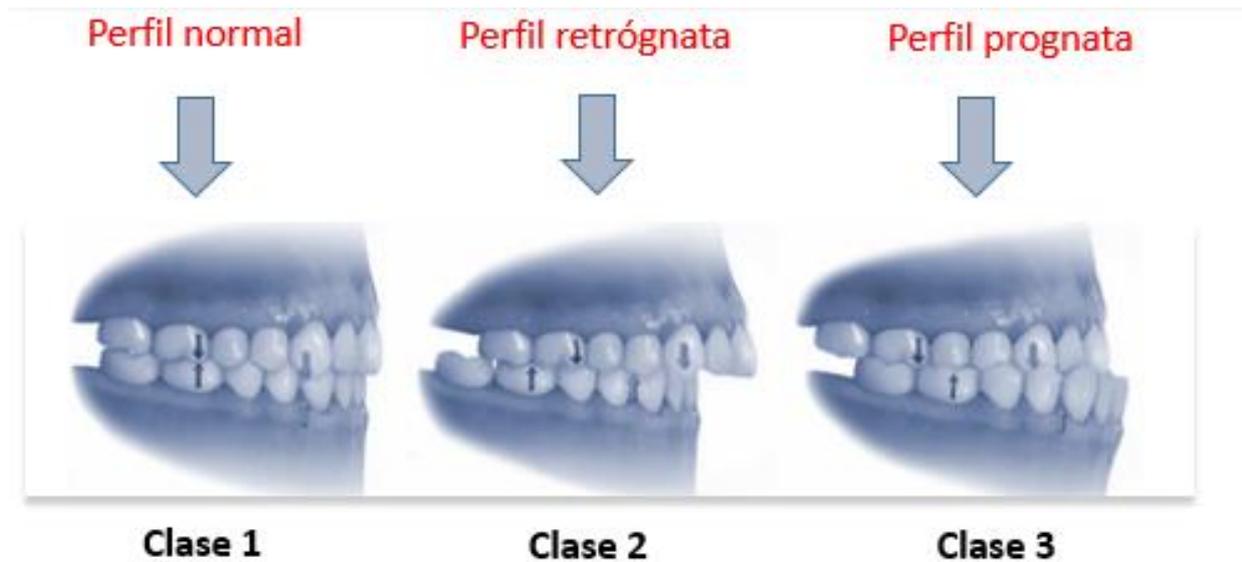


Figura 16. Clasificación de oclusión dental de Angle. Fuente: autora.

En pacientes no obesos con AOS es frecuente la presencia de retrognatia o micrognatia, ya que condicionan un desplazamiento posterior de la base de la lengua. Una facies alargada y una mandíbula estrecha, son características anatómicas que nos deben hacer sospechar esta enfermedad. Además si añadimos una posición baja del hueso hioides hace que la VAS sea aún más colapsable.

A nivel de la orofaringe podemos explorar la posición relativa de la lengua y del paladar mediante las escalas de Mallampati (85), (con la lengua fuera de la cavidad oral) (Figura 17) y la Friedman (86) antes conocida como Mallampati modificado (lengua dentro, lo que supone una posición más parecida a lo que sucede al dormir). La escala de Mallampati la usan a diario los anestesiólogos para evaluar la dificultad de la intubación orotraqueal. Ambas escalas no tienen por qué coincidir y tiene un componente subjetivo y de variabilidad importantes. El tamaño amigdalario también es evaluado, y para ello utilizamos la escala de Friedman, quien unificó su clasificación, paladar y amígdalas con el IMC para proporcionar un índice capaz de seleccionar pacientes candidatos a cirugía. (Figura 18).

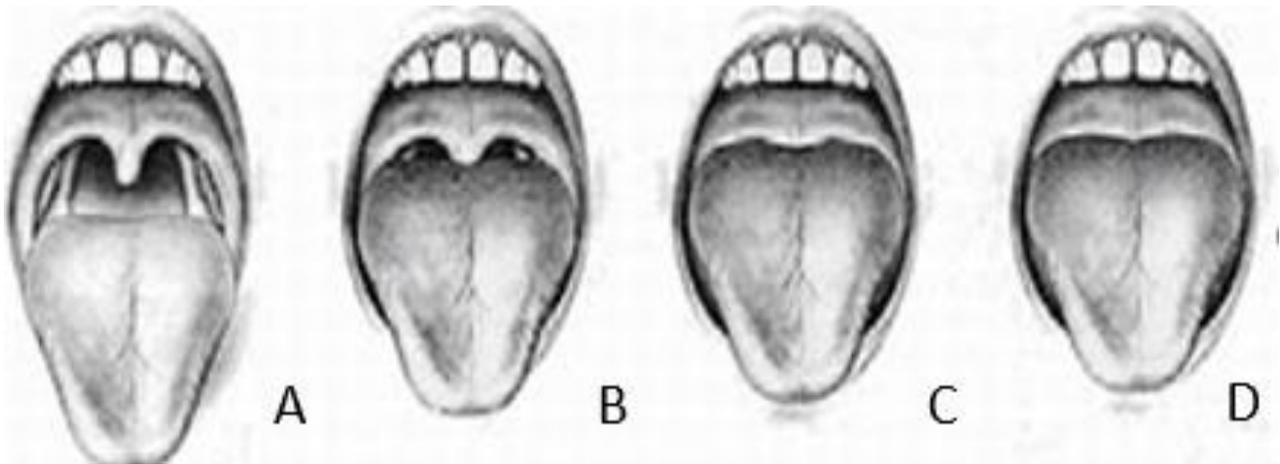
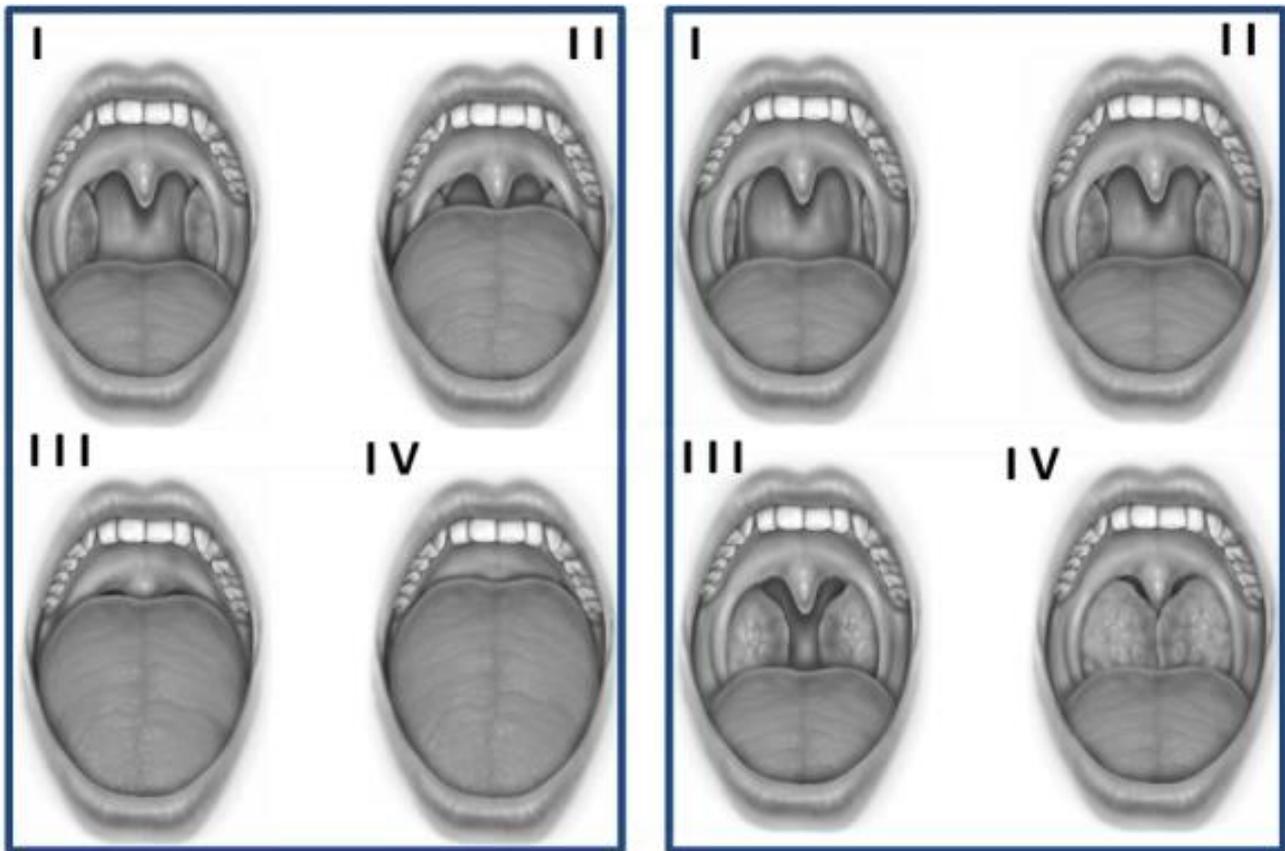


Figura 17. Clasificación de Mallampati. Fuente: Mallampati 1985 (85). A: Mallampati 1, B: Mallampati 2, C: Mallampati 3, D: Mallampati 4.



<u>Friedman Staging System</u>	<u>Éxito UPPP+ amigdalectomía</u>
Estadio I: TA: 3-4 + PP: 1-2	80.6%
Estadio II: TA: 3-4 + PP: 3-4	37.9%
Estadio III: TA: 1-2 + PP: 3-4	8.1%

Figura 18. Estadios de Friedman. Evaluación de la posición del paladar (PP) y del tamaño amigdalario (TA). Se muestran las diferentes combinaciones y los porcentajes de éxito quirúrgico. Fuente: Friedman 1999 (86).

➤ **Fibroscoopia de la VAS**

Más allá de la inspección visual de la zona, podemos contar con la ayuda de un endoscopio flexible, que nos permite realizar una exploración estática y dinámica. Se pide al paciente que realice unas maniobras para ver el comportamiento de la VAS. Así al protruir la mandíbula podemos simular el efecto de un DAM. También es clásica la maniobra de Müller que consiste en realizar una inspiración forzada con la nariz y la boca cerradas, con la finalidad de crear una presión negativa a nivel de la faringe, para observar el colapso de las paredes e identificar si este es mayor en el diámetro anteroposterior o en el diámetro lateral, llegando a ser completo la AOS, o parcial en casos de ronquido.

Además con el fibroscopio podemos acceder a las fosas nasales. Importante es la valoración del cavum o nasofaringe de cara a descartar la presencia de adenoides hipertróficas a este nivel. Posteriormente debemos visualizar la zona retropalatal, viendo su estrechez tanto en sentido anteroposterior y lateral una vez más. En la base de la lengua hay que localizar la amígdala lingual y el paso de luz que deja la propia lengua. En los pacientes con reflujo es característico la presencia de una epiglotis y sobre todo de unos repliegues aritenoides edematosos que pueden condicionar un cierto grado de obstrucción añadido.

➤ **Exploración endoscópica con sueño inducido (DISE)**

Una de las exploraciones más en boga hoy en día es la endoscopia con sueño inducido, llamada somnoscopia o DISE en inglés (drug induced sleep endoscopy)(87). Esta exploración permite una reproducción de los niveles de obstrucción de la VAS más aproximada al sueño que mediante la exploración en vigilia. Parece ser un buen predictor para el éxito de cirugía de partes blandas y de estimulación del nervio hipogloso. También puede predecir el éxito de las DAM. Por este motivo, se suele realizar esta exploración cuando el paciente pueda beneficiarse de un tratamiento alternativo a la CPAP (cirugía, DAM, estimuladores del nervio hipogloso, etc) (88). Uno de los sistemas de

clasificación que permite interpretar los hallazgos del DISE, centrándose en las características principales y en las estructuras específicas que contribuyen a la obstrucción de la VAS, es la clasificación VOTE (velo, orofaringe, lengua y epiglotis) (89).

Tabla 7. Clasificación VOTE

Estructura	Grado de obstrucción	Configuración		
Velo	0: no obstrucción	Anteroposterior	Lateral	Concéntrica
Paredes laterales de la orofaringe	1: parcial	No visualizada	Lateral	No visualizada
Base de la lengua	2: completa			
Epiglotis		Anteroposterior	No visualizada	No visualizada
		Anteroposterior	Lateral	No visualizada

La idea de visualizar la VAS con el paciente dormido surge ya en los años 70. El problema era que la introducción del fibroscopio podía despertar al paciente. A principios de los años 90 se publicaron los primeros artículos con sedación. El uso de un fármaco que produce sedación en el paciente hace que el fibroscopio se tolere bien y queda en un estado similar al sueño no REM.

Algunos estudios han demostrado que las presiones críticas de cierre equivalen a las del sueño natural (90), y el IAH no parece modificarse, sin embargo la saturación mínima puede ser menor.

La gran mayoría de las publicaciones de las que disponemos demuestran que la obstrucción suele ser multinivel, siendo más frecuente a nivel retropalatal. Además de ver la zona de obstrucción, se explora la estructura que la produce (velo del paladar, amígdala lingual, epiglotis...) y la morfología del colapso. Así la obstrucción circunferencial en el velo del paladar se ha asociado

a IAH más elevados y a mayor IMC. Cuando la obstrucción se produce en las paredes laterales faríngeas también se producen IAH elevados y desaturaciones importantes. Todo ello permite una mejor toma de decisiones en cuanto a la cirugía.

A parte de la indicación quirúrgica, nos permite simular la respuesta al tratamiento con DAM. Durante la prueba se pueden realizar las maniobras que reproducen el uso del DAM o se puede colocar el propio dispositivo durante la prueba y ver su repercusión in situ. De hecho se ha comprobado que la mejora del colapso objetivado en la somnoscopia con el dispositivo hace que el paciente tenga una mayor probabilidad de éxito con el DAM, con una Odds ratio de 4(90).

➤ **Tomografía computarizada (TC)**

No existe un protocolo claro para establecer su indicación. Se suele realizar para reconstrucciones en 3D de la VAS. Los estudios con TC en AOS demuestran que estos pacientes presentan una VAS más estrecha que los controles principalmente a nivel retropalatal. A pesar de que, en general, no se recomienda esta técnica para buscar alternativas a la CPAP(90), algunos autores defienden el uso de la TC para ayudar a seleccionar a pacientes candidatos a cirugía o a DAM. En un estudio de Kyung y colaboradores, se demostró una clara mejoría de los diámetros de retropalatal y retrolingual en pacientes que usaban DAM(91).

Su principal ventaja es que permite un mejor contraste de los tejidos blandos que la cefalometría, si bien, es más costosa y supone una mayor radiación que esta.

➤ **Resonancia magnética (RM)**

La RM permite una perfecta diferenciación de los tejidos blandos, además la valoración de la VAS y de los tejidos que la rodean es en 3D y sin radiación ionizante. Esto ha supuesto que se emplee principalmente en niños con AOS. Nos ha permitido comprobar que los pacientes con AOS presentan una mayor proporción de grasa en el interior de la lengua. Si se acompaña la técnica de sedación, podemos objetivar las zonas de obstrucción de la VAS (92), demostraron que los DAM son capaces de prevenir el colapso faríngeo y si se complementa con la maniobra de Müller durante la prueba pueden predecir el éxito de los DAM. Aún así, no se ha implementado su realización de forma rutinaria dada la escasa disponibilidad y su elevado coste, superior a la TC y a la cefalometría.

1.5.2. Cefalometría

La cefalometría es un excelente instrumento para la evaluación del calibre de la VAS. Nos aporta información tanto de las estructuras óseas como de los tejidos blandos.

Las medidas cefalométricas son proporcionadas por la telerradiografía lateral de cráneo en posición fija y estandarizada. Se realiza a escala de 1:1 en un plano donde la mirada debe ser paralela al suelo, los dientes en contacto y la boca relajada.

La introducción de la cefalometría radiográfica, tuvo lugar en 1931 a cargo de B. Holly Broadbent (93), sin embargo las primeras investigaciones con fines antropológicos comenzaron mucho antes, en 1780 fue Camper (94), quien describió la utilidad del ángulo formado por la intersección del plano trazado de la base de la nariz al conducto auditivo externo (Plano de Camper) con el plano tangente al perfil facial. En 1921 A. J. Pacini (95) presentó su tesis "Antropometría radiográfica del cráneo", en la que se habla por primera vez de la utilidad de este estudio para el conocimiento del crecimiento humano, su clasificación y sus anomalías. Hoy en día es una pieza clave para la evaluación de las maloclusiones dentales y para las alteraciones del crecimiento de los maxilares, muy empleada por los ortodoncistas.

En la década de los 80 surgieron las primeras publicaciones sobre el uso de esta técnica en la AOS. Riley (96) describió cuatro referencias cefalométricas de interés en estos pacientes.

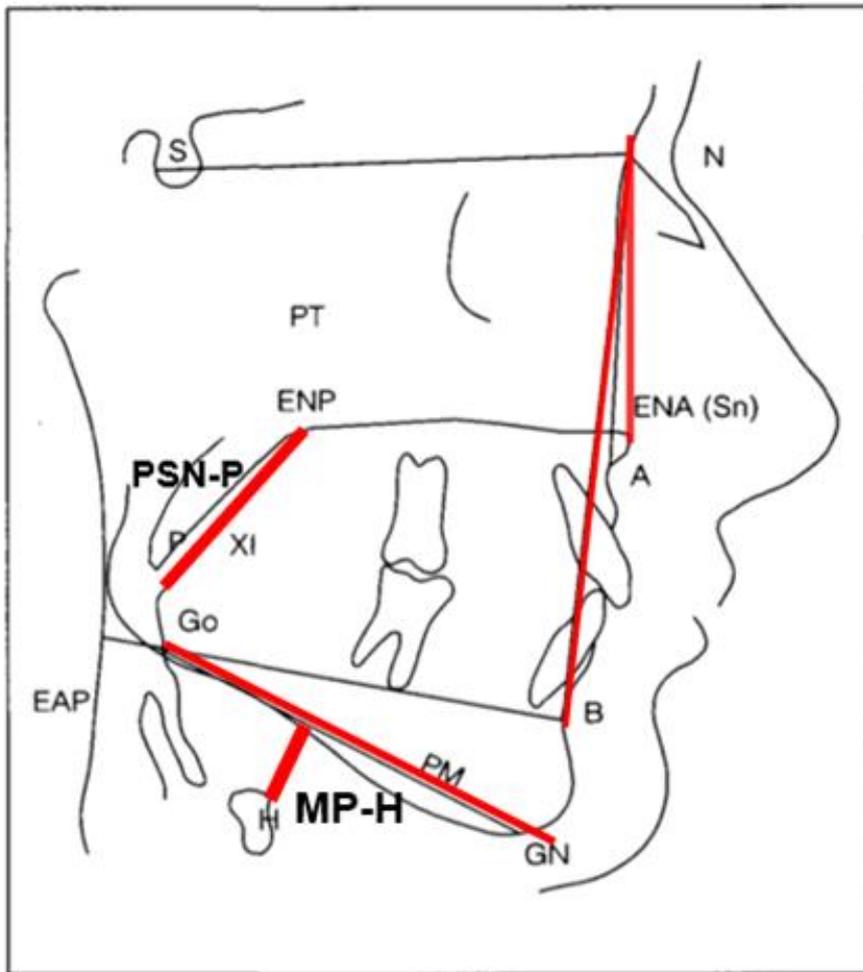


Figura 19. Referencias cefalométricas clásicas S: Silla turca. ENA (Sn): espina nasal anterior. N: nasium o nasion. ENP: espina nasal posterior. P: paladar blando. EAP: espacio aéreo posterior. H: hueso hioides. PM: plano mandibular. A: punto subespinal. Go: gonion. B: Punto supramentoniano. Gn: gnation. XI: centro geográfico de la rama mandibular. PT: intersección del borde inferior del agujero redondo mayor, con la pared posterior de la fisura ptérido-maxilar. SNA y SNB, ángulos entre base del cráneo y maxilar superior y mandíbula, respectivamente. Fuente: adaptado de Riley et al (96)

- **PSN-P:** distancia de espina nasal posterior y la región más caudal del paladar. Representa la longitud del paladar blando.

- **MP-H** : distancia que va desde el plano mandibular (plano que va del gnation al gonion) hasta el hiodes. Un MP-H aumentado se considera signo indirecto de hipotonía y colapsabilidad lingual.
- **PAS o EAP**: espacio aéreo posterior, que va desde la base de la lengua hasta la pared posterior de la faringe.
- **ANB**: ángulo que va desde el punto subespinal al nasion al punto supramental. Constituye la diferencia entre el ángulo SNA (silla-nasion-subespinal) y SNB (silla-nasion-submental) y mide las diferencias entre maxilar superior y mandíbula. Un aumento del ANB con maxilar normal indica deficiencia mandibular

La cefalometría presenta grandes ventajas ya que permite una valoración objetiva y estandarizada, no invasiva rápida y con escasa colaboración por parte del paciente. Su coste es muy bajo y su interpretación es sencilla. Entre los inconvenientes a día de hoy, nos encontramos con que sólo nos permite evaluar la VAS en un plano anteroposterior y no transversal (que podría solucionarse con la implementación de los sistemas 3D) y otro problema que conlleva es ausencia de consenso sobre los factores predictores cefalométricos de eficacia en tratamiento con DAM. Algunos estudios han confirmado la existencia de una relación directa entre determinados hallazgos cefalométricos y el IAH en pacientes con AOS (97, 98), tales como el incremento de la distancia entre el hioides y el plano mandibular (MP-H). En la misma línea se ha visto que los gemelos con AOS, el afectado tiene una distancia MP- H significativamente mayor. Otros trabajos han demostrado que las variables cefalométricas relacionadas con los tejidos blandos, relacionadas con la longitud , la anchura y el área del paladar blando y de la úvula, así como el área lingual se relacionan con la gravedad de la AOS (99).

A principios de los 2000 se publicaron trabajos con resultados contradictorios. Dempsey y cols. (100), encontraron que la variable cefalométrica más importante para predecir la gravedad del IAH fue la dimensión horizontal del maxilar. Además, vieron que cuatro medidas cefalométricas de las vías respiratorias superiores en combinación con el IMC explicaron de forma independiente hasta

dos tercios de la variación del IAH. Sin embargo Rose y cols. (101), encontraron que no existía correlación entre las variables cefalométricas y la severidad del IAH salvo para la posición del hueso hioides.

Más adelante, Cunha y colaboradores(102), en 2017 realizaron un estudio 40 varones con AOS leve-moderada y se les realizó una PSG basal y otra con el DAM ya optimizado el avance del mismo. Se recogieron variables demográficas, polisomnográficas y cefalométricas. Dentro de estas últimas, comprobaron que los respondedores presentaban menos alteraciones orofaríngeas, un aumento del espacio faríngeo superior, una disminución del espacio inferior y un aumento del ancho intercanino mandibular, si bien ninguno de estos factores fue predictivo de la respuesta a los DAM cuando se realizó el análisis multivariante. En un reciente metaanálisis(103), se recogieron las variables de los respondedores craneofaciales que eran un maxilar y una mandíbula retraídos, una vía aérea estrecha y un paladar blando corto.

En 2022, Camañes-Gonzalvo y colaboradores (104), realizaron otra revisión sistemática para identificar los predictores de la eficacia del tratamiento con dispositivos aparatos orales (DIO) en AOS adultos. Dentro de los factores estructurales valorados por la cefalometría, encontraron que los respondedores eran pacientes con una longitud maxilar más corta, una menor distancia del hueso hioides a la tercera vértebra cervical, una menor longitud de las vías respiratorias y una menor área transversal de las vías respiratorias.

1.5.2. Torus mandibular

Aparte de los factores cefalométricos, dentro de nuestro estudio, que comprende las variables estructurales que pudieran condicionar una mejor respuesta a los DAM en la AOS, incluimos la valoración del torus mandibular (TM).

Torus significa “bulto” en latín, de tal manera que entendemos por TM aquella protuberancia ósea que puede aparecer en la mandíbula, más frecuentemente sobre la cara lingual de esta, a la altura de los premolares. Normalmente es bilateral, nodular y generalmente sin ningún tipo de sintomatología acompañante.

Existe otro tipo de torus, denominado torus palatino (TP), siendo también un crecimiento óseo de naturaleza igualmente benigna que se localiza en el paladar en algunas personas. Se cree que se trata del resultado de una leve isquemia crónica del periostio debido a una suave presión del septum nasal. En nuestro estudio nos centramos en la valoración exclusivamente del TM.

El TM suele aparecer en torno a la 3^o década de vida, siendo más habitual en determinados grupos étnicos tales como esquimales, japoneses y americanos. Su prevalencia general, se estima en torno al 30%, si bien depende de la edad y del grupo étnico estudiado.

Tabla 8. Principales estudios de prevalencia del torus mandibular

Autor	País	Año	n	% Hombres	% Torus
Haugen (105)	Noruega	1992	5000	44	7
Chohayeb (106)	USA	2001	448	0	39
Jainkittivong (107)	Tailandia	2007	1520	46	32
Sawair (108)	Jordania	2009	618	57	26

Fuente: autora.

Normalmente su tamaño no es relevante en cuanto a sintomatología o complicaciones derivadas. Disponemos de clasificaciones que los agrupan en función del mismo como la clasificación Haugen(105) (tamaño pequeño < 2mm, mediano 2-4 mm y grande > 4 mm).

La extirpación de los tori no siempre es necesaria. La causa más frecuente de su retirada es la necesidad de tratamiento protésico o la de ser una fuente potencial de hueso cortical autógeno para injertos en cirugía periodontal, cirugía de quistes o cirugía implantológica. Barker y cols. (109), determinaron que el TM proporcionaba una fuente útil y local de hueso en los procedimientos para aumentar el grosor óseo. Saffran y cols. reportaron el caso de un TM bilateral de gran tamaño que

desplazaba la lengua posteriormente de forma significativa, como único hallazgo relevante en la exploración, en un paciente de 50 años con AOS, defendiendo la extirpación del TM en este caso. (110).

En cuanto a la causa que conduce a la aparición del TM existen diferentes teorías. La principal es la relacionada con los factores genéticos (presentando un carácter autosómico dominante). En este sentido contamos en el estudio de casos analizados por Curran et al. (111), en los que una hija, una madre y una abuela tenían osteoesclerosis autosómica dominante, y en ellas tres se observó la presencia de TM y de TP. En el estudio de Eggen (112), sólo fue posible estimar el origen genético de los TM en el 29,5% de los casos; en el resto de los casos, el origen se atribuyó a factores ambientales, principalmente a los relacionados con el estrés oclusal. Por lo tanto, parece que deben intervenir factores ambientales tales como el bruxismo. Una asociación entre los signos y síntomas del bruxismo y los tori podría ayudar a los clínicos a reconocer a aquellos pacientes susceptibles de padecer bruxismo. Este conocimiento también podría favorecer el conocimiento sobre el desarrollo de los tori. Contamos con una revisión sistemática que pretende dar respuesta sobre una posible asociación entre algunos signos y síntomas específicos del bruxismo y la presencia de tori tanto mandibular como palatino (113). Para ello se incluyeron en dicha revisión cinco estudios y se vio que la presencia de un desgaste dental anormal aumentaba las probabilidades de tener tori, principalmente mandibular.

Otro estudio trata de analizar la etiología multifactorial de los tori mandibulares, analizando la influencia de la genética, de la sobrecarga oclusal y de diversas variables clínicas así como de sus interacciones(114). Se analizaron moldes de escayola de 162 gemelos (81 parejas de gemelos) para detectar la presencia o ausencia de tori mandibulares. Se registraron facetas de desgaste atípicas en puntas de caninos o incisivos para diagnosticar bruxismo. Se registraron la clase de ángulo, cualquier tipo de mordida abierta anterior y la curva de Wilson positiva, negativa o plana. La determinación de la cigosidad se llevó a cabo mediante una prueba de ADN. Sus resultados mostraron que los tori mandibulares presentan un origen multifactorial. Parece existir una

predisposición genética, y además asociarse con el rechinar de los dientes, así como con una curva de Wilson negativa o plana en la región del segundo premolar maxilar y el primer molar.

Además de estos factores genéticos y dentales, existen estudios que relacionan determinados estados de carencia de vitaminas o la ingesta de suplementos ricos en calcio (115) y el consumo de pescado (rico en ácidos grasos insaturados $\Omega 3$ y vitamina D) pudieran favorecer el crecimiento óseo y condicionar el desarrollo del TM. Sasaki y cols. Presentaron un caso sobre la posible relación entre la fenitoína y el TM (116).



Figura 20. Torus mandibular. Fuente: autora.

La asociación entre AOS y TM está poco estudiada. Disponemos de un estudio de Palm y cols(117), en el que se incluyeron 600 pacientes roncadores con una edad media de 52 años (intervalo de 23 a 75 años) y un IAH medio de 15 (intervalo de 0 a 76), que fueron remitidos consecutivamente para el tratamiento de la AOS. El tamaño de los tori se midió en moldes de escayola. El 27% de los pacientes presentaban TM, con una prevalencia similar en roncadores y pacientes con AOS leve, moderada y grave. El tamaño de los tori difería entre los grupos de gravedad. Los tori gruesos ($\geq 2,9$ mm) se asociaron a un IAH < 30 , odds ratio (OR) 4,7 ($p = 0,01$), ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC; kg/m^2), concluyendo que los pacientes

con AOS más leve tienen más probabilidades de presentar TM de mayor tamaño que los pacientes con AOS grave.

1.6. Diagnóstico de la AOS

Ya hemos comentado previamente las manifestaciones clínicas de la AOS que nos orientan hacia la sospecha diagnóstica, pero para establecer el diagnóstico definitivo, debemos disponer de un estudio de sueño que lo confirme.

Los estudios de sueño los podemos clasificar según el número de variables incluidas. Así la AAMS (118) los divide en 4 grupos (Tabla 9):

- Grupo I. *Polisomnografía (PSG) convencional*, vigilada y de noche completa continúa. Es el "gold standard" en el estudio de los trastornos del sueño. Recoge ≥ 7 canales con variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias.
- Grupo II. *Polisomnografía no vigilada*. Se realiza con sistemas portátiles. Recoge ≥ 7 canales al igual que la PSG convencional.
- Grupo III. *Poligrafía respiratoria (PR)*. Puede ser vigilada o no vigilada. Recoge sólo variables cardiorrespiratorias con 4-7 canales.
- Grupo IV: Sistemas supersimplificados con 1-2 canales, generalmente oximetría y flujo con/sin oximetría.

Tabla 9. Tipos de estudios de sueño para la AOS.

	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV
	PSG VIGILADA	PSG NO VIGILADA	PR	ESTUDIOS SIMPLIFICADOS
Señales	EEG, EOG, EMG, ECG, flujo, esfuerzo respiratorio, oximetría	EEG, EOG, EMG, ECG, flujo, esfuerzo respiratorio, oximetría	ECG flujo, esfuerzo respiratorio, oximetría	Flujo con/sin oximetría Oximetría.
Lugar	Hospital	Domicilio Hospital	Domicilio Hospital	Domicilio
Uso	Gold estándar	Poco empleado	Más frecuente	Futuro en Atención Primaria

Fuente: autora

1.6.1. Polisomnografía “Gold Standard”

Consiste en el registro simultáneo y continuo de variables neurofisiológicas, respiratorias y cardíacas. Permite conocer la estructura del sueño, así como los eventos respiratorios y su repercusión en la calidad del sueño(119) (Figura 21 y 22). Se efectúa de forma nocturna con un registro no menor de 6,5 h y que incluya al menos 180 minutos de sueño.



Figura 21. Polisomnografía con los diferentes canales en laboratorio de sueño. Fuente: autora (con consentimiento de paciente)

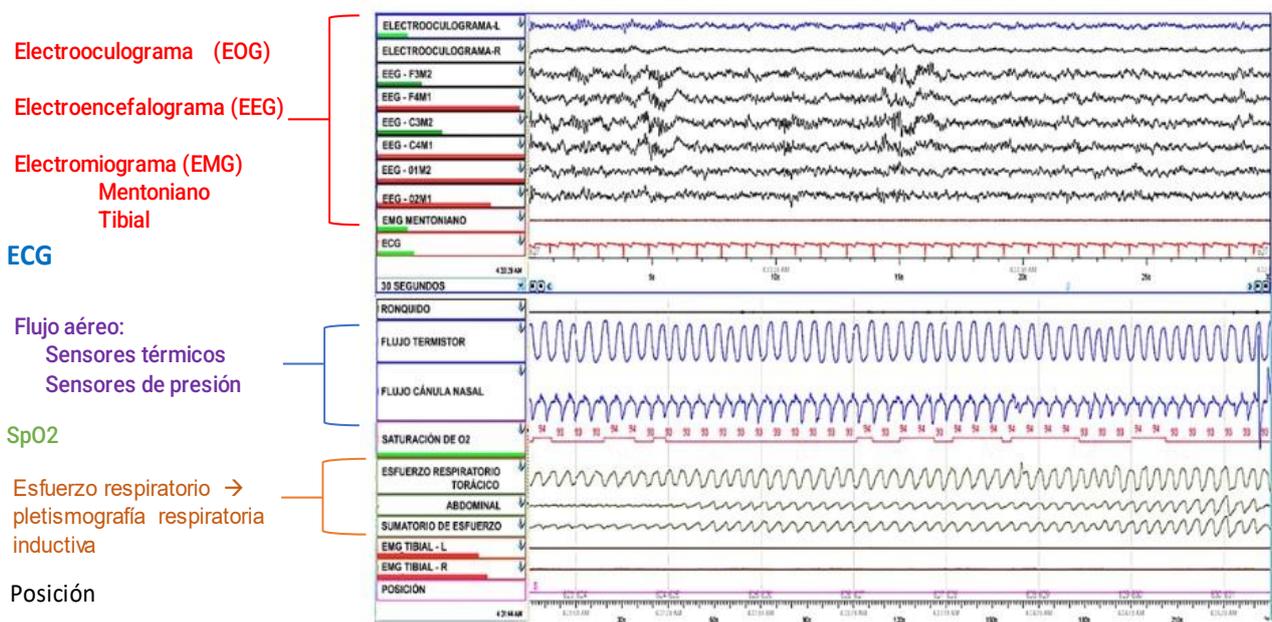


Figura 22. Registro de PSG. ≥ 7 canales que incluyen variables neurofisiológicas y cardiorespiratorias. Fuente: autora.

Para entender la primera parte del registro (variables neurofisiológicas) podemos considerar a grandes rasgos dos grandes fases de sueño: el sueño no REM (NREM) y el sueño REM. La fase NREM a su vez se divide a su vez en: N1, N2 y N3.

Para la correcta caracterización de estas fases precisamos de la combinación de las variables que se describen a continuación:

Variables neurofisiológicas:

- 1 Electroencefalograma (EEG): principal variable del estudio. Nos permite identificar la actividad cerebral de base, los cambios en la amplitud y en la frecuencia de la actividad cerebral e identificar los diferentes grafoelementos fisiológicos que se suceden durante el sueño. La colocación de los electrodos sigue el sistema internacional 10-20 (Figura 24). El montaje clásico recomendado es F4-M1, C4-M1, O2-M1 y alternativa F3M2, C3-M2 y O1-M2.
- 2 Electrooculograma (EOG): registra los movimientos oculares, captando la actividad en

función de la diferencia de potencial entre la córnea y la retina.

- 3 Electromiograma del mentón (EMG): registra el tono muscular de los músculos mentonianos y submentonianos.

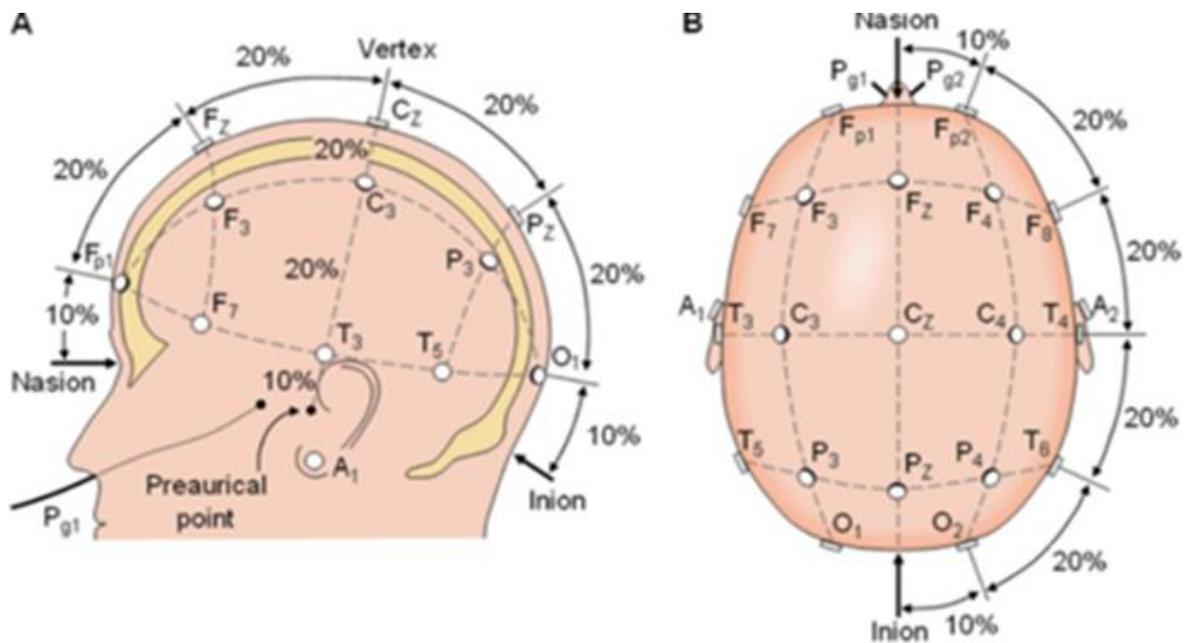


Figura 23. Sistema internacional 10-20 para la colocación de electrodos

Variables cardiorrespiratorias:

- 1 Sensor de flujo aéreo de presión (cánula nasal): se produce por la diferencia de presión que existe entre la inspiración y la espiración. Son capaces de detectar cambios cuantitativos del flujo por lo que son las adecuadas para el diagnóstico de las hipopneas. Pueden no ser útiles en respiradores bucales.
- 2 Sensor de flujo aéreo térmico (termistor): detectan el cambio de temperatura ente el aire inspirado y el espirado. Se colocan sobre el labio superior y detectan el flujo tanto nasal como bucal. No son capaces de detectar los cambios cuantitativos del flujo, de ahí que no distinguen correctamente las hipopneas. Son de elección para la detección de las apneas. Muy útiles en respiradores bucales.
- 3 Medición del esfuerzo respiratorio. La medida exacta del esfuerzo respiratorio es la manometría esofágica, que detecta la contracción diafragmática, pero al ser un método

invasivo no se utiliza en la práctica clínica habitual. En la actualidad utilizamos bandas torácicas y abdominales de dos tipos: bandas piezoeléctricas y bandas pletismográficas (las más empleadas y recomendadas en este momento por la AASM). Las *bandas piezoeléctricas* están constituidas por bandas elásticas que sujetan una membrana compuesta por pequeños cristales (normalmente de cuarzo). Tienen limitaciones sobre todo por la posición del paciente ya que si se acuesta sobre el sensor (que está situado solo en la cara anterior de la banda) pueden no detectar el esfuerzo respiratorio. Las *bandas pletismográficas* recorridas en toda su longitud por hilos de cobre ordenados sinusoidalmente. El estiramiento de las bandas con los movimientos respiratorios produce una corriente eléctrica medible y proporcional al esfuerzo respiratorio. Permiten registrar de igual manera el sumatorio tórax-abdomen.

- 4 Pulsioximetría: registro de pulso y de saturación de oxígeno a través de un sensor fotoeléctrico para determinar el índice de saturación de la hemoglobina. Es imprescindible una correcta frecuencia de muestreo “average time” con intervalos de muestreo ≤ 3 segundos
- 5 Sensor de posición corporal: se colocan en el cinturón torácico y secundario al sensor de gravedad que llevan en su interior.
- 6 Sensor de ronquido: se puede monitorizar mediante un pequeño micrófono o por un sensor piezoeléctrico en la parte anterior del cuello, próximo a la tráquea, o bien proceder de la señal de la cánula de presión.
- 7 EMG tibial: registra la actividad del músculo tibial anterior y es necesaria para el diagnóstico de los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño.

A pesar de ser el “gold estándar” la PSG no está exenta de limitaciones ya que puede suponer una disminución del tiempo total de sueño al dormir en un ambiente extraño. Además puede magnificar el IAH ya que se tiene a dormir en decúbito supino. Por último

No se debe olvidar que se trata de una prueba compleja técnicamente y costosa en tiempo y recursos que no puede cubrir todas las demandas diagnósticas de una patología tan prevalente como la AOS.

1.6.2. Poligrafía

La PR (Estudio tipo III) es el registro continuo de variables cardiorrespiratorias. Incluye un mínimo de 4 canales: sensor de flujo generalmente mediante cánula nasal (idealmente debe incluir termistor), esfuerzo respiratorio mediante bandas toracoabdominales y oximetría.

Puede ser hospitalaria y domiciliaria, siendo la domiciliaria es la más utilizada. Hay múltiples estudios que apoyan que la PR realizada en domicilio puede ser diagnóstica y coste efectiva cuando se aplica a pacientes con moderada y alta probabilidad clínica de AOS (120).

Las indicaciones de la PR en el diagnóstico de los TRS son:

- Según la AASM (118) cuando exista probabilidad clínica moderada o severa de AOS sin comorbilidad médica grave o sospecha de trastorno no respiratorio del sueño.
- Según el Documento Internacional (DIC) (1) en pacientes con probabilidad de AOS de intermedia a alta sin comorbilidad cardiorrespiratoria inestable ni sospecha de trastorno no respiratorio del sueño. Entendemos por probabilidad intermedia-alta la presencia de ESD (Epworth > 10) y 2 de los siguientes 3 criterios: ronquido intenso habitual, despertares asfícticos o apneas observadas y/o hipertensión arterial.

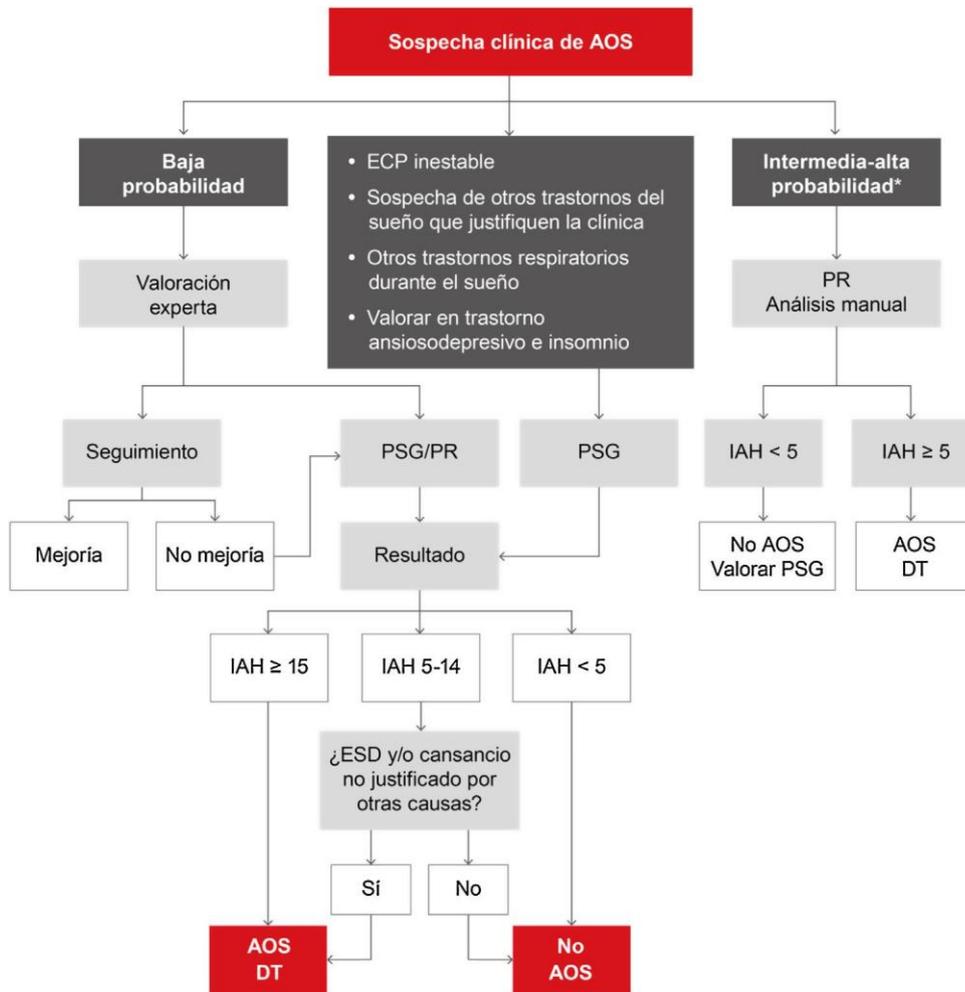


Figura 24. Algoritmo propuesto para el diagnóstico de pacientes con sospecha de AOS a nivel especializado. DT: decisión terapéutica; ECP: enfermedad cardiopulmonar; ESD: excesiva somnolencia diurna; IAH: índice de apnea-hipopnea; PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía. *Se define intermedia-alta probabilidad por la presencia de ESD (Epworth > 10) y 2 de los siguientes 3 criterios: ronquido intenso habitual, despertares asfícticos o apneas observadas y/o hipertensión arterial. Fuente: DIC (1).

El análisis del estudio puede ser automático (el software analiza los eventos) o manual (un profesional cualificado marca de forma manual los eventos). Los consensos recomiendan análisis manual. Existe también el análisis secuencial que consiste en hacer a todos un análisis automático y solo análisis manual si el IAH automático (121). Esto se ha visto que es igual que hacer un análisis manual en todos los estudios (120).

Las limitaciones de la PR frente a la PSG son (122):

- Infraestima el IAH porque desconocemos tiempo de sueño.
- Infraestima el número de hipopneas, ya que solo se tienen en cuenta las que cumplen criterio de desaturación.

1.6.3. Métodos simplificados de diagnóstico

Los estudios simplificados, son de tipo IV y constan de 1-2 canales oximetría y/o flujo (presión nasal (PN)). Son baratos, de manejo sencillo y con posibilidad de análisis automático y manual.

La indicación de estos estudios es en pacientes con moderada y alta probabilidad clínica de AOS (123). Pueden ser el futuro del diagnóstico de la AOS clínicamente relevante en Atención Primaria(124), pero siempre se debe contar con la posibilidad de ser enviados a una Unidad de mayor complejidad en el diagnóstico de AOS si el estudio es negativo y permanece una alta sospecha.

Los parámetros mínimos que se deben recoger en una oximetría nocturna están recogidos en la Tabla 10:

Tabla 10. Parámetros de un informe de oximetría

Variables oximétricas:	- Saturación de O ₂ basal, media y mínima. - ID3. - CT90.
Variables cardiacas	- Frecuencia cardiaca media, máxima y mínima
Análisis visual	- Morfología de des-resaturaciones ondulantes, llamado dientes de sierra.

CT90: Tiempo de SatO₂ < 90%. ID3: Índice de desaturaciones ≥ 3%. Fuente: autora.

Los parámetros mínimos que se deben recoger en un equipo de PN son las apneas e hipopneas en número e índice en relación con el tiempo total de registro. Estos estudios presentan numerosas limitaciones. No hay puntos de corte bien establecidos ni se pueden usar si hay otras comorbilidades cardiorrespiratorias o sospecha de trastornos no respiratorios del sueño.

1.6.4. Definición de los eventos

Una vez que tenemos la prueba de sueño, se procede a su interpretación (ver tabla 11).

Tabla 11. Definición de eventos respiratorios en la AOS

Apnea obstructiva	Reducción de >90% del flujo respiratorio de ≥ 10 s con esfuerzo respiratorio.
Apnea central	Reducción de >90% del flujo respiratorio de ≥ 10 s sin esfuerzo respiratorio.
Apnea mixta	Reducción de >90% del flujo respiratorio de ≥ 10 s con componente central y obstructivo. Reducción entre 30-90% del flujo respiratorio de ≥ 10 s con desaturación $\geq 3\%$ y/o arousal en el EEG.
Hipopnea	-Obstructiva: si ronquido o movimiento paradójico toracoabdominal o aplanamiento de la onda inspiratoria durante el evento. -Central: si reducción proporcional del flujo inspiratorio y amplitud del movimiento toracoabdominal sin los criterios de hipopnea obstructiva
Arousal	Ritmos alfa o theta o ritmos superiores a 16Hz (no husos de sueño) en cualquier fase de sueño (duración ≥ 3 s y precedida ≥ 10 s de sueño estable). En REM tiene que haber un aumento del tono del electromiograma mentoniano de ≥ 1 segundo
Índice de apnea-hipopnea (IAH)	Numero de apneas más hipopneas por hora de sueño (o de registro si no tenemos EEG).

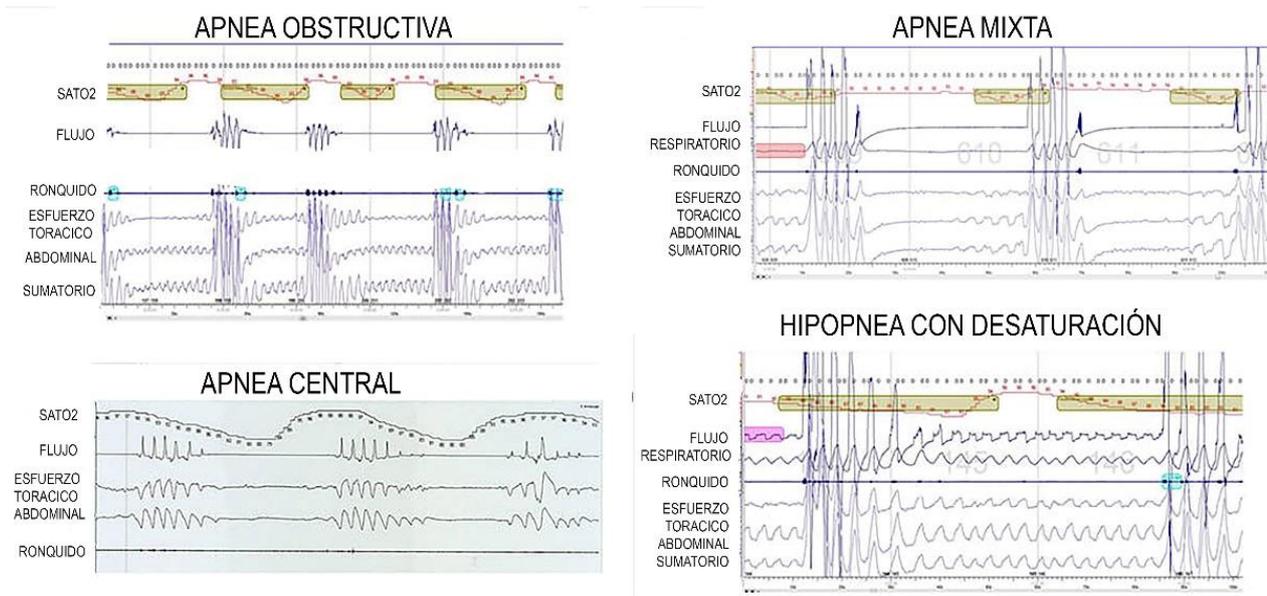


Figura 25. Principales eventos respiratorios en AOS. Fuente: Modificado de Campos Rodríguez, en Manual SEPAR de Neumología y Cirugía Torácica 2018.

Apneas centrales del sueño

La transición de la vigilia al sueño va acompañada de cambios fisiológicos que producen alteraciones importantes en el control de la respiración y pueden provocar trastornos respiratorios durante el sueño (TRS). Dentro de estos trastornos, la apnea central del sueño (ACS) es una manifestación de la inestabilidad de la respiración central. En aquellas personas que presentan un loop gain (una respuesta ventilatoria) elevada, se va a producir una hiperventilación ante pequeñas variaciones en la PaCO₂, iniciándose una cascada de episodios que perpetúan la inestabilidad respiratoria provocando apneas centrales recurrentes e incluso estrechamiento de la VAS. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de los TRS, en varias ocasiones, se superponen. De hecho, la inestabilidad respiratoria y el estrechamiento de la VAS son elementos clave tanto en la apnea central como en la obstructiva. Por esto, varias de las opciones terapéuticas actuales para la ACS derivan de abordajes empleados para el tratamiento de la AOS.

La definición de la ACS varía en la literatura médica según la población estudiada, la sospecha etiológica y la inclusión de hipopneas centrales. En adultos, la ACS se define, según la tercera Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3) (7), cuando hay un IAH > 5 episodios/h

de sueño y más del 50% de los episodios respiratorios son centrales. En pacientes con IC, la ACS generalmente se diagnostica cuando hay más de 15 episodios/h con al menos el 50% de estos episodios de carácter central, incluyendo hipopneas centrales. En ocasiones las hipopneas centrales cursan con cierre parcial de la VAS y consecuentemente se amputa la señal inspiratoria, la oposición de bandas en las hipopneas obstructivas frecuentemente está ausente y en ocasiones los pacientes con episodios centrales también roncan. Actualmente, esta diferenciación entre central y obstructivo es un paso necesario en el diagnóstico de la ACS, pero hay ocasiones en que la sospecha de episodios centrales viene determinada por el contexto clínico y puede resultar imposible diferenciar hipopneas obstructivas y centrales

Tabla 12. Definición de episodios respiratorios centrales

Apnea central	Ausencia o reducción $\geq 90\%$ de la señal de ≥ 10 s de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio
Hipopnea central	Reducción discernible (aproximadamente $> 30\%$ y $< 90\%$) de la amplitud de la señal respiratoria de ≥ 10 s de duración que se acompaña de una desaturación ($\geq 3\%$) y/o un microdespertar en el electroencefalograma

Se considera hipopnea central cuando existe una reducción proporcional del flujo inspiratorio y la amplitud del movimiento toracoabdominal sin cumplir los criterios de hipopnea obstructiva. No debe aparecer:

- Ronquido durante el episodio
- Movimiento paradójico toracoabdominal durante el episodio
- Aplanamiento inspiratorio de la onda de presión respecto a la respiración basal

Según el punto de vista fisiopatológico se pueden distinguir 2 subtipos específicos de ACS según los niveles de PaCO₂ en vigilia las ACS hipercápnicas y las ACS eucápnicas o hipocápnicas (ver tabla 13).

Tabla 13. Entidades médicas según el grupo de ACS.

ACS hipercápnicas	ACS normohipocápnicas
Lesión anatómica o funcional a nivel del centro respiratorio con disminución del impulso ventilatorio	Inestabilidad en el control respiratorio
Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita o idiopática	Insuficiencia cardíaca
Síndrome de hipoventilación-obesidad	Respiración periódica por altitud
Opiáceos	ACS idiopática
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Enfermedad cerebrovascular
Enfermedades neuromusculares: enfermedad de motoneurona, poliomielitis, neuropatía, miastenia, miopatías	Insuficiencia renal en estadio avanzado
Alteraciones restrictivas toracógenas: cifoescoliosis	Acromegalia
Lesiones estructurales: tumor cerebral, síndrome de Arnold-Chiari, enfermedades cerebrovasculares	ACS emergente a tratamiento

ACS: apnea central del sueño. Fuente: autora.

De todas ellas, la más frecuente es la ACS asociada a la IC, aumentando la frecuencia de respiración de Cheyne Stockes (RCS) a medida que empeora la función ventricular. Está asociado a aumento de arritmias ventriculares y de mortalidad. En cuanto al tratamiento de este grupo de ACS, el primer paso es optimizar el tratamiento médico de la IC. Posteriormente si persisten, se prescribe CPAP y si esta no suprime los episodios centrales ~~residuales~~ (IAH residual >15), el tratamiento con CPAP debe suspenderse y la servoventilación adaptativa (SVA) podría ser una opción. Antes

de comenzar el tratamiento con SVA se debe evaluar la función sistólica (si FEVI \leq 45% contraindicado SVA) (125). En pacientes no respondedores de CPAP-SVA, o con contraindicación de SVA, eO_2 nocturno de bajo flujo, máximo 4 l/m, podría ser una opción terapéutica. Se podrían usar BPAP-ST, acetazolamida y teofilina en la IC con ACS normo/hipocápnic, solo si fallan las opciones previas, vigilando estrechamente al paciente.

1.7. Tratamiento de la AOS

Los objetivos del tratamiento de la AOS consisten en resolver los signos y síntomas de la enfermedad, restaurar la calidad del sueño, normalizar el IAH, mejorar en lo posible la saturación de oxígeno, reducir el riesgo de complicaciones y disminuir los costes de la enfermedad. Por ello, se recomienda una aproximación terapéutica multidisciplinar (1).

Los diferentes tratamientos no son excluyentes, sino complementarios y se deben valorar desde un punto de vista predictivo, preventivo, personalizado y participativo.

El tratamiento de la AOS debe ir dirigido al fenotipo del paciente, tratando de individualizar y teniendo en cuenta la clasificación por fenotipos fisiopatológicos que nos permite hacer una aproximación inicial a la terapia como vemos en la figura 27. El 69% presenta un fenotipo anatómico.

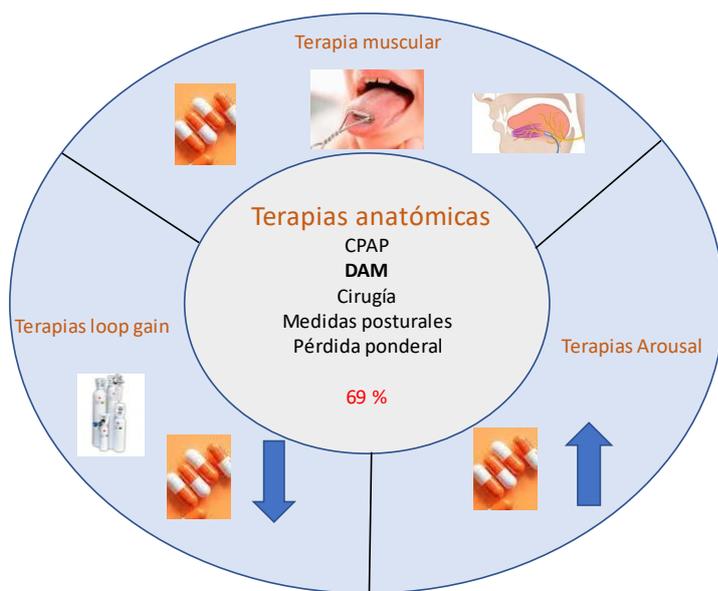


Figura 26. Terapias en la AOS adaptadas a los fenotipos fisiopatológicos. Fuente: adaptado de Eckert (22).

1.7.1. Medidas generales

Existen unas medidas generales que deben ser recomendadas a todos los pacientes con el objetivo de reducir los factores de riesgo que favorecen la AOS.

- **Control de peso**

La obesidad es un factor modificable. El exceso de peso se asocia al desarrollo y a la severidad de la AOS. En pacientes con elevado IMC se ha visto una alta prevalencia de AOS (entre el 50%-77%). Existen numerosos estudios que han demostrado que la reducción de peso es capaz de disminuir el índice de eventos respiratorios, y mejorar los síntomas y la oximetría nocturna. Un descenso de peso entre el 10%-15% puede reducir el IAH en más de un 25%(11), pudiendo llegar a ser curativo (IAH < 5) en casos de apnea obstructiva leve(126). Las estrategias de pérdida de peso se basan inicialmente:

1. Ingesta calórica reducida
2. Aumento de la actividad física en el marco de un programa integral
3. Estrategias de tipo conductual

En la obesidad grave, la dificultad para mantener la pérdida de peso requiere estrategias más duraderas que deberán ser evaluadas en unidades especializadas, donde se valorará la indicación de fármacos antiobesidad o tratamiento quirúrgico. Los medicamentos para la obesidad deben usarse como segundo peldaño, después de cambios en el estilo de vida (dieta balanceada e incremento de la actividad física) y deben considerarse en pacientes con un IMC de ≥ 30 kg/m², o en aquellos con un IMC ≥ 27 kg/m² con comorbilidades mayores asociadas (diabetes, hipertensión, dislipemia, apneas del sueño). Si transcurridos 3 meses no se alcanza una pérdida de peso >5% debe considerarse suspender la medicación y/o cambiar a otro fármaco. Aquellos pacientes con AOS y un IMC ≥ 35 en los que han fracasado las medidas de intervención sobre reducción de peso, podrían ser candidatos a cirugía bariátrica en unidades especializadas si no existen contraindicaciones(127). Se puede considerar que ha habido una respuesta favorable a la cirugía bariátrica cuando se produce una reducción del IAH entre un 20-50%. El éxito de la cirugía ocurrirá

si el IAH residual se ha reducido un 50% (y es menor de 20), en pacientes con IAH previo basal mayor de 20(128) . La mayoría de los autores concluyen que la reducción de peso conseguida, sólo se mantiene a corto/medio plazo (1-2 años) con alta probabilidad de recaída. Los resultados de los estudios sobre cirugía bariátrica deben ser interpretados con cautela debido a los sesgos metodológicos que presentan algunos de ellos (129).

- **Higiene de sueño**

Una buena higiene de sueño es la que permite conseguir un sueño adecuado tanto cualitativa como cuantitativamente, para mantener una salud física y mental que aseguren una buena calidad de vida.

En pacientes con AOS la privación del sueño puede reducir el tono muscular y aumentar la colapsabilidad de la vía aérea superior empeorando la gravedad de este proceso.

Además, una mala higiene del sueño puede empeorar el cumplimiento del tratamiento con presión positiva provocando una pérdida del control y afectando al coste-efectividad de esta terapia.

Todos los pacientes deben recibir estas recomendaciones para obtener una buena higiene del sueño

- **Hábitos tóxicos**

El abandono del consumo de tabaco y del hábito enólico, así como evitar la ingesta de alcohol al menos seis horas antes de acostarse, son medidas que deben acompañar siempre a las demás recomendaciones generales (130).

- **Fármacos**

Se deben evitar los fármacos depresores del sistema nervioso central en pacientes con AOS, ya que pueden disminuir la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia y aumentar la colapsabilidad de la vía aérea superior. En caso de ser necesario el uso de hipnóticos hay que seleccionar aquellos de vida media corta, que no tengan efecto benzodiazepínico. La zopiclona(131), el zolpidem y la trazodona, pueden ser los indicados en pacientes con bajo umbral de arousabilidad y desaturaciones profundas (132).

En cuanto a terapias sobre la musculatura de la VAS se realizó un estudio en 20 pacientes con

AOS, con terapia combinada de atomoxetina (inhibidor de la recaptación de norepinefrina) y oxibutinina (bloqueante muscarínico) incrementando la respuesta del músculo geniogloso durante el sueño y disminuyendo significativamente el IAH. Entre los inconvenientes de este estudio están que el efecto sostenible debe ser demostrado, así como la respuesta clínica, la dosis requerida, los efectos secundarios y los grupos de pacientes en los que el medicamento puede ser eficaz(133).

Respecto a la posibilidad de disminuir la respuesta ventilatoria (loop gain), la oxigenoterapia y la acetazolamida (inhibidor de la anhidrasa carbónica) reducen el LG en un 40% y el IAH en sueño NREM hasta un 50%.

- **Permeabilidad nasal**

El estado de la permeabilidad nasal puede influir tanto en la fisiopatología del ronquido y de la AOS como en la eficacia de la terapia con CPAP. En caso de pacientes con congestión nasal o rinitis, hay que asegurar una adecuada permeabilidad de las fosas nasales (134), mediante el uso de fármacos tópicos nasales: descongestionantes (vasoconstrictores, anticolinérgicos) y/o antiinflamatorios (corticoides). El montelukast (antagonista de receptores de leucotrienos) mejora la somnolencia diurna en adultos con rinitis alérgica pero no se ha estudiado su efecto sobre los eventos respiratorios. Los dilatadores nasales son dispositivos que actúan sobre el área de la válvula nasal, incrementando la capacidad ventilatoria a ese nivel. Existen multitud de dilatadores nasales, sin embargo no están validados. Algunos autores consideran su utilidad potencial para mejorar la tolerancia a la presión positiva porque permitirían reducir el nivel de presión. También podrían ayudar a identificar a candidatos a cirugía de válvula nasal en pacientes con mejoría sintomática por su uso. En ningún caso se consigue con ellos una disminución del IAH y mucho menos la curación de la AOS, por ello, deben ser considerados con muchas reservas(135).

- **Tratamiento posicional**

La posición corporal en supino puede influir en la gravedad de la AOS ya que hasta en un 70% de los casos afecta a la intensidad y duración de los eventos respiratorios. El objetivo de la terapia posicional es evitar la posición de decúbito supino durante el sueño. Existe un fenotipo concreto no infrecuente de persona joven, poco sintomática, con bajo IMC y con IAH bajo (IAH < 15) con AOS

de predominio supino que podría beneficiarse de la terapia posicional.

Los dispositivos posicionales pueden ser pasivos cuando su mecanismo consiste en impedir físicamente la posición supina. Un ejemplo clásico es la pelota de tenis cosida en la espalda de la prenda con la que se duerme, arneses con obstáculos voluminosos en la espalda del paciente o almohadas que obligan a dormir en determinadas posturas. Existen también dispositivos activos vibratorios (Somnibel®, Night Balance®, Night Shift®) capaces de detectar la posición corporal y los cambios en la actividad del paciente(136). Generan estímulos vibratorios que inducen al cambio de posición de supino a no supino durante el sueño. Los dispositivos vibratorios han demostrado su eficacia frente a placebo a corto-medio plazo, disminuyendo el tiempo en supino, mejorando discretamente la somnolencia diurna (1,58 puntos en la escala de Epworth) y el IAH (7,38 eventos/hora). Actualmente se recomienda como tratamiento único en pacientes con episodios respiratorios exclusivamente en supino o con un IAH < 15/h en otras posiciones, siempre con confirmación del control de la enfermedad, como adyuvante que permita disminuir la presión del tratamiento con CPAP en pacientes con predominio de episodios en supino y en aquellos pacientes con predominio de episodios en supino que rechazan las terapias de primera línea de tratamiento. No hay estudios que analicen su impacto sobre las complicaciones cardiovasculares o la oximetría nocturna(137, 138)

- **Terapia miofuncional**

La acción de los músculos dilatadores de la VAS mantiene abierta la vía aérea durante el sueño, por lo parece claro que el entrenamiento de estos músculos puede contribuir a mejorar el control de la enfermedad. La terapia miofuncional consiste en realizar ejercicios isotónicos e isométricos sobre estructuras orales (labios y lengua) y orofaríngeas (paladar blando y pared lateral de la faringe). Se ha evidenciado que es efectiva en el tratamiento del ronquido, sobre todo del ronquido simple. En pacientes con AOS existen estudios randomizados que han demostrado que pueden disminuir el IAH hasta un 50% ($24,5 \pm 14,3/h$ a $12,3 \pm 11,8/h$), mejorar la saturación mínima, la somnolencia diurna y calidad de vida, por lo que en casos seleccionados podría ser un complemento a otros tratamientos de la AOS(139). El principal problema que presenta este tratamiento es que se necesita

un cumplimiento estricto por parte del paciente de los ejercicios a realizar diariamente. Se considera que la terapia miofuncional es una alternativa terapéutica en pacientes con AOS leve- moderada, no obesos o como un tratamiento concomitante para mejorar la eficacia y tolerancia de la CPAP o como tratamiento complementario en los pacientes con DAM.

1.7.2. Presión positiva continua en la vía aérea.

Los dispositivos de CPAP (acrónimo de Continuous Positive Airway Pressure) son el tratamiento de elección para la AOS moderada o grave desde su aparición. En 1981 Colin Sullivan y sus colaboradores presentaron en la revista Lancet los resultados obtenidos tras aplicar presión positiva continua en las vías respiratorias, para tratar la AOS (140). Supuso un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad ya que eliminó la necesidad de realizar traqueostomía a estos pacientes graves.

La evidencia científica ha demostrado que la CPAP es capaz de controlar los síntomas, mejorar el control de la tensión arterial, proteger de la aparición de eventos cardio y cerebrovasculares, disminuir la accidentabilidad y reducir la morbilidad cardiovascular(1, 134)

Como se ha comentado previamente los eventos respiratorios son secundarios a distintos grados de colapso de la vía aérea. Si la Presión crítica que se produce durante la inspiración no se contrarresta por la fuerza que genera la contracción de los músculos dilatadores y abductores de la VAS, se colapsa. Es aquí donde radica el beneficio de la CPAP que tiene una acción neumodilatadora, imitando la acción de la musculatura dilatadora gracias a la presión positiva. Este mecanismo de acción se consigue principalmente aumentando la sección de la VAS que como veremos más adelante, es el mismo de los DAM. La CPAP no actúa provocando ningún reflejo; es simplemente un fenómeno mecánico. La aplicación de la CPAP da lugar a un incremento de la sección de la VAS, con un especial aumento de los diámetros de izquierda a derecha más que de los anteroposteriores. Produce un incremento en la CRF y se ha sugerido que ello podría causar, a su vez, un aumento de los diámetros de la VAS. En resumen, podemos considerar que los efectos de la CPAP son:

1. Incremento en el volumen y sección desde la zona nasofaríngea a la orofaríngea, especialmente en la zona retropalatina y retrolingual.

2. Aumento de los diámetros laterales, en menor medida de los antero posteriores.
3. Disminución del espesor de las paredes laterales de la faringe.
4. Cambios estructurales en los tejidos blandos.
5. Incremento en la CRF.
6. Efectos cardiovasculares: aumento de la presión intratorácica que disminuye el retorno venoso, y mejora el gasto cardiaco.

La CPAP es un dispositivo habitualmente de policloruro de vinilo (PVC) con una entrada y salida de flujo aéreo. Presenta una turbina que toma aire ambiente y genera un flujo constante y regulable (a través de unos sensores de flujo-presión y un microprocesador), capaz de presurizar y mantener permeable la VAS. Modificando el flujo se puede cambiar el nivel de presión de una manera directamente proporcional. Para que la presión que llega al paciente sea la apropiada la continuidad del circuito debe ser estanca, sin fuga, salvo la calibrada en la interfaz. El flujo y la presión se hacen llegar a la VAS del paciente a través de un circuito formado por una tubuladura y una mascarilla sujetos a la cabeza del paciente mediante un arnés, ajustándose a la cara de la mejor manera posible para evitar pérdidas de presión por fugas no intencionales (141). Es fundamental establecer una válvula espiratoria que habitualmente se localiza en la mascarilla, para producir una fuga intencional evitando así la reinhalación del aire espirado (“rebreathing”).

A estos dispositivos de presión positiva se les puede acoplar otros accesorios: humidificadores-calentadores, forros protectores de tubos para evitar condensación, tubos calefactados para mejorar el confort, conectores para administrar oxígeno suplementario y filtros antimicrobianos.

Indicaciones CPAP

Una vez establecido el diagnóstico, para indicar el tratamiento con CPAP en pacientes con AOS hay que tener en cuenta el índice de eventos del estudio de sueño, la sintomatología y la comorbilidad asociada. Según las últimas recomendaciones DIC 2021(1), las indicaciones del tratamiento con CPAP son las siguientes:

1. Pacientes con IAH ≥ 15 con somnolencia diurna excesiva (Epworth >10), alteraciones de su calidad de vida relacionadas con el sueño (ronquido intenso, episodios de asfixia nocturna, insomnio, cefalea matutina, nicturia, deterioro del rendimiento laboral o académico, repercusión social y/o cansancio durante el día) y/o hipertensión arterial (sobre todo si es resistente o refractaria). No hay evidencia para recomendar sistemáticamente el uso de CPAP si no se cumplen estos criterios, con la intención de reducir el riesgo de morbimortalidad por AOS.
2. Pacientes con AOS e IAH <15 muy sintomáticos o con elevada carga de comorbilidad cardiovascular, cerebrovascular o metabólica, pueden ser subsidiarios de un tratamiento de prueba con CPAP pactado de forma individualizada. En estos casos la CPAP podría tener mayor utilidad en prevenir los eventos cerebrovasculares que los cardiovasculares.

En caso de tratamiento de prueba individualizado con CPAP, fuera de las indicaciones previas, debe realizarse una evaluación a corto plazo de su eficacia y tolerancia para retirarla si no se objetiva respuesta. Aquellos pacientes sin indicación de CPAP, que la rechacen cuando esté indicada, que no la toleren a pesar de un intento durante un mínimo de 4 semanas o en los que fracase una prueba terapéutica; deben ser valorados, de forma individualizada, para recibir un tratamiento alternativo (cirugía, dispositivo de avance mandibular...).

Titulación del nivel de presión de los equipos de presión positiva

Los equipos de CPAP suministran presiones fijas en un rango que va de 4 cmH₂O (presión mínima para evitar el rebreathing) a 20 cmH₂O, si bien normalmente no se sobrepasan los 14 cm H₂O con este tratamiento. Cada paciente necesita un nivel de presión diferente que debe ser individualizado para corregir los eventos respiratorios obstructivos nocturnos. Establecer la presión óptima para cada individuo se denomina titulación. Se admiten varias opciones para realizar la titulación (142).

1. Titulación manual: durante una PSG se coloca una CPAP en la que se incrementa la presión progresivamente hasta eliminar los eventos respiratorios obstructivos. El ajuste de presión

mediante PSG se realiza según las recomendaciones de la AASM (143). En caso de necesidad de presiones muy elevadas se recomienda continuar titulando mediante un sistema de bipresión. Se sugiere realizar esta titulación en pacientes con enfermedad cardiopulmonar inestable, sospecha de trastornos respiratorios complejos (apneas centrales, síndrome de hipoventilación- obesidad) o en los que no se pueda realizar la titulación por otros métodos (1).

2. Titulación automática. Mediante un dispositivo de autoCPAP(144), se detectan los eventos respiratorios obstructivos y se adapta de forma automática el nivel de presión para corregirlos teniendo en cuenta las fugas. La autoCPAP trabaja dentro de un rango de presiones que hay que configurar previamente. El ajuste de presión mediante autoCPAP debe basarse en el análisis visual de las curvas de flujo, los eventos, la presión y las fugas; para seleccionar la mínima presión eficaz (en el 90-95% del trazado) que cubra el 90% de la gráfica, descartados los picos de fuga. El registro debe disponer al menos de 5 horas válidas para el análisis (1).

3. Uso de fórmulas matemáticas que emplean variables clínicas y los resultados del estudio de sueño. Su uso es muy limitado por sus resultados poco consistentes y si se toma una decisión terapéutica en base a ellas, es necesario realizar una prueba de titulación con PSG o autoCPAP a posteriori(1). Las ecuaciones más utilizadas se muestran en la tabla 14.

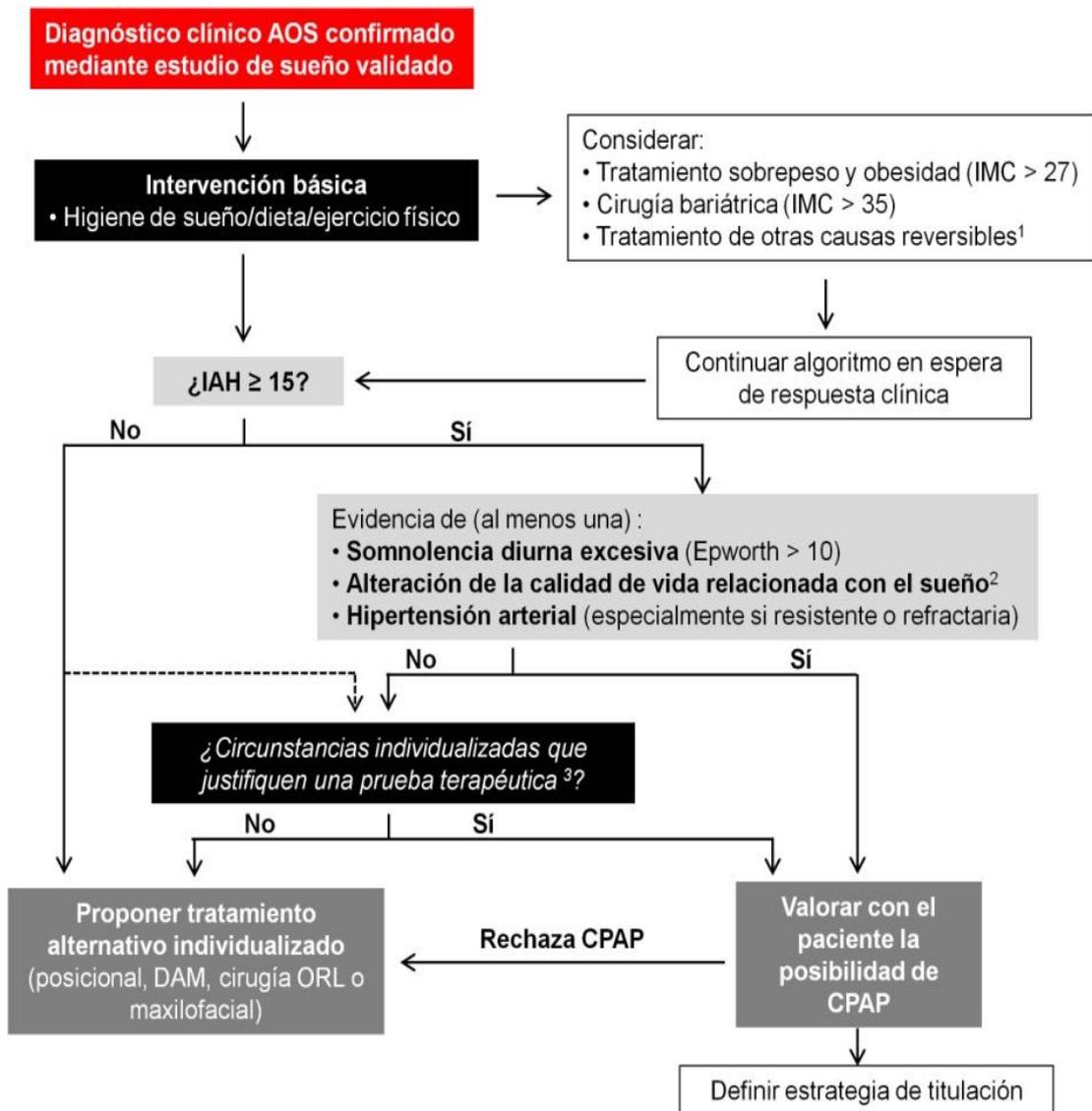
Tabla 14. Ecuaciones utilizadas en el cálculo de presión de titulación.

Fórmula matemática	Resultado (cmH₂O)
Hoffstein	Presión = (IMC x 0,16) + (CC x 0,13) + (IAH x 0,04) – 5,12
Stradling	Presión = (ID ₃ x 0,048) + (CC x 0,128) + 2,1
Series	Presión = (IMC x 0,193) + (CC x 0,077) + (IAH x 0,02) – 0,611

IMC: Índice de masa corporal. CC: circunferencia de cuello. IAH: Índice de apnea-hipopnea. ID- índice de desaturación de oxígeno ≥3. Fuente: autora.

También nos permite optimizar la presión de tratamiento la telemedicina, cada vez más desarrollada e introducida en nuestra práctica clínica diaria. La telemedicina es la práctica a distancia de la medicina mediante el empleo de las Tecnologías de la Información y la Comunicación. Es una disciplina que con la pandemia, ha alcanzado su máximo desarrollo. Se puede emplear en todas las fases del proceso asistencial de la AOS (diagnóstico, inicio del tratamiento y durante el seguimiento). Hoy en día muchos de los dispositivos de presión positiva registran datos de uso, fugas y eficacia (IAH residual). Además pueden transmitir los datos a distancia de forma segura y fiable para ser visualizados tanto de manera gráfica y numérica, mediante sus softwares correspondientes (145). De esta forma podemos ajustar el dispositivo telemáticamente, pudiendo hacer cambios remotos en los parámetros.

En la figura 27, se resume el algoritmo terapéutico recomendado por el DIC de 2021 (1).



1. Hipertrofia amigdalар, alteraciones dentofaciales graves, acromegalia, hipotiroidismo y otras.
2. Ante la ausencia de cuestionarios específicos de uso clínico se recomienda considerar ronquidos intensos, episodios asfícticos, insomnio, cefalea matutina, nicturia, deterioro del rendimiento laboral o académico, repercusión social y/o cansancio.
3. Utilizar CPAP con valoración a corto plazo de eficacia terapéutica y retirada si no se objetiva respuesta.

Figura 27. Algoritmo terapéutico para la apnea obstructiva del sueño. Fuente: DIC (1) .

Adherencia y Efectos adversos del tratamiento con presión positiva

A pesar de los avances que se han producido en las características físicas de los dispositivos (máquinas de menor tamaño, menos ruidosas..) existen aún problemas de adherencia a la terapia. Los datos publicados muestran que entre 5% y un 25% de los pacientes rechazan el tratamiento con CPAP(146) y la adherencia varía también con el paso del tiempo de tal manera que parece que en torno al 25 % de los pacientes que inician el tratamiento lo abandonan antes de los 5 primeros años (147). Sabemos que los problemas que surgen en las dos primeras semanas de tratamiento influyen de manera significativa en el cumplimiento posterior. Es en este periodo cuando surgen la

mayoría de los efectos secundarios derivados de la terapia que debemos detectar para mantener el cumplimiento. Existen dos grandes grupos de efectos secundarios: los derivados del uso de mascarilla y los secundarios a la presión positiva en la vía aérea (148). Normalmente son transitorios y se pueden solucionar cuando se detectan. En la tabla 15 se resumen los efectos secundarios y las medidas terapéuticas para resolverlos.

Tabla 15. Efectos adversos del uso de presión positiva y su tratamiento.

Efecto adverso	Características	Tratamiento
Obstrucción y/o congestión nasal	1. Es el más frecuente (aproximadamente 50% de los pacientes presenta algún síntoma nasal).	- Puede desaparecer espontáneamente. - Evitar fugas. - Lavados nasales con solución salina. - Corticoides tópicos nasales.
	2. Se produce por inflamación y edema de la mucosa nasal.	- Vasoconstrictores nasales (durante < 72 horas). - Antihistamínicos.
	3. En ocasiones puede tener relación con alteraciones previas (desviaciones septales..)	- Bromuro de ipratropio tópico nasal. - Humidificador-calentador. - Mascarilla oronasal. - Valoración ORL si no se soluciona con lo previo.
	4. Puede favorecerse por fugas bucales.	
Irritación o lesión cutánea	1. Puede aparecer a cualquier nivel de la	- Elegir una interfaz adecuada. - Mantener piel limpia y seca.

	<p>zona de contacto con la mascarilla (principalmente puente nasal).</p> <p>2. Tamaño inadecuado de mascarilla.</p> <p>3. Dermatitis de contacto o alergia a los componentes de la mascarilla.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ajuste y colocación correctos de la mascarilla. - Protección cutánea con apósitos hidrocoloides. - Alternar diferentes tipos de mascarillas para cambiar puntos de apoyo. - Mascarillas hipoalergénicas. - Consulta alergólogo o dermatólogo si precisa.
Sequedad orofaríngea	Debido al flujo aéreo y fugas bucales.	<ul style="list-style-type: none"> - Suele desaparecer antes de 4 semanas. - Humidificador-calentador. - Uso de mentonera para evitar fugas por boca. - Mascarilla oronasal. - Evitar presiones altas de CPAP y si son necesarias considerar BPAP o autoCPAP.
Epistaxis	Se produce por sequedad nasal.	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratación adecuada, lavados nasales con suero salino, evitar ambiente seco y caliente. - Humidificador-calentador. - Valoración ORL si persiste.
Irritación ocular	Por fuga de aire en la mascarilla hacia los ojos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ajuste y colocación correctos de la mascarilla o cambio de modelo.

Cefalea	Muy poco frecuente. Causa desconocida.	<ul style="list-style-type: none"> - Suele ceder espontáneamente. - Analgésicos antes de acostarse.
Insomnio	Normalmente se produce en la fase de adaptación.	<ul style="list-style-type: none"> - Configuración de rampa. - En caso necesario ciclo corto de ansiolíticos o hipnóticos no benzodiazepínicos.
Frío	Relacionado la temperatura de la habitación del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> - Controlar la temperatura de la habitación. - Hacer pasar el tubo por el interior de la ropa de la cama. - Humidificador-calentador.
Ruido	Producido por la turbina del equipo, por la fuga de la válvula espiratoria o por fugas no intencionadas.	<ul style="list-style-type: none"> - Controlar la dirección del flujo de la mascarilla para que no moleste.
Aerofagia	Se produce por deglución de aire.	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar presiones altas de CPAP y si son necesarias considerar BiPAP o autoCPAP. - Antiflatulentos (poco eficaces). - Elevar cabecera de la cama.
Claustrofobia	Por sensación de resistencia espiratoria al flujo de	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar mascarilla buconasal. - Evitar presiones altas de CPAP y si son necesarias considerar BiPAP o autoCPAP.

aire.

Relacionados con

la presión

(barotrauma, rotura

timpánica, enfisema

subcutáneo,

neumomediastino,

neumotórax,

neumoencéfalo)

Son excepcionales.

- Evitar presiones elevadas.
- Valoración de los antecedentes del paciente (neumotórax, enfisema bulloso, antecedentes de fractura de la base del cráneo.)

Fuente: elaborada a partir de referencia(134).

1.7.3. Otras terapias de presión positiva

- **AutoCPAP**

La autoCPAP es un equipo de presión positiva que se diferencian de la CPAP en que es capaces de detectar el ronquido y los eventos respiratorios obstructivos, de tal manera que adapta automáticamente el nivel de presión para corregir los eventos, teniendo en cuenta las fugas. Funciona con un rango de presiones, oscilando durante la noche entre un umbral mínimo y máximo.

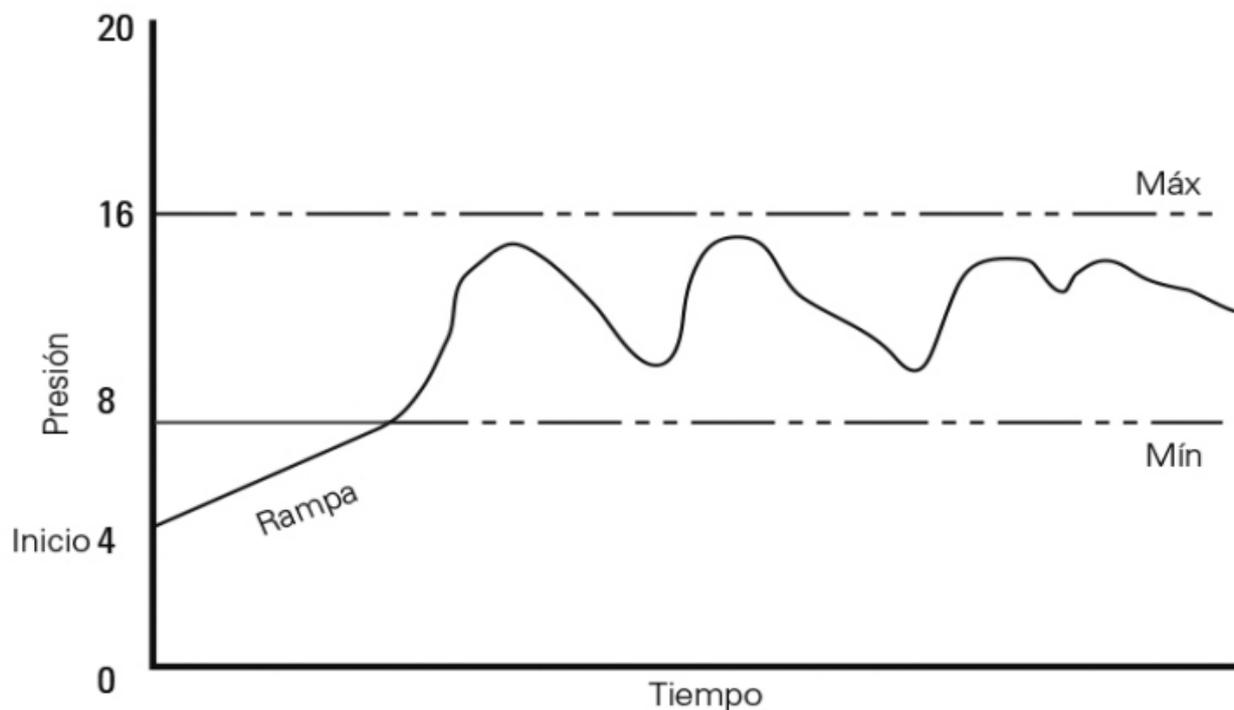


Figura 28. Ejemplo de variaciones de presión en dispositivo autoCPAP 8-16 cm H2O. Fuente: Resmed®

A falta de estudios comparativos de coste-efectividad entre la autoCPAP y la CPAP para el tratamiento de la AOS, no se han encontrado diferencias entre ellas en cuanto a la adhesión al tratamiento, somnolencia diurna o en la calidad de vida. Entre los inconvenientes de las autoCPAP están el mayor coste y la falta de estandarización de los distintos equipos que hay en el mercado.

La indicación de autoCPAP ha de realizarse de forma individualizada, tras un intento previo de tratamiento con CPAP de 3 meses (149), siendo potencialmente beneficiosa en pacientes con necesidades de presiones muy elevadas o muy variables (apnea posicional, fase dependiente(150), problemas de cumplimiento, efectos adversos, pacientes sometidos a cirugía bariátrica con elevado IAH residual mientras siguen perdiendo peso) (142). La AASM recomienda excluir de su uso a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, uso crónico de opiáceos, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades neuromusculares, necesidad de oxigenoterapia nocturna,

procesos que cursen con desaturación nocturna (síndrome de obesidad hipoventilación) y apneas centrales (151).

- **Bipresión**

La indicación de tratamiento con doble nivel de presión o BPAP incluye a todos los trastornos de sueño que cursan con hipoventilación alveolar nocturna, es decir, aquellos pacientes que presentan un nivel de ventilación alveolar inadecuado para mantener el intercambio normal de gases, que condiciona finalmente hipoxemia e hipercapnia (152). Los mecanismos que conducen a una hipoventilación alveolar se indican en la figura 30 (153, 154),

Muchos de los trastornos de hipoventilación presentan una combinación de las 4 condiciones fisiopatológicas al ser trastornos complejos que implican alteraciones a distintos niveles, como vemos en la figura 29.



Figura 29. Factores que contribuyen al desarrollo de hipoventilación alveolar y apnea central.

Fuente: autora.

El doble nivel de presión se caracteriza por presentar dos presiones, a diferencia de la CPAP que es una presión continua a lo largo del ciclo respiratorio. Una presión se aplica durante la inspiración llamada IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure) y la otra presión durante la

espiración llamada EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure), siendo menor que la IPAP. Al establecer dos presiones, es más fácil de tolerar que una CPAP a altas presiones (155). Según las recomendaciones de la AASM en los pacientes con AOS en los que los eventos obstructivos no se corrigen a pesar de CPAP a 15 cmH₂O en el estudio de titulación se aconseja cambio a BPAP.

- **Servoventilación**

En las apneas centrales en las que persiste IAH > 15 tras tratamiento optimizado de la patología de base y de la presión de la CPAP; existe la opción de la servoventilación adaptativa si no hay contraindicaciones. Estos dispositivos analizan el patrón respiratorio del paciente, tanto el flujo como la ventilación minuto y ajustan la presión soporte (PS) de forma anticipada. Si el valor objetivo de ventilación alveolar no se consigue, los dispositivos suministran más presión soporte. Si el valor objetivo se sobrepasa, la presión soporte disminuye. Generalmente los equipos de servoventilación aplican 2 niveles de presión: EPAP para mantener permeabilidad de la VAS y PS, esencial para corregir hipopnea/apnea central. Mientras que en la BPAP el volumen corriente (VC) administrado es prácticamente igual en cada ciclo debido a una presión soporte fija, con la servoventilación el VC es variable al cambiar la PS. En caso de apnea central el servoventilador puede administrar ciclos respiratorios mandatorios gracias a una frecuencia respiratoria de rescate configurada en el equipo.

1.7.4. Cirugía de la VAS

Los tratamientos quirúrgicos los podemos clasificar en los que van dirigidos a favorecer la adherencia al tratamiento y a disminuir los niveles de presión de la CPAP (septoplastia, rinoplastia, resección de cornetes...) y los que presentan intención curativa, presentando resultados muy variables.

- **Cirugía nasal**

El tratamiento de la obstrucción nasal tiene 3 objetivos.

1. Puede reducir la obstrucción nasal
2. Puede reducir la severidad de la AOS

3. Puede facilitar el tratamiento de la AOS, permitiendo que la vía aérea nasal despejada mejore la adherencia a la terapia de presión positiva continua.

Debido a que hay múltiples causas de obstrucción nasal, la combinación de una buena historia médica, un examen físico exhaustivo y un diagnóstico certero es muy importante a la hora de seleccionar un tratamiento tanto médico como quirúrgico. Verse y Pirsig realizaron una revisión de la literatura que demostraba que el tratamiento médico producía en un 9 % de los pacientes la resolución de la apnea del sueño y el tratamiento quirúrgico en un 18 %(156).

Existen diferentes tratamientos a nivel nasal (valvuloplastia, turbinoplastia inferior y septoplastia).

- **Cirugía palato-orofaríngea**

La adenoidectomía y la amigdalectomía son procedimientos muy frecuentes en la práctica habitual de la especialidad de Otorrinolaringología. Existen muchas técnicas por medio de las cuales se pueden realizar estos procedimientos y la tecnología favorece a que cada vez tengamos diferentes herramientas. No obstante, al margen de los avances tecnológicos, los fundamentos de la cirugía no han cambiado significativamente a lo largo del tiempo y sigue siendo una cirugía bastante segura (157):

En cuanto a la amigdalectomía, se plantea cuando existen las siguientes indicaciones:

- Absolutas: Cáncer amigdalario, obstrucción grave de la vía aérea en la orofaringe por hipertrofia amigdalario y a partir del segundo episodio de absceso periamigdalino.
- Relativas: Amigdalitis de repetición > 7 o más episodios en el último año o 5 al año en los últimos dos años o 3 al año en los últimos tres años) o amigdalitis crónica: persistencia más allá de 3 meses pese a tratamiento médico adecuado.

Respecto a las faringoplastias, la Uvulopalatofaringoplastia (UPPP) clásica o sus variantes tienen un lugar importante en la cirugía de la VAS para la AOS, sin embargo se recomiendan técnicas con mínima resección de musculatura y que no dejen cicatrices concéntricas, para evitar los efectos secundarios(158) .

- **Cirugía de la hipofaringe**

La zona retrolingual se considera un área importante de obstrucción de la VAS en pacientes con AOS como hemos visto anteriormente en este texto. La correcta valoración del patrón de colapso del paciente es esencial para la selección de un abordaje quirúrgico exitoso a este nivel. La DISE ha permitido seleccionar de una forma más precisa a los pacientes que pueden o deben de ser operados, así como la técnica más adecuada.

El Abordaje Cervical Externo con Reducción Base Lengua mediante cervicotomía suprahiodea fue publicada por Chabolle y colaboradores en 1999, para la apnea severa (159). El autor describe una resección de hasta 27 cc con un buen control de los pedículos vasculonerviosos, estando asociado o no a una resección parcial de epiglotis. La resección abierta de la base de la lengua también ha sido descrita; sin embargo, esta implica una osteotomía mandibular y una traqueostomía. A pesar de lograr una tasa de éxito en pacientes seleccionados de hasta un 80 % (reducción mayor del 50 % del IAH), la morbilidad es alta, por lo que a día hoy ha sido reemplazada por las técnicas transorales.

Cirugía TORS base de lengua: abordaje robótico. Esta técnica fue descrita para la cirugía de la base de la lengua en 2010 (160) . Se asiste del sistema robot “da Vinci” (Intuitive Surgical, Sunnyvale, Ca, USA). Permite efectuar una resección amplia del tejido de la base de la lengua que incluye tejido linfático y muscular. Presenta la ventaja adicional de menor riesgo de lesión a las estructuras vasculonerviosas de la zona, sin embargo, el coste es alto.

- **Cirugía de la región epiglótica**

El colapso primario de la epiglotis puede ser responsable del fracaso de la CPAP(161). Está indicada cuando existe una clara demostración en la DISE de un colapso epiglótico primario causando obstrucción y presenta una deglución preoperatoria normal. Hay que evitarla en pacientes de edad avanzada debido al riesgo aumentado de aspiración.

- **Otras técnicas de tratamiento cervical: Suspensión Lingual**

Incluye a aquellas técnicas que movilizan la lengua y crean un espacio retrolingual mayor sin necesidad de realizar osteotomía mandibular, como sería el caso de las diferentes técnicas de genioplastia de avance, el avance del geniogloso, etc

- **Suspensión del hioides**

El hueso hioides es la única estructura rígida en la pared anterior de la hipofaringe. Los músculos geniogloso, geniohioideo y constrictor faríngeo se encuentran insertados en él y, su posición es, por tanto, clave para la permeabilidad de la VAS. Existen distintas técnicas ya que se han descrito diversas modificaciones. Inicialmente se realizaba la fijación del hueso hioides al borde inferior de la mandíbula (162), pasando a una “tirohioidopexia” como parte de la cirugía multinivel, o fijación de este al cartílago tiroideos (96). La cirugía multinivel con técnicas sobre el hioides puede resultar más beneficiosa en pacientes amigdalectomizados, con un IAH de grado moderado-severo y con un IMC < 25 en los que exista un colapso predominantemente lateral a nivel de la faringe-hipofaringe (163).

- **Estimulación del nervio hipogloso**

Existen tratamientos dirigidos a mejorar el control y la función de los músculos de la faringe como la estimulación del nervio hipogloso (ENH). Se realiza a través de un dispositivo eléctrico que contiene un cable dirigido hacia la lengua y otro cable sensor dirigido al diafragma que coordina la respiración con la contracción del músculo geniogloso y produce un aumento en el tono faríngeo. Como resultado se produce una protrusión de la lengua evitando la obstrucción retrolingual. La estimulación se puede producir de dos maneras, de forma intermitente (sincronizada con la respiración) o de forma continua.

- **Traqueotomía**

En 1969, Khulo realizó la primera traqueotomía en AOS (164). Fue muy empleada para el tratamiento de la AOS entre los años setenta y ochenta, hasta que surgió la CPAP en 1981 (140). La traqueotomía supone un “bypass”, evitando por completo cualquier obstrucción de la VAS. Con la introducción de la CPAP y las distintas técnicas quirúrgicas mencionadas previamente la

traqueotomía poco a poco va cayendo en desuso como consecuencia de su morbilidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes traqueotomizados.

1.8. Dispositivos de avance mandibular

1.8.1 Introducción

Los dispositivos de avance mandibular (DAM) se incluyen dentro de los dispositivos intraorales (DIO). Se utilizan durante el sueño y modifican la posición de la mandíbula, de la lengua y de otras estructuras de soporte de la VAS para el tratamiento del ronquido(165) y/o AOS (1).

Recapitulando la historia de estos dispositivos, George Cattlin describió en su libro “The Breath of life” en 1861 (166), como a los indígenas de América se les instaba a dormir con la boca cerrada, evitando de esta manera los efectos adversos de la respiración bucal. Más adelante, Pierre Robin utilizó un dispositivo intraoral para adelantar la mandíbula en niños con hipoplasia mandibular. En la misma línea, Cartwright y colaboradores en 1982, diseñaron un retenedor de la lengua para el tratamiento de la AOS, comenzando a partir de entonces un ininterrumpido camino para encontrar una terapia no invasiva alternativa a la CPAP(167) y a la cirugía (UPPP...). En 1995 la AAMS, incluyó por primera vez en las guías clínicas sobre el manejo de pacientes con AOS, el uso de dispositivos intraorales para el tratamiento de apnea del sueño y desde entonces su uso ha crecido significativamente(168, 169). En el año 2011 la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) recomendó el uso de DAM dentro de las normativas de tratamiento del AOS. Sin embargo, la falta de cobertura de este tratamiento con DAM por parte del Sistema Nacional de Salud ha conducido a una utilización muy escasa del mismo en nuestro país. Así llegamos al DIC (1) de 2021 donde se recogen ensayos controlados aleatorizados (ECA) que permiten abordar los efectos del tratamiento con DAM sobre los distintos aspectos del AOS(170-176).

1.8.2. Tipos de dispositivos intraorales

Podemos encontrar tres grupos de DIO en función de su mecanismo de acción:

- Elevadores del velo del paladar
- Retenedores linguales

- Dispositivos de avance mandibular (DAM).

Son los DAM los que presentan la mayor utilidad en la AOS.

1.Elevadores del velo del paladar

Pueden funcionar como un puente en aquellos pacientes sometidos a cirugía de partes blandas con AOS y en pacientes con ronquido. Al elevar el velo del paladar, la úvula se sitúa en un plano más superior de manera que se atenúa, e incluso desaparece, la vibración generada por el paso del aire durante el sueño y que es la causa principal del ronquido(177). Podemos distinguir dos tipos de aparatos: ASPL (Adjustable Soft Palate Lifter®) y Equalizer (Equalizer Airway Device®)

- ASPL (Adjustable Soft Palate Lifter®)

Diseñado por H. Paskow para elevar ligeramente el velo del paladar y evitar la vibración del paladar blando durante el sueño. Consiste en una placa maxilar acrílica removible que presenta en su parte posterior y en la línea media, un botón acrílico que puede ser desplazado distalmente por medio de un tornillo de activación. El aparato es activado por el mismo paciente, 1/8" cada noche, hasta llegar el botón acrílico a la zona de paladar blando clínicamente más efectiva.

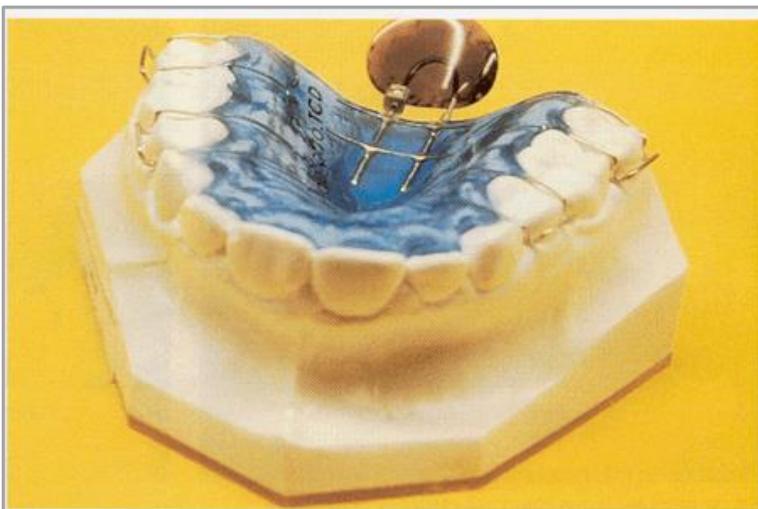


Figura 30. Dispositivo Adjustable Soft Palate Lifter®. Fuente: Macías Escalada E, et al. (178)

- Equalizer (Equalizer Airway Device®)

Aunque este aparato provoca una elevación del velo del paladar debido a su extensión acrílica posterior, está diseñado igualmente para provocar un avance mandibular. Actuaría por tanto como un DAM. Se podría considerar como un dispositivo híbrido entre un elevador de paladar blando y un reposicionador anterior mandibular. En el diseño original, presenta dos tubos plásticos situados en su parte anterior, con el objeto de igualar la presión de aire intraoral y extraoral, sin perjudicar la respiración nasal. Pueden añadirse diferentes sistemas de anclaje para aumentar el grado de retención en la boca.

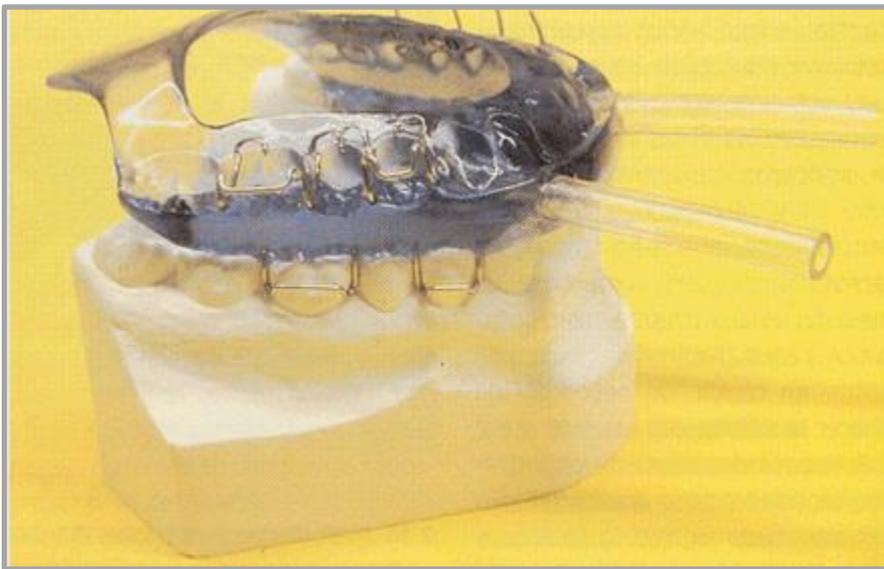


Figura 31. Dispositivo Equalizer Airway Device®. Fuente: Macías Escalada E, et al. (178)

2.Retenedores linguales (Tonge Retaning Device (TRD) y Tongue Stabilizing device (TSD).

Actúan únicamente manteniendo la lengua en una posición más adelantada sin avance mandibular. De esta manera, al aumentar la distancia entre la lengua y la pared faríngea posterior, aumenta el espacio aéreo posterior. Para ello disponen de una cavidad situada en la parte más anterior del dispositivo que provoca la succión de la lengua a través de la presión negativa que generan. Se reservan para pacientes en los que por problemas dentarios (una protusiva insuficiente

o falta de dientes de soporte) no son candidatos a DAM. También se pueden usar asociados a los DAM, precisando menor cantidad de avance mandibular(179).

- TRD (Tongue Retaining Device®)

Mantiene la lengua en una posición adelantada por succión, gracias a la existencia de un bulbo anterior acrílico que crea una presión negativa en su interior al introducir la lengua durante el sueño. a su mecanismo de acción y diseño, TRD sería el único dispositivo adaptable a pacientes desdentados totales.

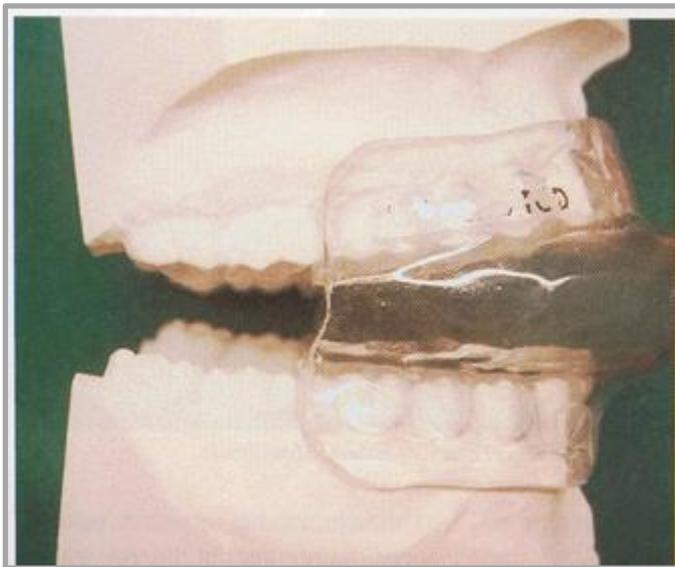


Figura 32. Dispositivo Tongue Retaining Device®. Fuente: Macías Escalada E, et al. (178)

- TLD (Tongue Locking Device®)

Similar al anterior, aunque con diferente diseño, este dispositivo ejerce igualmente un efecto de tracción de la lengua hacia una posición más adelantada al introducirla en una cavidad en la que se hace el vacío. La FDA permite su utilización para tratamiento del ronquido.

3. Dispositivos de avance mandibular (DAM)

También denominados dispositivos de reposición mandibular. Son los DIO utilizados habitualmente como tratamiento del ronquido y de la AOS. Los DAM son la alternativa a la CPAP

para corregir el fallo anatómico en AOS (180). Es a los DAM a los que nos vamos referir de ahora en adelante.

1.8.3. Mecanismo de acción

Los DAM son dispositivos que cubren los dientes maxilares y mandibulares. Su mecanismo de acción supone un adelantamiento mandibular que consigue un reposicionamiento anterior de la lengua y del paladar blando, debido al desplazamiento superior del hueso hioides, lateral de las almohadillas de grasa parafaríngeas y anterior de los músculos de la base de la lengua.

La manipulación de la mandíbula mediante los DAM induce cambios en la morfología y el volumen de la VAS. Esta nueva situación aumenta el tono muscular motor y reduce colapsabilidad de la VAS al tiempo que induce cambios en las presiones faríngeas locales, que contribuyen a normalizar las propiedades fisiológicas de la VAS. Cobo y colaboradores, realizaron una reconstrucción tridimensional de la faringe y de la luz faríngea en individuos control y pacientes con patología de las VAS y analizan el cambio anatómico y de la luz de la VAS pre y post la utilización de un MAD(181).

Estos dispositivos aumentan la actividad electromiográfica basal del geniogloso, tensan los músculos palatogloso y palatofaríngeo, aumentan la dimensión vertical y activan las paredes laterales de la velofaringe (182). Además, el paladar blando se desplaza ventralmente, aumentando el calibre del espacio retromandibular (169). Se ha constatado que el uso de DAM solo para la estimulación del músculo geniogloso sin protruir la mandíbula no afecta al número de episodios de obstrucciones respiratorias durante el sueño(183, 184), Lowe y cols. comprobaron electromiográficamente cómo se incrementa el tono de la musculatura lingual (sobre todo el geniogloso) tras insertar los DAM y cómo este vuelve a descender tras quitar el aparato(185).. Los DAM generan cambios en las presiones faríngeas locales que contribuyen a normalizar las propiedades fisiológicas de la VAS(186). La relación anatómica alterada (rotación y avance mandibular) induce un aumento de la estimulación neurosensorial que incrementa el tono muscular motor y reduce la colapsabilidad de la VAS. De la misma forma, se incrementa el vector de acción

de los músculos dilatadores faríngeos que, al desplazarse centralmente, aumentan su longitud y mejoran su contractilidad(187). Podemos comprender la acción de los DAM de una manera sencilla entendiendo que estos dispositivos realizan una función similar a la que se produce durante las maniobras de sedación consciente y de resucitación cardiopulmonar en las que, tras asegurar y preservar la permeabilidad de la VAS liberándola de cualquier objeto extraño, se realiza una maniobra de tracción anterior e inferior mandibular.

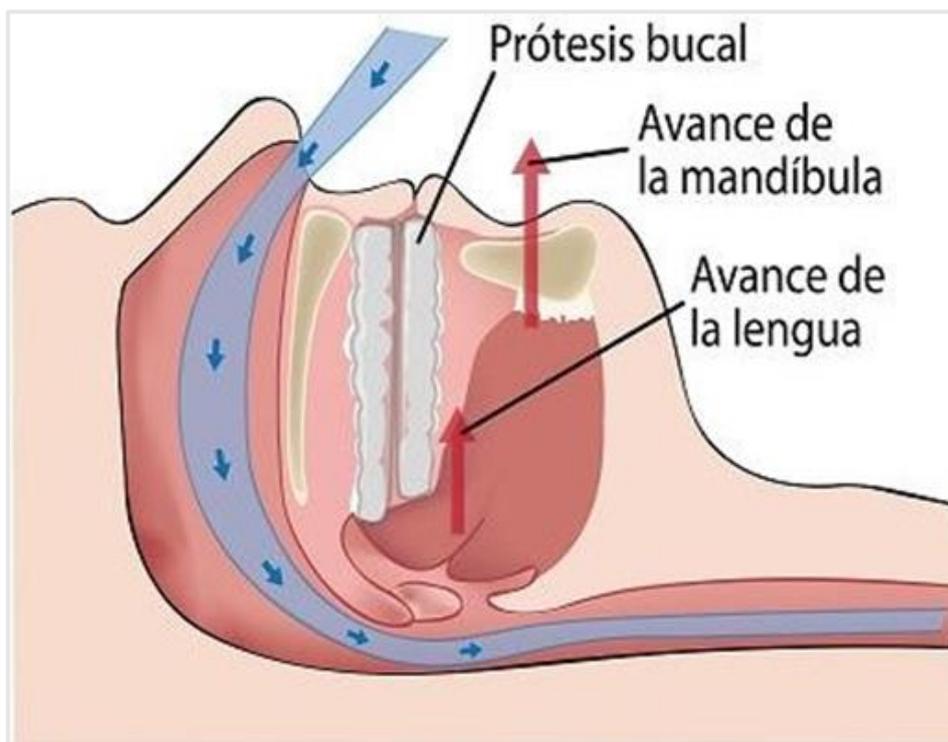


Figura 33. Mecanismo de acción del DAM.

1.8.4. Tipos de DAM

Existen muchos tipos de DAM en el mercado que se diferencian según el material de fabricación, la localización de las bielas, el grado de ajuste, la cantidad de aumento de dimensión vertical o el movimiento lateral de la mandíbula. Existen dispositivos de laboratorio o prefabricados, “boil and bite”, monobloque o bibloque, ajustables o no ajustables; de material rígido o blando.

Los DAM no graduables, son más robustos pero una respuesta mala o insuficiente al tratamiento puede comportar reconsiderar el grado de avance mandibular y conducir a la necesidad de construir

un nuevo DAM. En los DAM graduables, las modificaciones en el grado de avance mandibular (AVM) se realizan sin necesidad de nuevos registros en el paciente.

Para la toma de la mordida constructiva utilizamos la Galga de George® (ver figura 34).

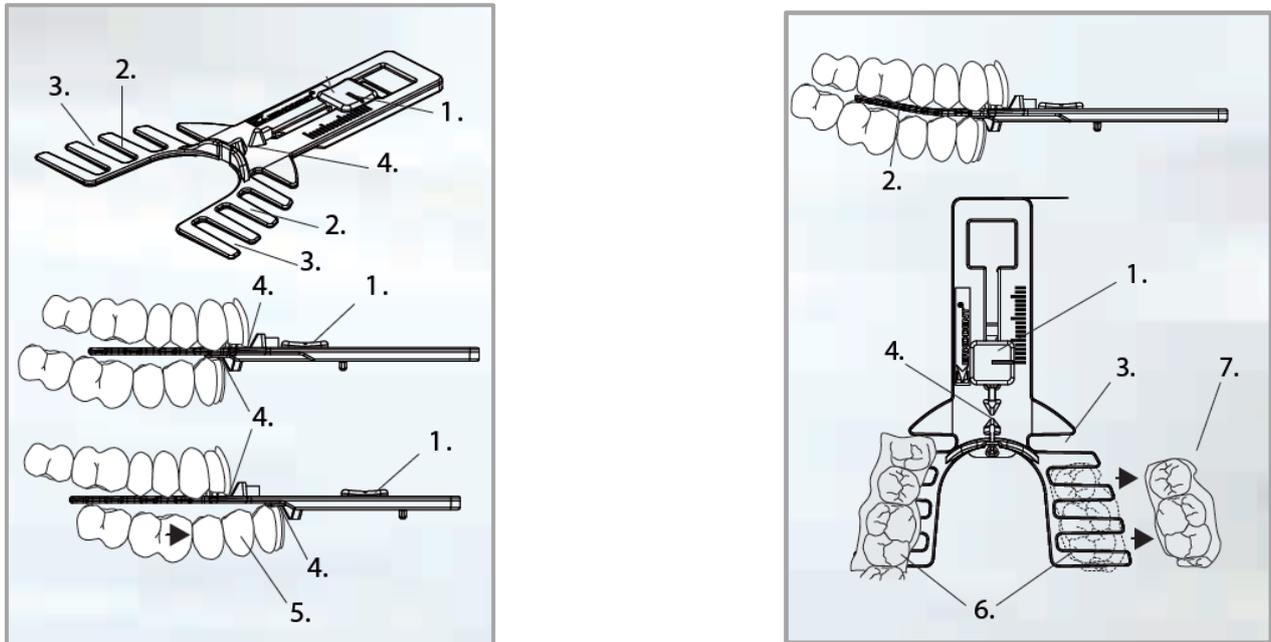


Figura 34. Galga de George®. Instrumento de medición y horquillas. Fuente: Autor.

Varios ensayos aleatorizados han comparado la eficacia de diferentes diseños de dispositivos (188, 189). Los resultados preliminares de los estudios muestran cambios más favorables tanto en los síntomas clínicos como en los parámetros evaluados en la polisomnografía en el caso de los dispositivos de una sola pieza (190). Sin embargo, los estudios con un seguimiento a 2 años no muestran diferencias en eficacia a largo plazo entre los aparatos dos piezas(188).

En general podemos considerar que las características ideales de un DAM son: que sea ajustable, con soporte posterior, que realice una cobertura completa de dientes, que permita movilidad mandibular, un adecuado sellado labial y permeabilidad de VAS, así como que deje el máximo espacio para la lengua. Actualmente se recomienda el uso de dispositivos hechos a medida, bloques y titulables, adecuadamente validados (170). En nuestro país están considerados como producto sanitario a medida (RD 414/1996).

En los dispositivos de AVM regulable se puede modificar el porcentaje de protrusión de forma progresiva hasta conseguir la máxima eficacia clínica y/o la aparición de efectos molestos para el paciente (191). Así disponemos de modelos como Silensor®, Herbst®, IST Herner®, Jasper Jumper®, entre otros. En nuestro grupo de trabajo multidisciplinar, inicialmente se indicó el DAM tipo Silensor® (figura 33).

El Silensor® consiste en dos férulas, de policarbonato, unidas por dos bielas plásticas que mantienen la mandíbula en posición protruída. En general este tipo de modelos están formados por dos molduras, fabricadas de acrílico o policarbonato, unidas por dos bielas que unen ambas arcadas dentarias manteniendo la mandíbula protruída. Las bielas del Silensor® presentan una disposición de clase II. Esto le infiere la ventaja de que, si se abre la boca durante el sueño, la mandíbula no tiende a colocarse en retrusión, como ocurre con el Herbst-IST Herner (por lo que se deben colocar elásticos entre las dos férulas), sino que esta se colocaría en una posición más protruída aún (efecto de empuje) aumentando el calibre de las vías aéreas superiores sin necesidad de colocar elásticos de fijación. Se fabrica, con un registro de protrusiva que puede variar del 60% hasta el 80% de la máxima protrusión mandibular. Las bielas se suministran prefabricadas y presentan tamaños entre 21 y 24 mm, lo cual permite cierto margen de trabajo en caso de necesitar un pequeño aumento o disminución de la protrusión mandibular, cambios que fácilmente podemos realizar en clínica, sin necesidad de rehacer las férulas una vez más. El inconveniente del Silensor®, es que es más frágil y menos duradero que los DAM de avance fijo. La ventaja, dado su bajo coste y eficacia, es que es perfecto para la adaptación inicial del paciente como paso previo a la fabricación de un dispositivo definitivo más sólido y duradero, pero también más caro.



Figura 35. Modelo provisional de DAM Silensor® y Silensor® SL, utilizados en nuestra Unidad de Sueño.

Los dispositivos de dos piezas requieren un periodo de adaptación consistente en aumentar gradualmente el grado de protrusión mandibular hasta alcanzar un efecto terapéutico óptimo que puede durar incluso 8 semanas tras un periodo de adaptación de 4 semanas. Este largo periodo antes de la plena aplicación del tratamiento se considera una desventaja en los casos en los que es necesario aplicar rápidamente un tratamiento, por ejemplo, cuando existe una ESD al volante. Kato y cols. (192), encontraron que, por cada 2 mm de protrusión mandibular, aparecía una mejoría aproximadamente de un 20% tanto en el número como en gravedad de las desaturaciones. Colocar la mandíbula en una posición del 70% de la protrusión máxima supone mantener un equilibrio entre la eficacia del dispositivo y sus posibles efectos secundarios. Actualmente existen estudios que muestran que un mayor avance no siempre se asocia a una reducción correspondiente del IAH (193, 194). Asimismo, no existe consenso sobre la posición protrusiva inicial del aparato bucal (posición en la que se fabrica y entrega el DAM para su posterior adaptación gradual) ni sobre la posición terapéutica recomendada. Esto se debe a la gran variabilidad individual entre profesionales para la primera (195, 196) y a la gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento con DAM para la segunda. La monitorización de los síntomas subjetivos del paciente y la evolución objetiva en el IAH podrían minimizar el avance mandibular necesario para el tratamiento de la AOS. En esta línea se desarrolló el estudio de Anitua y cols (197), se inició el avance mandibular en 1 mm y se evaluó la evolución del IAH. La protrusión objetivo fue la que consiguió la mayor reducción del IAH y los menores efectos secundarios. Treinta y seis pacientes participaron en este estudio, consiguiendo el dispositivo una reducción del IAH de $20,8 \pm 12,9/h$. Diez de los 26 pacientes con una reducción del 50% del IAH (39%) tenían un avance nulo. El avance mandibular medio fue de $1,7 \pm 1,5$ mm, con lo que se consiguió una reducción del 50% del IAH en el 72% de los pacientes. De los 21 pacientes con AOS moderada-grave, 17 tuvieron la mayor disminución del IAH con un avance mandibular de 3 mm.

Con respecto a la dimensión vertical de oclusión, se cree que debe permanecer a un nivel mínimo, ya que al aumentar esta dimensión mediante la apertura de la mandíbula, la lengua se

puede desplazar hacia abajo y hacia atrás reduciendo así la permeabilidad de las vías respiratorias(198).

La prueba de sueño se realizará una vez conseguido el máximo avance posible y permitirá confirmar de manera objetiva la eficacia del DAM. Una vez comprobada la corrección de los eventos respiratorios y definido de forma individual en cada paciente el grado de AVM se puede pasar a un DAM de avance fijo.

En cuanto a los DAM con avance fijo, existen varios modelos siendo el TAP3® (Thorton Adjustable Positoner) el más empleado.



Figura 36. TAP (Tornton adjustable positioner)

Dentro de los dispositivos usados en la actualidad más frecuentemente, nos encontramos con los dispositivos Narval™ de Resmed y SomnoDent de SomnoMed. El primero se trata de uno de los dispositivos orales más pequeños y ligeros que existen en el mercado. Su eficacia queda avalada por el estudio ORCADES (con un 43% de los pacientes con AOS severa) (199-202).

El dispositivo SomnoDent de SomnoMed, es un dispositivo elaborado a medida, basado en una impresión maxilomandibular individual que consta de una férula maxilar y una férula mandibular. El mecanismo de tornillo de la férula superior permite un ajuste fino del avance mandibular.



Figura 37. Dispositivos Narval™ de Resmed



Figura 38. SomnoDent de SomnoMed.

En Estados Unidos el dispositivo más empleado actualmente es el ProSomnus. Este dispositivo no cuenta con ningún mecanismo de ajuste para modificar o mantener la posición mandibular como pistones, tornillos, correas o elásticos de reposicionamiento.



Figura 39. Dispositivo Prosomnus.

1.8.5. Indicaciones de los DAM

Como ya hemos comentado previamente los DAM están actualmente indicados en pacientes con AOS con cualquier gravedad e imposibilidad para el tratamiento con CPAP. Estudios observacionales han mostrado una buena aceptación del tratamiento con DAM en pacientes que han rechazado previamente la CPAP(203). Sin embargo, esta preferencia no puede extrapolarse a los pacientes de novo (que no han tenido CPAP) tras el diagnóstico de la AOS ni al cumplimiento a largo plazo, por lo que son necesarios más estudios con esta orientación.

Además, también se indican los DAM en los pacientes con AOS leves o moderadas sin indicación de CPAP, con sintomatología menor o ronquido molesto (1).

El hecho de que los DAM no estén financiados por nuestro Sistema Nacional Público de Salud, lleva a considerar a estos dispositivos como alternativa a la CPAP, o en casos leves- moderados, obviando que la mayor eficacia de la CPAP pudiera verse contrarrestada por una mejor aceptación del tratamiento con DAM, con un mayor cumplimiento en número de horas/noche y de noches/semana (203).

1.8.6. Inicio de tratamiento y seguimiento. Efectos secundarios.

Los DAM deben realizarse por dentistas cualificados y que establezcan unas visitas de control para limitar los efectos secundarios del tratamiento o los cambios oclusales. No obstante, para confirmar de forma definitiva la eficacia del tratamiento con DAM, los médicos especialistas de las unidades de sueño deben participar con revisiones de control (204).

Tras considerar al paciente candidato a DAM en la unidad de sueño, éste debe ser valorado por un dentista certificado o experto en las alteraciones respiratorias del sueño que caracterizan la AOS, idealmente que trabaje de forma coordinada con una unidad del sueño(180). Así se excluirán aquellos pacientes con contraindicaciones odontológicas: escaso número de dientes (de especial importancia los molares), periodontitis severa, mal avance mandibular y algunas formas de disfunción de la articulación temporomandibular. Al mismo tiempo, el paciente debe ser valorado por ORL y cirugía maxilofacial, para descartar alteraciones anatómicas que sean subsidiarias de otro tratamiento. Posteriormente, el dentista creará el DAM, avanzando de manera progresiva la mandíbula, hasta encontrar el avance en el que exista un equilibrio entre el confort del paciente y el control de los síntomas. Además se deberá comprobar la eficacia del dispositivo con una prueba de sueño realizada en una unidad del sueño. En caso de no corrección de las alteraciones respiratorias serán necesarios nuevos ajustes de los DAM con los consiguientes estudios del sueño tras las modificaciones.

No existe ningún protocolo que establezca la cadencia de seguimiento, si bien algunos autores recomiendan realizar controles cada 3, 6 y 12 meses y a partir de aquí, visitas anuales(199). En cada consulta se debe valorar el cumplimiento de la terapia, que es referido por el paciente, el control de la sintomatología y la aparición de efectos secundarios.

Los efectos secundarios de los DAM se han dividido en leves y transitorios, y en moderados-graves y crónicos(205). Los efectos adversos más comúnmente observados con estos dispositivos son las molestias musculares y dentales, cambios oclusales matutinos reversibles y las alteraciones en la salivación. También pueden surgir leves molestias a nivel temporomandibular que por lo

general son transitorias(102). Se han documentado pequeños cambios oclusales permanentes en estudios a largo plazo con disminuciones de la sobremordida (1,0-1,2 mm) y del resalte (1,06-1,7 mm) (206). A largo plazo pueden encontrarse también pequeñas modificaciones en la retroinclinación de los incisivos superiores, una proinclinación de los incisivos inferiores y una mesialización de los molares inferiores. El aumento de la altura facial total es secundario a los cambios dentales. Se ha visto también que el tiempo de uso de los DAM está relacionado con los cambios dentales y esqueléticos (207).

1.8.7. Eficacia de los dispositivos: DAM vs placebo. DAM vs CPAP

De forma general podemos decir que se estima una eficacia general (disminución del IAH) del 60%, si bien en función de los estudios la eficacia varía considerablemente(208). En la tabla 16 se resumen los efectos de los DAM, entendiendo que la gran mayoría de los factores mejoran debido a la disminución del IAH.

Tabla 16. Efectos de los DAM.

	Efecto	Comentarios
IAH	Descenso significativo en el 60% de los pacientes	Criterios de éxito muy dispares: IAH final<5/h, <10/h o descenso del 50% del IAH basal. Notable variabilidad entre los distintos estudios. El grado de avance mandibular debe individualizarse en cada paciente
Otras variables del sueño	Mejoría de los parámetros oximétricos y de la fragmentación del sueño	Mejoría relacionada con el descenso del IAH

Somnolencia	Disminución	Mejoría relacionada con el descenso del IAH. Evaluada casi exclusivamente mediante la escala de Epworth
Calidad de vida y aspectos cognitivos	Mejoría de la calidad de vida. Mejoría cognitiva poco explorada	Mejoría relacionada con el descenso del IAH
Aspectos cardiovasculares	Mejoría del control tensional nocturno. Escasas evidencias sobre otros aspectos cardiovasculares	Mejoría relacionada con el descenso del IAH
Ronquido	Mejoría habitual de la frecuencia y/o intensidad	

Fuente: adaptado de DIC (1).

Se ha comprobado la eficacia de los DAM en términos de reducción del IAH frente a placebo(209). comprobándose que la somnolencia subjetiva valorada por escala de Epworth y la somnolencia objetiva medida por el TLMS, se reducen con DAM.

Algunos autores han demostrado mejoría también en la calidad de vida, el cansancio y la fatiga(210, 211) con DAM. Estos dispositivos pueden modificar la estructura del sueño con una mayor cantidad de sueño profundo y de sueño REM(190). Además se ha visto una disminución del índice de arousals(184).

Los estudios que comparan DAM con placebo por lo tanto, evidencian el beneficio de los DAM pero cuando la comparativa es frente a la CPAP, esta última, resulta más efectiva en la reducción del IAH.

Engelman y cols. (212) evidenciaron diferencias significativas entre los DAM y la CPAP en 7 de 21 variables estudiadas todas a favor de la CPAP, incluido el IAH, los síntomas, la escala de Epworth, los resultados funcionales del cuestionario de somnolencia, el componente mental de la encuesta de salud abreviada. La somnolencia objetiva, el rendimiento cognitivo y la preferencia por los tratamientos no fueron diferentes. En los pacientes con una forma leve de la AOS (IAH < 15), los síntomas, la eficacia, la satisfacción del tratamiento y la somnolencia subjetiva también fueron mejores con CPAP que con DAM.

En un reciente metaanálisis (213), se comprobó que los DAM titulables presentaron un impacto similar al de la CPAP en los principales resultados centrados en el paciente (somnolencia y calidad de vida). La CPAP fue más eficaz en la reducción del IAH y del índice de desaturaciones. Sin embargo, los dos tratamientos tuvieron un impacto similar en la estructura del sueño con un aumento del sueño N3 y REM. Por último, la adherencia al tratamiento y la preferencia de tratamiento fueron mayoritariamente favorables a la DAM.

Uno de los mayores problemas de los DAM tradicionalmente ha sido la falta de respaldo de los estudios en cuanto a la mejoría sobre la comorbilidad cardiovascular. Varios estudios han mostrado una disminución de los valores de Tensión Arterial (TA) (2-4 mm Hg, medidas mediante MAPA) con DAM durante el seguimiento(210, 214, 215). En un ECA (DAM vs CPAP) de un grupo australiano (216) ,con un total de 108 pacientes con AOS moderada-severa (56 en tratamiento con CPAP, 52 con en tratamiento con DAM) se compararon los efectos de ambos tratamientos sobre diferentes parámetros de salud: somnolencia, capacidad neurocognitiva, calidad de vida, destreza en el simulador de conducción y efectos sobre la TA durante un periodo de seguimiento corto (1 mes). Se vio que la CPAP era más eficaz que los DAM para reducir el IAH (IAH de CPAP, $4,5 \pm 6,6/h$; IAH de DAM, $11,1 \pm 12,1/h$; $p < 0,01$), pero el cumplimiento sin embargo fue mayor con los DAM (DAM, $6,50 \pm 1,3$ h por noche frente a CPAP, $5,20 \pm 2$ h por noche; $p < 0,001$). La TA media no fue inferior en grupo con DAM comparado con el grupo CPAP, sin embargo, en general, ninguno de los tratamientos mejoró la TA. Por el contrario, la somnolencia, el rendimiento en el simulador de conducción y la calidad de vida específica de la enfermedad, mejoraron con ambos tratamientos de

manera similar. En el estudio de cohortes prospectivo de Anadam y cols.(217), se incluyeron 570 pacientes con AOS severo (IAH > 30/h), y un grupo control de 269 sujetos (IAH< 5/h) con un seguimiento bastante mayor que en el anterior estudio (media de 79 meses). Todos los pacientes diagnosticados de AOS severa inicialmente eran tratados con CPAP y aquellos que no presentaban una buena adherencia a la CPAP comenzaban tratamiento con DAM. Al final del estudio la muestra analizada estaba constituido por 208 sujetos en el grupo control, 177 pacientes tratados con CPAP, 72 con DAM y 212 pacientes en el grupo de AOS severo que rechazaron tratamiento. Tanto el grupo en tratamiento con CPAP como el grupo en tratamiento con DAM, presentaron similares índices de muerte cardiovascular en comparación con el índice de riesgo aumentado en el grupo de AOS sin tratamiento, siendo el grupo sin apneas el de menor riesgo cardiovascular. Este es el primer estudio que ha sugerido que los DAM pueden reducir la mortalidad por eventos cardiovasculares al mismo nivel que la CPAP incluyendo pacientes con AOS severa.

1.8.8. Predictores de eficacia de DAM

No existe ningún consenso en la actualidad sobre los factores que predicen una mejor respuesta con estos dispositivos. Tampoco disponemos de ninguna característica que nos permita descartar totalmente a un candidato a DAM.

Dentro de la valoración de los factores de eficacia de los DAM, el primer problema que nos encontramos es que existe una gran variabilidad en la tasa de éxito en los diferentes estudios. Esto se explica por la gran variabilidad en la metodología de los estudios, por las distintas definiciones de los eventos respiratorios empleadas y por los múltiples tipos de dispositivos empleados en cada estudio. Además, también existe una gran disparidad en los grados de severidad de la AOS y en cuanto a los fenotipos de AOS incluidos.

Además, los criterios de eficacia han sido tradicionalmente muy dispares también. Algunos estudios definían como éxito de la terapia un IAH final de <5/h, otros un IAH final <10/h y otros un descenso del 50% con respecto al IAH basal. Actualmente parece establecido el criterio de eficacia

de IAH <10 y una reducción $\geq 50\%$ con respecto al IAH basal, en la prueba de sueño realizada con el avance máximo (218).

Respecto a las variables predictoras clínicas y antropométricas, se ha visto que las mujeres, independientemente de la severidad inicial de la AOS presentan una eficacia mayor(219). Aquellos pacientes con menor IMC y menor perímetro de cuello, sin hipertrofia de tejidos blandos faríngeos, presentan también una mejor respuesta a los DAM (220).

En cuanto a las pruebas de sueño, los pacientes con IAH leve-moderado y AOS posicional (172, 221), no asociado a REM (222), y con mayor SpO2 mínima, se relacionan con un mayor éxito de los DAM (223).

En la tesis doctoral de la Dra Gonzalez (6), enfocada en variables clínicas y respiratorias, se objetivó que los factores con poder predictivo eran la presencia del hábito tabáquico, el IMC bajo, el IAH bajo previo al tratamiento y el predominio de AOS posicional. Con estas 4 variables se desarrolló una fórmula matemática para predecir el porcentaje de probabilidades de que un pacientes respondiera eficazmente al tratamiento con DAM (Logit eficacia = $- 3,151 + \text{Fumador} \times 0,571 + \text{IMC} \times 0,059 + \text{IAH pre} \times 0,012 + \text{Supino} \times 0,684$).

Respecto a los factores cefalométricos predictores, un ángulo del plano mandibular disminuido, una distancia del hioides al plano mandibular reducida, un paladar blando más corto, un espacio parafaríngeo mayor y un aumento de la anchura intercanina inferior pronostican mejor respuesta. Sin embargo, ninguna variable tampoco ha demostrado tener un valor predictivo independiente en la respuesta a estos dispositivos(102).

En 2022, Camañes-Gonzalvo y colaboradores (224), realizaron una revisión sistemática para identificar los predictores de la eficacia del tratamiento con dispositivos orales en AOS adultos. Analizaron las bases de datos PubMed, EMBASE, Scopus, Web ofScience y Cochrane para identificar estudios potencialmente relevantes. Un total de 99 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad y se incluyeron en la revisión, y 60 en el metaanálisis. Los respondedores eran pacientes más jóvenes, con circunferencia del cuello más pequeña y un IMC más bajo. Además, presentaban

una longitud maxilar más corta, una menor distancia del hueso hioides a la tercera vértebra cervical, una menor longitud de las vías respiratorias, una menor área transversal de las vías respiratorias y una mayor saturación mínima de oxígeno saturación de oxígeno mínima durante el sueño. Los que respondieron necesitaron una presión positiva continua en las vías respiratorias inferior a la de los que los no respondedores. El tipo de DIO no afectó a los resultados del metaanálisis y es este el artículo que demuestra que el criterio de eficacia de IAH <10 junto con una reducción del IAH mayor del 50% con respecto al valor basal, es el que aporta el "peso" de la significación para varias variables.

Además, se han observado efectos terapéuticos positivos de los DAM en pacientes cuyas VAS se colapsa durante el sueño en la región orofaríngea y en aquellos con menor resistencia nasal y orofaríngea(225). Se ha visto también que responden mejor aquellos pacientes que tuvieron previamente una CPAP con presiones bajas (< 8 cm H₂O)(104).

En cuanto a los factores predictores relacionados con los rasgos fenotípicos fisiopatológicos (PALM: anatomía/colapsabilidad de las vías respiratorias superiores, función muscular, "loop gain" (LG) y umbral de arousal) comentados previamente en el apartado de fisiopatología, existe el estudio cruzado y aleatorizado de Edwards y cols.(226) de 14 pacientes con AOS en los que se realizaron dos estudios del sueño con y sin su DIO. En cada condición se evaluaron los rasgos fenotípicos y el IAH. Se observó que el tratamiento con DIO redujo el IAH (30 ± 5 frente a 11 ± 2 eventos/h; $p < 0,05$), debido a mejoras en la anatomía/colapsabilidad de las VAS en condiciones pasivas ($1,9 \pm 0,7$ frente a $4,7 \pm 0,6$ L/min; $p < 0,005$) y activas ($2,4 \pm 0,9$ frente a $6,2 \pm 0,4$ L/min; $p < 0,001$). En el análisis multivariante, la colapsabilidad pasiva de las vías respiratorias superiores y el LG fueron predictores independientes de la reducción del IAH. Concluyendo que la terapia con DIO mejora la colapsabilidad de la VAS tanto en condiciones pasivas como activas y la mayor respuesta al tratamiento se produjo en aquellos pacientes con un compromiso anatómico leve y un LG bajo.

Además gracias a la introducción de nuevas técnicas tales como la DISE, hemos comprobado que un aumento de la permeabilidad a nivel de la velofaringe y de la orofaringe durante la simulación

de avance mandibular durante este estudio, conlleva una mejor respuesta al tratamiento aunque con un bajo valor predictivo negativo (227), que junto al coste que conlleva la prueba, lleva a día de hoy a no aconsejar la práctica sistemática de DISE en los pacientes candidatos a DAM (1).

Existen trabajos como el de Fernández-Sanjuan y colaboradores(194) en busca de la optimización de las maniobras de avance mandibular durante la DISE mediante un posicionador titulable, un Selector de Avance Mandibular (SAM). Estos autores pretendían identificar aquellos pacientes que potencialmente se pudieran beneficiar de la terapia con DAM utilizando una maniobra titulable, reproducible y medible con el SAM durante la DISE. Además, quisieron valorar la posible relación entre la gravedad de la AOS y el grado de avance necesario para una respuesta positiva durante la DISE. El SAM es una herramienta titulable formados por dos componentes, un cuerpo que es reutilizable y unas bandejas desechables que se introducen en la boca del paciente. Las bandejas pueden colocarse o retirarse independientemente del cuerpo del dispositivo, lo que facilita su inserción o de la boca en cualquier momento. El operador puede realizar un avance controlado, progresivo y de alta precisión (en rango de mm) durante la sedación. Se empieza desde una posición neutra/retrusiva hasta alcanzar la posición óptima en la que, si el paciente responde, se puede eliminar la apnea/el ronquido. En este estudio, de 161 pacientes, se encontró que no existía ninguna relación entre la gravedad de la AOS y la recomendación de DAM. Además, se objetivó una débil relación positiva entre el avance necesario para obtener una respuesta y la gravedad de la enfermedad.

A la hora de la búsqueda de estos factores predictores, nos encontramos con una condición común a la mayoría de los estudios, que es la falta de inclusión de pacientes con AOS grave. Esto conduce a una mayor dificultad a la hora de predecir los pacientes con buena respuesta al DAM.

El hecho de la ausencia de claros factores predictores de eficacia, los problemas de los estudios con estos dispositivos que hemos comentado anteriormente, junto con la falta de financiación de los DAM por nuestro Sistema Sanitario público, lleva a que se recomienden los DAM como terapia alternativa a la CPAP, presentando estos dispositivos una clara situación de inferioridad con respecto a la CPAP.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Los dispositivos de avance mandibular (DAM) son una alternativa válida no invasiva para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño (AOS) en determinados pacientes. Sin embargo, existe un porcentaje no desdeñable de pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con estos dispositivos. En la literatura actual se reconocen ciertos factores de buena respuesta, si bien hoy en día, no existe ningún factor aislado o en conjunción con otros, que por sí mismo asegure el éxito de esta terapia.

Conocemos numerosos factores implicados en la etiología y fisiopatología de la AOS, que condicionan la gravedad de esta enfermedad. No parece descabellado pensar que algunos de esos mismos factores pudieran estar también implicados en la eficacia del tratamiento con DAM. Desde un punto de vista estructural, la morfología ósea, las exóstosis mandibulares (conocidas como tori mandibulares) y las características de la distribución de los tejidos blandos en la VAS pudieran ser variables predictoras de eficacia de los DAM.

2.2. Objetivos

Para la comprobación de la hipótesis que nos planteamos, se trazaron los siguientes objetivos.

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Analizar los parámetros estructurales (entendiendo como tales las variables cefalométricas y la presencia de torus mandibular) predictores de éxito de los DAM.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar la eficacia de los DAM en nuestro estudio.
- Analizar la prevalencia de torus mandibular en nuestra muestra.
- Determinar los cambios en las variables respiratorias según la presencia de torus.
- Desarrollar un modelo predictivo (fórmula matemática) de buena respuesta a los DAM.
- Comparar los valores cefalométricos según la presencia o ausencia de torus mandibular.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño, ámbito y sujetos a estudio

Estudio de cohortes realizado con una recogida prospectiva de variables (228). Se incluyeron los pacientes remitidos a la Unidad de Sueño y Ventilación (UTSyV) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) por sospecha de apnea obstructiva del sueño (AOS) que cumplían los siguientes criterios para tratamiento con DAM:

- Edad ≥ 18 años
- Diagnóstico de AOS leve-moderada ($IAH \geq 15$ y < 30) con sintomatología relevante como ronquido, apnea, ESD y astenia, no explicada por otras causas.
- Diagnóstico de AOS severa ($IAH \geq 30$) con rechazo de CPAP como primera de opción terapéutica.
- Diagnóstico de AOS en tratamiento con CPAP con falta de adherencia y/o intolerancia o rechazo de la terapia.
- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con ESD para los que pudiera representar un peligro el retraso del tratamiento con DAM (como por ejemplo ESD durante la conducción).
- Pacientes no subsidiarios de DAM desde el punto de vista ortodóncico tras valoración por neumólogo prescriptor de la Unidad de Sueño: falta de piezas dentarias (> 8) que impidieran el correcto anclaje de la DAM, escaso avance mandibular, enfermedad activa de articulación temporomandibular, movilidad dentaria grave, enfermedad periodontal importante.
- Patologías concomitantes graves o situaciones de inestabilidad clínica que a juicio del médico prescriptor no requerían tratamiento con DAM.

- Facilidad para las náuseas.
- Los pacientes con apnea central fueron excluidos de este estudio. Se entendió por Apnea central del sueño IAH > 5 y más del 50% de los episodios respiratorios centrales.
- Negativa a la firma del consentimiento informado.

3.2. Tamaño muestral

Se incluyeron en el estudio 103 pacientes, todos los sujetos que cumplían los criterios de selección y aceptaron participar durante el periodo de reclutamiento. Este número muestral permite estimar la eficacia de la intervención, 70 % según estudios previos(184, 229), con una precisión de $\pm 9 \%$, con un nivel de confianza del 95 %, para una población de referencia de 200 (que son el número de pacientes que cumplen los criterios de selección en un periodo de 5 años en nuestra unidad).

Este tamaño muestral permitía incluir al menos 7 variables en el modelo de regresión logística, es decir 10 sujetos por cada variable incluida en el modelo.

3.3. Desarrollo

3.3.1. Derivación de pacientes candidatos a DAM

A todos los pacientes se les realizó una ortopantomografía y una teleradiografía lateral para su posterior valoración por el ortodoncista según el protocolo de nuestra UTSyV. Si no existía contraindicación identificada por el ortodoncista y, una vez firmado el consentimiento informado, se procedió a realizar el tratamiento de DAM.

Posteriormente se solicitó un segundo estudio de sueño con el dispositivo con el grado de avance máximo, en un plazo máximo de 6 meses.

3.3.2. Métodos

3.3.2.1. Recogida de variables.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- Edad (años) y género (masculino/femenino)

VARIABLES EXPLORATORIAS:

- Talla en bipedestación (m) mediante estadiómetro con 1 mm de precisión
- Peso en bipedestación (Kg) mediante báscula digital calibrada con 0,1 Kg de precisión.
- Índice de masa corporal (IMC: Kg/m²) calculado según la fórmula $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$.

Se definió de acuerdo con la clasificación de la OMS:

- Normopeso: < 25
- Sobrepeso: $\geq 25 < 30$
- Obesidad grado I: $\geq 30 < 35$
- Obesidad grado II: $\geq 35 < 40$
- Obesidad grado III: ≥ 40
- Perímetro de cuello: mediante una cinta métrica en centímetros a la altura del hioides
- Tensión arterial (mmHg) se midió mediante un esfigmomanómetro tanto la tensión sistólica como la diastólica.
- La posición relativa de la lengua y del paladar, según la Escala de Mallampati (85).
- La existencia de hipertrofia amigdalina y su grado, de acuerdo con la escala de Friedman (86)
- Cierre y la oclusión de la arcada dentaria. Esto se realizó mediante papel Arti-foi metallic. Se trata de una lámina de poliéster metalizada de 12 micras de grosor, muy resistente, con una anchura de 22 mm que se recorta a la mitad (11 mm) para que al ocluir sólo lo haga con una pieza dental. Presenta un recubrimiento de color unilateral que marca la zona en la que se produce el contacto. Se colocó el papel entre cada pieza superior e inferior, de último molar del primer cuadrante a último molar del segundo cuadrante y se solicitó al paciente que cerrase con fuerza tirando del papel hacia fuera. Se consideró mordida abierta cuando podíamos sacarlo de

boca sin ningún tipo de resistencia, remarcando en el papel las piezas sin contacto. La mordida abierta posterior se definió como la ausencia de contactos en premolares y molares cuando el paciente muerde en máxima intercuspidadación.

- Valoración del perfil facial de acuerdo con la oclusión:
 - **Clase I:** perfil facial normal. La cúspide del primer molar superior está en el mismo plano del surco del primer molar inferior.
 - **Clase II:** perfil retrógnata. La cúspide del primer molar superior está por delante del plano del surco del primer molar inferior
 - **Clase III:** perfil facial prognata. La cúspide del primer molar superior está por detrás del plano del surco del primer molar inferior
- Valoración del avance mandibular de forma cualitativa (buen avance, regular o malo)

Variables clínicas

- Hábitos tóxicos: presencia de tabaquismo (hábito activo o no (esto incluye tanto exfumadores como no fumadores) y de hábito enólico
- Escala de Epworth
- Excesiva somnolencia conduciendo
- Accidentes de tráfico

Variables del estudio de sueño pre y post DAM. Definición de los diferentes grados de AOS

Las variables analizadas procedentes de los estudios de sueño se detallan a continuación:

- IAH: Índice de apnea-hipopnea. Número de apneas más hipopneas por hora de sueño (o de registro si no disponemos de EEG).
- IAH en supino: índice total de eventos respiratorios asociados a la posición de decúbito supino
- IA: índice total de apneas
- IH: índice hipopneas, incluye hipopneas y RERAs

- ID3: Índice de desaturaciones $\geq 3\%$
 - CT 90%: porcentaje de tiempo durante el registro con saturaciones por debajo del 90%.
 - Saturación media: media de la saturación obtenida a lo largo de todo el registro.
 - Saturación mínima: mínimo valor de saturación obtenido durante el registro.
- Para la gradación de los diferentes niveles de severidad del AOS se ha seguido el Documento Internacional de Consenso (1)
- AOS leve IAH ≥ 5 y < 15 ,
 - AOS moderado IAH ≥ 15 y < 30
 - AOS grave IAH ≥ 30
- Definición de los eventos:
- Apnea obstructiva: reducción de $>90\%$ del flujo respiratorio de ≥ 10 s con esfuerzo respiratorio.
 - Apnea central: reducción de $>90\%$ del flujo respiratorio de ≥ 10 s sin esfuerzo respiratorio.
 - Apnea mixta: reducción de $>90\%$ del flujo respiratorio de ≥ 10 s con componente central y obstructivo.
 - Hipopnea: reducción entre 30-90% del flujo respiratorio de ≥ 10 s con desaturación $\geq 3\%$ y/o arousal en el EEG.
 - Obstructiva: si ronquido o movimiento paradójico toracoabdominal o aplanamiento de la onda inspiratoria durante el evento.
 - Central: si reducción proporcional del flujo inspiratorio y amplitud del movimiento toracoabdominal sin los criterios de hipopnea obstructiva
 - Arousal: ritmos alfa o theta o ritmos superiores a 16Hz (no husos de sueño) en cualquier fase de sueño (duración ≥ 3 s y precedida ≥ 10 s de sueño estable). En REM tiene que existir un aumento del tono del electromiograma mentoniano de ≥ 1 segundo

Variables cefalométricas

- A todos los pacientes se les realizó una teleradiografía lateral de cráneo y una ortopantografía.
- Los parámetros de dimensión y dentofaciales de la vía aérea se midieron mediante un programa de análisis digital cefalométrico (con el software Dolphin Imaging Cephalometric and Tracing 10.0, Chatsworth, CA, EUA).
- Se registraron las **variables cefalométricas** (ver tabla 17 y figura 37).

Tabla 17. Variables cefalométricas.

Variable	Significado
1. SNA	Angulo S-Na-A (Steiner). Relación horizontal del maxilar superior
2. SNB	Angulo S-Na-B (Steiner). Relación mandibular horizontal
3. ALMEDIA	Longitud del tercio medio facial
4. Gn-CV4 IP	Distancia del Gnation (Gn) a la punta más inferior del C4
5. OCC	Plano oclusal (OCC) al plano S-N. Ángulo formado por el plano oclusal con el plano silla-nasión. Relación maxilomandibular vertical
6. MPSN	Ángulo formado por el plano mandibular y la línea S-N
7. Sobremordida	Distancia entre los bordes incisales superior e inferior medida perpendicularmente al plano oclusal
8. Resalte	Distancia entre los bordes incisales superior e inferior medida en el plano oclusal
9. Hfaceant	Altura Facial Anterior (Na-Me)
10.Hfacepost	Altura Facial Posterior (S-Go)
11. MPH	Perpendicular al plano mandibular (PMD) que pasa por el punto H. Distancia del hueso hioides al maxilar inferior
12. HRGn	Hioides a C3-Retrognación. Línea que une el punto H con el punto (Retrognación) RGn. Anatómicamente, corresponde al suelo de la boca
13. C3H	Línea que une el punto H con C3
14. TGL	Longitud de lengua (mm)
15.TGH	Dorso de la lengua. Altura máxima del dorso de la lengua
16. PNSP	PNS a P. Longitud del paladar blando

17. MPT	Grosor máximo del paladar blando
18. SPAS	Espacio aéreo superior. Medida (mm) de la vía aérea entre las partes blandas
19. MAS	Espacio medio de la vía aérea. Medida (mm) de la vía aérea entre la pared anterior y la pared posterior de la faringe a lo largo de una línea paralela al plano Go-B, que pasa por el punto P
20. IAS	Espacio aéreo inferior. Medida (mm) de la vía aérea situada entre la pared anterior y la pared faríngea posterior a lo largo de la línea Go-B
21. VAL	(PNS-Eb) Longitud orofaríngea

*C4: 4^o vértebra cervical. SN: distancia desde Silla Turca hasta punto Nasion

En la figura 40, se muestra una vista cefalométrica sagital con los parámetros de referencia (puntos, planos, ángulos y coordenadas cartesianas) utilizados en el estudio.

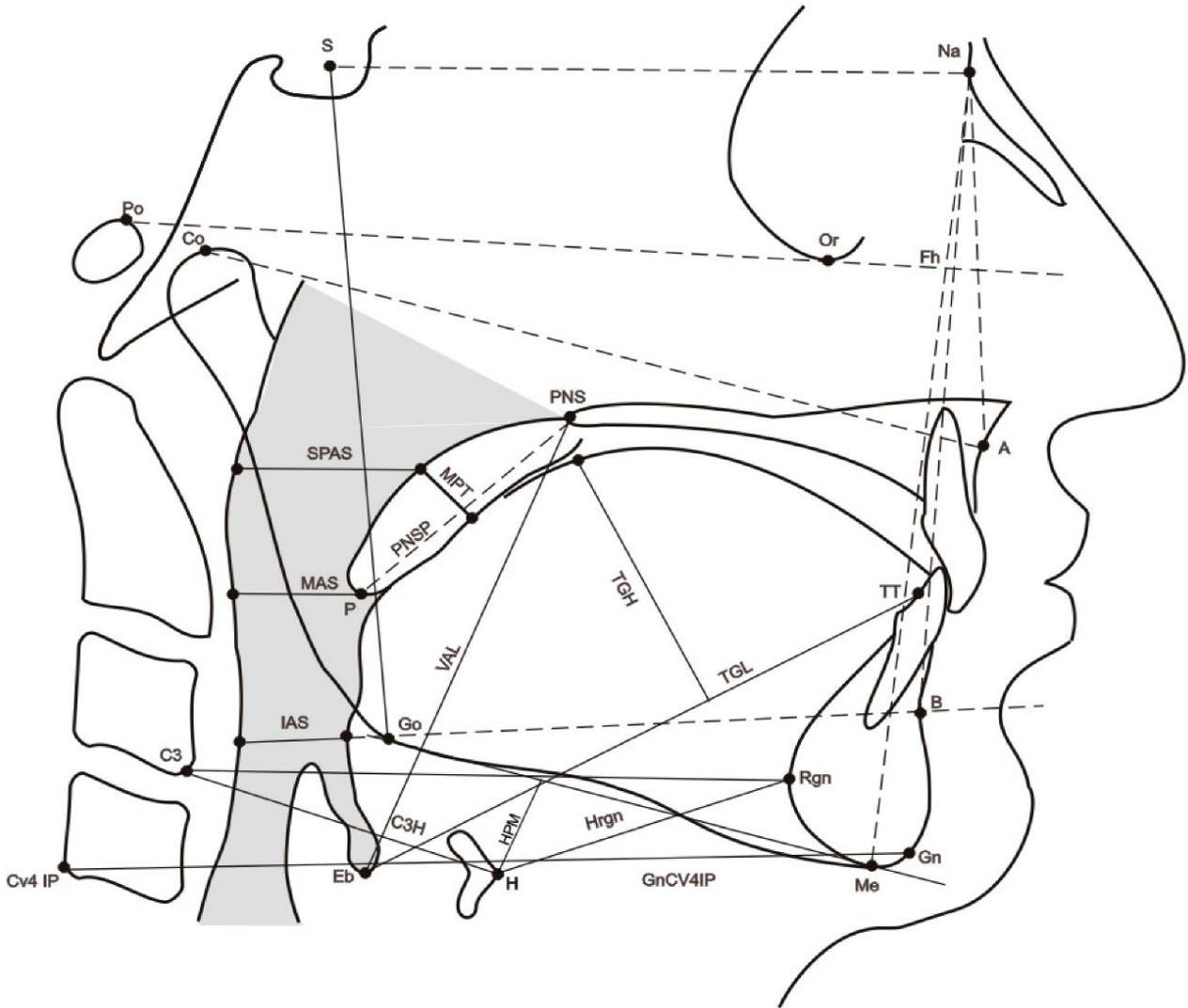


Figura 40. Vista cefalométrica sagital. Fuente: autora.

Puntos cefalométricos:

- Na: nasion, punto más anterior de la sutura fronto-nasal.
- S: silla turca, centro geométrico de la silla turca.
- Eb: base de la epiglotis.
- H: punto más anterior del cuerpo del hueso hioides.
- TT: punta de la lengua.
- RGN: punto más posterior de la sínfisis mandibular a nivel del plano sagital medio.
- CV4IP: punto más inferior de la 4^o vértebra cervical.
- Co: punto más anterior y superior del cóndilo mandibular.

- Gn: punto más anterior e inferior de la mandíbula a nivel del plano sagital medio de la sínfisis.
- B: punto más posterior de la concavidad anterior de la sínfisis mandibular.
- Go: punto más posteroinferior de la mandíbula.
- A: punto más posterior de la concavidad anterior del hueso maxilar.
- Me: punto más inferior de la sínfisis mandibular.
- Po: punto más superior del conducto auditivo externo.

Variable Torus mandibular

Se recogió la presencia o ausencia del torus mandibular (TM). El examen para registrar su existencia se realizó mediante la inspección y/o palpación de la cara interna maxilar inferior.



Figura 41. Ejemplo de torus mandibular. Fuente: autora.

Otras variables

- Cumplimiento subjetivo del tratamiento con DAM.

Se recogió según la información proporcionada por el paciente. La media de uso contabilizada en horas/noche se calculó multiplicando el número de horas por noche que usa el dispositivo por el número de noches por semana dividido por siete.

3.3.2.2. Estudios de sueño.

En cuanto a las pruebas de sueño, se realizaron tanto PSG como PR (esta última con equipo validado frente a la Polisomnografía convencional).

La poligrafía respiratoria que se utilizó fue el equipo Philips Respironics Alice PDx. Los eventos se puntuaron según los criterios de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) (7). Este dispositivo consta de las siguientes señales: sensor de flujo aéreo de presión (cánula nasal), térmico (termistor), esfuerzo respiratorio por bandas pletismográficas torácicas y abdominales, pulsioximetría, sensor de posición corporal y sensor de ronquido. Se realizó el mismo estudio posteriormente con DAM.

A los biosensores referidos en la poligrafía hay que añadir las siguientes señales en la PSG:

- Electroencefalograma (EEG, montaje C3-A2, C4-A1).
- Electrooculograma (EOG, derecho e izquierdo).
- Electromiografía (EMG, mentoniano y tibial)
- Videgrabación.

La interpretación de estos estudios se realizó por personal experimentado y acreditado de nuestra unidad. Se siguieron las normativas vigentes para la realización y corrección del estudio de sueño(230).

Para la elección de una prueba u otra (PSG o PR) se siguieron las recomendaciones del DIC (1) (figura 42) y de nuestro propio protocolo de actuación en la UTSyV (figura 43). En primer lugar,

se tuvo en cuenta la probabilidad clínica de AOS, considerando probabilidad intermedia-alta de AOS a la presencia de ESD (Epworth > 10) y dos de los siguientes 3 criterios:

- Ronquido intenso habitual
- Despertares asfícticos
- Apneas observadas y/o HTA

Se reservó la polisomnografía para pacientes con enfermedades cardiopulmonares inestables, sospecha de otros trastornos del sueño concomitantes o que puedan justificar los síntomas, presencia de un trastorno depresivo o insomnio y/o ingesta de fármacos que pudieran interferir en la estructura del sueño o con sospecha de patología no respiratoria durante el sueño.

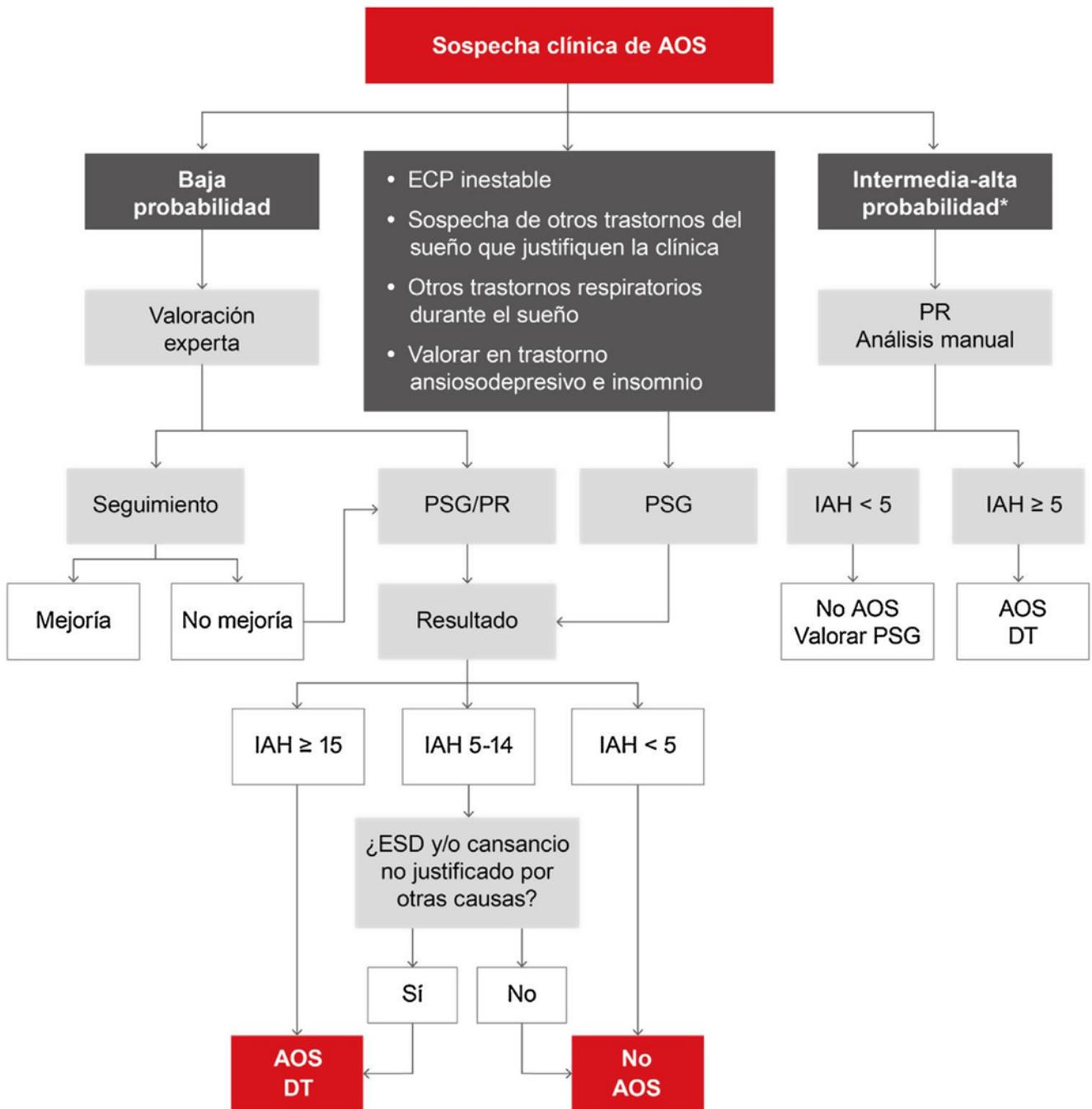


Figura 42. Algoritmo de actuación a nivel especialista ante sospecha de AOS. ESD: excesiva somnolencia diurna; DT: decisión terapéutica; ECP: enfermedad cardiopulmonar; IAH: índice de apnea-hipopnea; PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía. Fuente: DIC (1).

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN UTS y V Hospital Valdecilla

Interconsultas de Atención Primaria y Especialistas

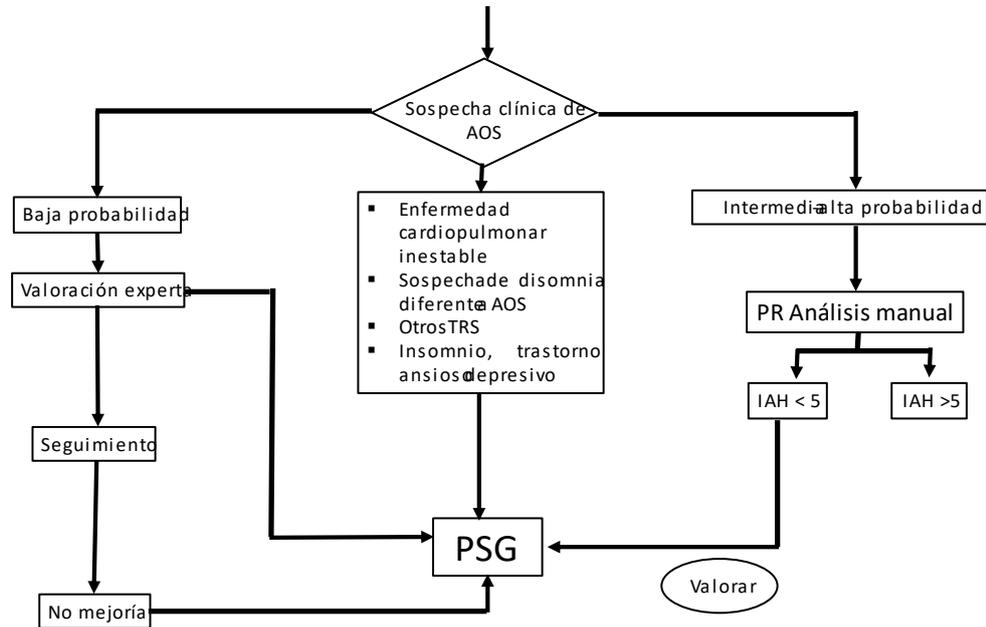


Figura 43. Protocolo de actuación de nuestra UTS y V. Fuente: autora.

3.3.3. Definición de eficacia

Se consideró que el tratamiento con DAM era “eficaz” cuando el estudio de sueño realizado con el DAM mostró un IAH < 10 eventos/hora con una reducción del IAH > 50% sobre el IAH basal(104, 168).

Se definió como “parcialmente eficaz” cuando el IAH era >10 con una disminución del IAH superior al 50% y por último se consideró ineficaz cuando no existía una disminución del IAH superior 50%, independientemente del IAH final (ver tabla 18).

Tabla 18. Definiciones de eficacia

Eficaz:

(IAH <10 con disminución con respecto al IAH basal de más del 50%)

Parcialmente eficaz:

(IAH ≥10 con disminución con respecto al IAH basal de más del 50%)

No eficaz:

(No existe disminución de al menos el 50 % del IAH independientemente del IAH)

Para la búsqueda de factores predictores de eficacia y la construcción de un posible modelo predictivo en función de la variable IAH, se simplificaron las 3 categorías de respuesta en un modelo dicotómico en base a la modificación del IAH < 10 eventos /hora o IAH ≥ 10 eventos/hora; incluyendo a la categoría inicial de “parcialmente eficaz” en la categoría de “no eficaz”.

3.4. Análisis estadístico

El análisis descriptivo de la muestra se realizó mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, se comprobó el ajuste de los datos a una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, utilizando la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico, según el caso.

Para examinar las relaciones entre las variables cualitativas se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado. La prueba t de Student se utilizó para comparar variables numéricas. Si las variables no presentaban una distribución normal, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para muestras independientes, y la prueba de Wilcoxon si las dos variables estaban relacionadas. Cuando se analizaron tres o más variables se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para muestras independientes. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Se realizó un análisis de regresión logística. Para la selección de variables para el análisis multivariante, se realizó un análisis univariante con cada una de las variables siguiendo el modelo propuesto por Hosmer y Lemeshow(228). Se consideraron las variables con una significación inferior a 0,25, así como su relevancia clínica, independientemente de su significación estadística.

Para identificar la existencia de colinealidad entre las variables incluidas en el modelo, se utilizó el estadístico de tolerancia(231). Para su interpretación, se consideraron los valores inferiores a 0,10 con colinealidad significativa, y los inferiores a 0,20 se consideraron como posible colinealidad.

Para buscar factores de eficacia y construir un modelo predictivo, las tres categorías de respuesta (eficaz, parcialmente eficaz y no eficaz) se simplificaron en un modelo dicotómico (eficaz y no eficaz), agrupando las respuestas parcialmente eficaces dentro de las no eficaces.

Se calculó el área bajo la curva (AUC) de los modelos de regresión logística con el programa Medcalc(232).

Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY).

3.5. Revisión y Aprobación del Estudio

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Médicas (CEIM) de Cantabria (Referencia 2013.171). Todos los pacientes fueron informados de la finalidad del estudio, de los posibles riesgos y beneficios de su participación, además de otorgar libremente el consentimiento informado por escrito (ver anexo).

Tratamiento de los datos e investigación biomédica

Los datos recogidos fueron tratados según lo establecido por la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre, de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Financiación

La presente tesis doctoral no cuenta con ningún tipo de financiación.

4. RESULTADOS

4.1. Flujo de pacientes

Se incluyeron inicialmente un total de 123 pacientes, de los cuales 103 completaron el estudio.

Veinte pacientes (16%) fueron excluidos tras la cumplimentación de las pruebas radiológicas y de los exámenes realizados por los dentistas. Los principales motivos de exclusión fueron problemas dentales y el riesgo de alteraciones oclusales (véase el diagrama de flujo de pacientes de la figura 44).

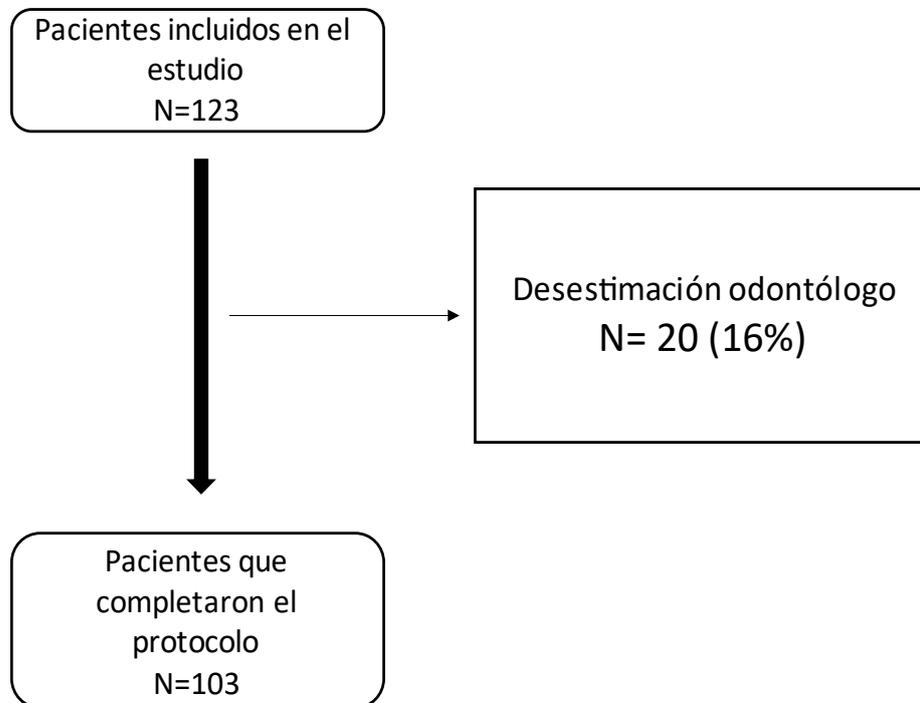


Figura 44. Diagrama de flujo del estudio.

4.2. Análisis descriptivo de la población a estudio

La edad media de los pacientes fue de 46,3 años, siendo en su mayoría varones (89,3%). Aproximadamente el 30% eran fumadores. El IMC medio fue de 28,6 kg/m² y se detectó TM en 34 pacientes (33%). El IAH pre-terapia fue de 31,4 y post-terapia del 11,3, presentando una disminución global del 64%.

La tabla 19.a presenta las características basales de estos 103 pacientes. La tabla 19.b muestra estas mismas características basales en función de la presencia o ausencia de torus, sin encontrar diferencias entre ambos grupos.

Tabla 19. (a) Características de los 103 pacientes

Variable	
Edad Media (DE)	46,3 (9,1)
Sexo N° (%)	
Hombres	92 (89,3%)
Mujeres	11 (10,7%)
Fumador actual N° (%)	33 (32%)
IMC Media (DE)	28,6 (3,6)
Circunferencia del cuello Media (DE)	40,6 (2,6)
Epworth Media (DE)	11,1 (4,8)
IAH pre-MAD Media (DE)	31,4 (16,2)
IAH post-MAD Media (DE)	11,3 (9,2)
Torus. N° (%)	34 (33%)

Tabla 19. (b) Características de los pacientes en función de la presencia o no de torus

Variable	Torus	No Torus	p
Edad Media (DE) ^a	45,15 (8,5)	46,6 (9,5)	0,396
Sexo N° (%) ^b			
Hombres	30 (88,2%)	62 (89,9%)	0,802
Mujeres	4 (11,8%)	7 (10,1%)	
Fumador activo N°(%) ^b	9 (26,5%)	24 (34,8%)	0,395
IMC N°(%) ^b			0,176
<25	5 (16,1%)	6 (9,4%)	

25-29.9	20(64,5%)	34 (53,1%)	
≥30-34.9	6 (19,4%)	24 (37,5%)	
Circunferencia del			
cuello Media (DE) ^a	41,0(2,8)	39,9 (2,4)	0,021
Epworth Media (DE) ^a	10,6 (5,2)	11,4 (4,7)	0,462
Supino N° (%) ^b	18(54,5%)	29 (45,3%)	0,389
ODI pre-MAD Media (DE) ^a	22,1(16,6)	26,6 (18,9)	0,231
IAHpre-MAD Media(DE) ^a	28,2(13,1)	32,5 (16,9)	0,250

IMC: Índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud. DE: desviación estándar ^a

Prueba de Chi cuadrado ^b Prueba de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis para la valoración de la media y la DE de las características cefalométricas de nuestros pacientes según la respuesta a los DAM (respondedores y no respondedores) (ver anexo tabla 9.1)

El cumplimiento medio de la terapia con DAM fue de 5,87 (DE: 1,36) horas/noche. Como hemos visto en el apartado anterior, este dato se recogió mediante la información proporcionada por el paciente. La media de uso contabilizada en horas/noche se calculó multiplicando el número de horas por noche que usa el dispositivo por el número de noches por semana dividido por siete.

El avance mandibular medio de los DAM fue del 68% (DE: 6,1) del avance máximo.

Se realizó una regresión por grupos de edad y observamos resultados totalmente heterogéneos y no lineales (tabla 20). Los grupos de edad se establecieron atendiendo a los percentiles 25, 50 y 75 % de la muestra.

Tabla 20. Grupos de edad y eficacia.

Edad	OR	<i>p</i>
<40 años		0,287
41-46 años	0,296	0,105
47-53 años	0,528	0,414
>54 años	0,278	0,089

OR: odds ratio

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de torus según los distintos grupos de edad (ver anexo tabla 9.2)

De igual manera, se analizó la relación entre el IAH pre-terapia con la presencia de torus siendo más frecuente el torus en aquellos con un menor IAH previo, pero no siendo estadísticamente significativo (OR: 0,988; $p=0,396$).

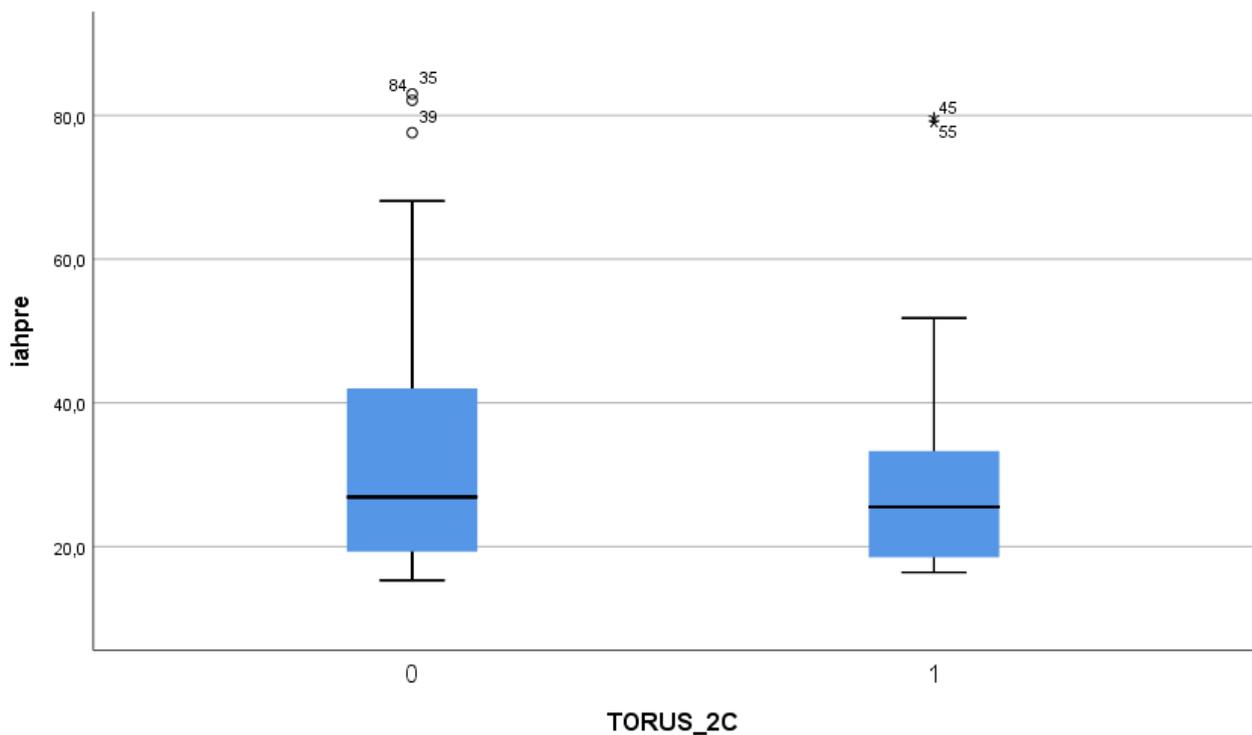


Figura 45. Diagrama de cajas. Presencia de torus e IAH pre-terapia. 0: no torus; 1: torus

Sí se demostró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de torus y el IAH post-terapia ($p=0,002$), siendo más frecuente el torus en aquellos pacientes con un menor IAH post-DAM (figura 46).

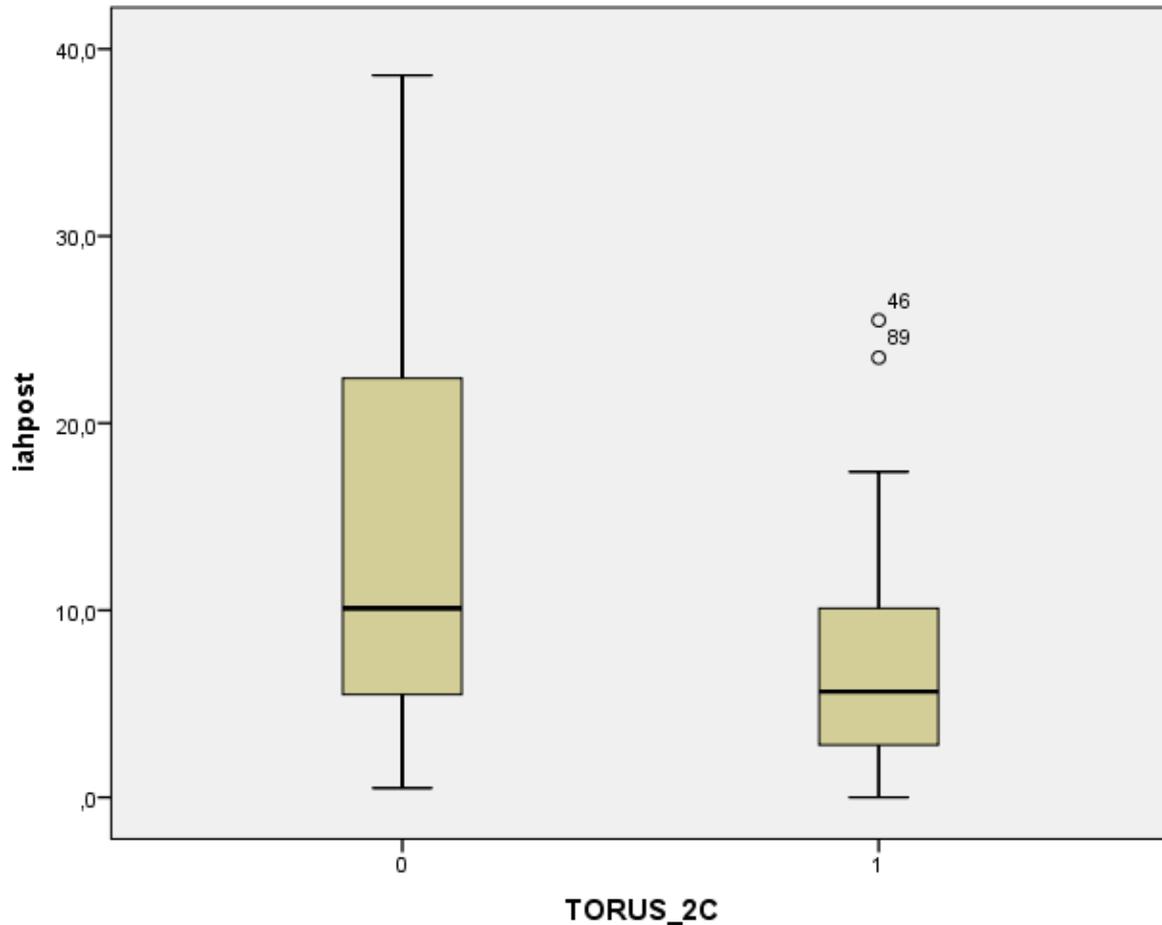


Figura 46. Diagrama de cajas. Presencia de torus e IAH post-terapia. 0: no torus; 1: torus

4.3. Eficacia del tratamiento con DAM

La eficacia del tratamiento con DAM se basa en la modificación del IAH pre y post DAM. Para definir el resto de variables implicadas en el análisis también denominamos pre a la situación basal y post cuando se ha efectuado tratamiento con DAM.

La efectividad del DAM fue aproximadamente del 58%, pero si tenemos en cuenta las respuestas parcialmente eficaces, la eficacia alcanzó el 70% (ver tabla 21). Aunque este dato (el presentar una respuesta parcialmente eficaz) es de gran relevancia clínica, para la búsqueda de factores predictivos, el grupoparcialmente eficaz se incluyó en el grupo no eficaz.

Tabla 21. Eficacia de los DAM

Criterio	%	Intervalo de confianza del 95
Eficaz (IAH <10 con ↓ IAH 50%)	58,3	48,2-67,9
Parcialmente eficaz (IAH ≥ 10 con ↓ IAH 50%)	12,6	6,8-20,6
No eficaz (No existe ↓ IAH 50% independientemente del IAH)	29,1	20,6-38,9

En la tabla 22 se muestran los cambios globales en las variables respiratorias pre y post-DAM en función de la presencia o ausencia de torus. Se observó una mejoría significativa en todas las variables con los dispositivos, a excepción de la variable CT90% (que experimentó mejoría sólo en el grupo con torus) y de la saturación media (sin variaciones en pre y post DAM tanto en aquellos pacientes con torus como sin torus).

Tabla 22. Cambios en las variables respiratorias según presencia torus.

	Torus			No Torus		
	Pre-DAM Media (DE)	Post-DAM Media (DE)	<i>p</i>	Pre-DAM Media (DE)	Post-DAM Media (DE)	<i>p</i>
IAH	28,7 (13,4)	7,1 (6,2)	<0,001	33,6 (17,4)	13,6 (9,9)	<0,001
ID3	22,1 (17,5)	7,2 (7,6)	<0,001	27,9 (19,5)	11,7 (9,7)	<0,001
CT90	6,5 (9,3)	2,1 (3,7)	0,024	8,5 (14,6)	5,8 (12,3)	0,228
SpO2 med	94,0 (1,6)	94,0 (1,6)	0,312	92,1 (9,7)	93,8 (1,6)	0,148

IAH: índice de apnea-hipopnea; CT90%: porcentaje de tiempo de registro con valores de SpO2 <90%; ID3: índice de desaturación de oxígeno \geq 3% (número medio horario de episodios de desaturación); SpO2 media: saturación arterial media de oxihemoglobina. DE: desviación estándar

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,017$) entre los grupos de eficacia y la existencia de torus. Así, dentro del grupo de eficaces, el 43% de los pacientes presentaban torus. Dentro del grupo de no eficaces, solo el 24% asociaban TM.

Tabla 23. Presencia de torus por grupos de eficacia.

	Torus	No torus
Eficaz N° (%)	26 (43,3)	34 (56,7)
Parcialmente eficaz N° (%)	1 (7,1)	13 (92,9)
No eficaz N° (%)	7 (24,1)	22 (75,9)

De especial relevancia clínica es el análisis del grupo de pacientes categorizado como parcialmente eficaces. Este grupo englobaba a los pacientes más severos en cuanto al IAH pre-

terapia (ver tabla 23) con una media IAH pre-DAM 50,23 comparado con los otros dos grupos (no eficaces (media 25,75) y eficaces (media 29,75)). La respuesta al tratamiento- valorada por el IAH post-DAM- dentro del grupo de parcialmente eficaces fue importante, pasando el IAH de rango severo a leve (media IAH post-DAM 13,15), con una disminución con respecto al IAH basal del 73,8 % (ver tabla 24 y figuras 43 y 44).

Tabla 24. Variación del IAH por grupos de eficacia.

	IAH pre (media y DE)	IAH post (media y DE)
Eficaz	29,75 (15,57)	4,93 (3,03)
Parcialmente eficaz	50,23 (19,51)	13,15 (5,95)
No eficaz	25,75 (7,25)	22,60 (7,37)

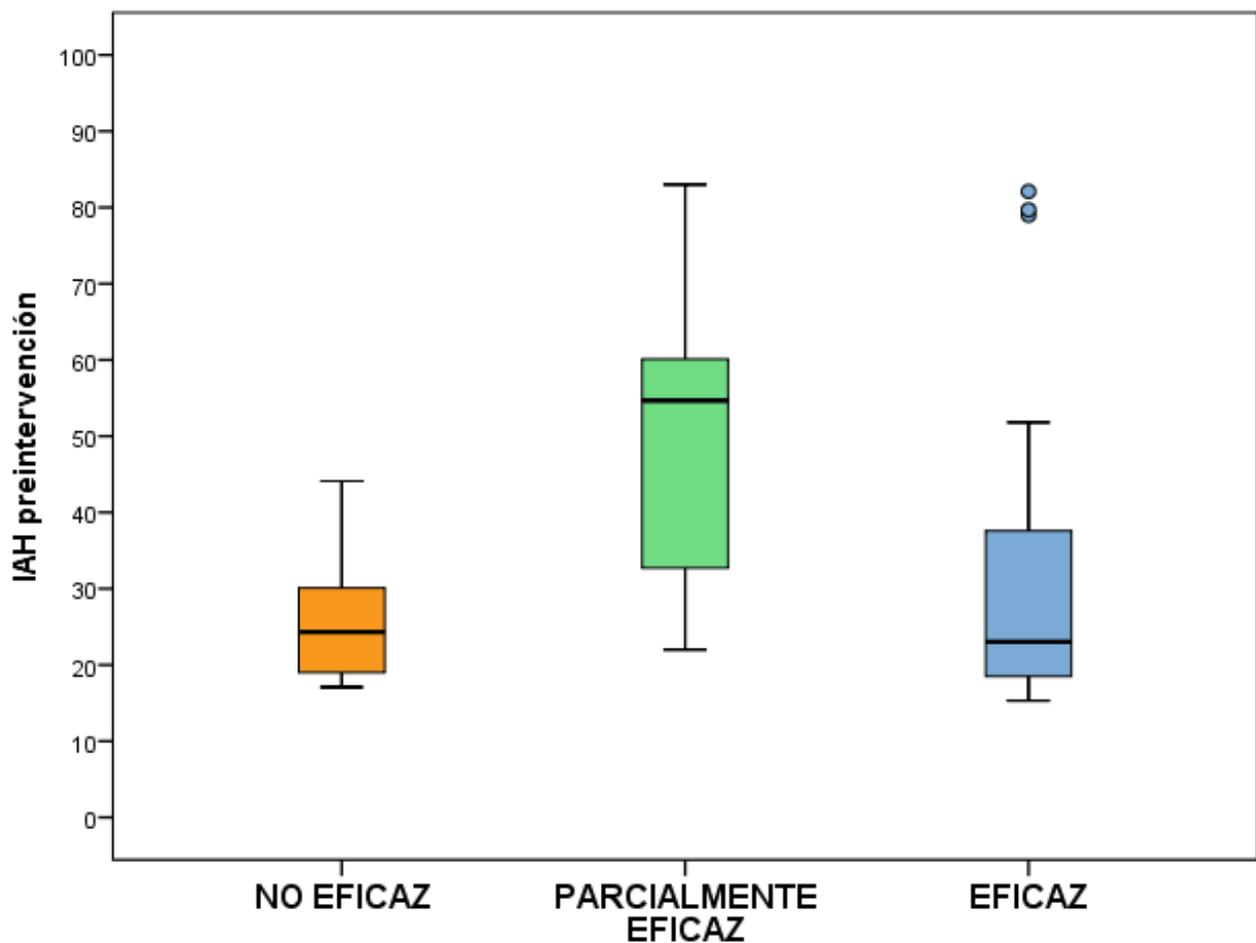


Figura 47. Diagrama de cajas de IAH pre-DAM por grupos de eficacia

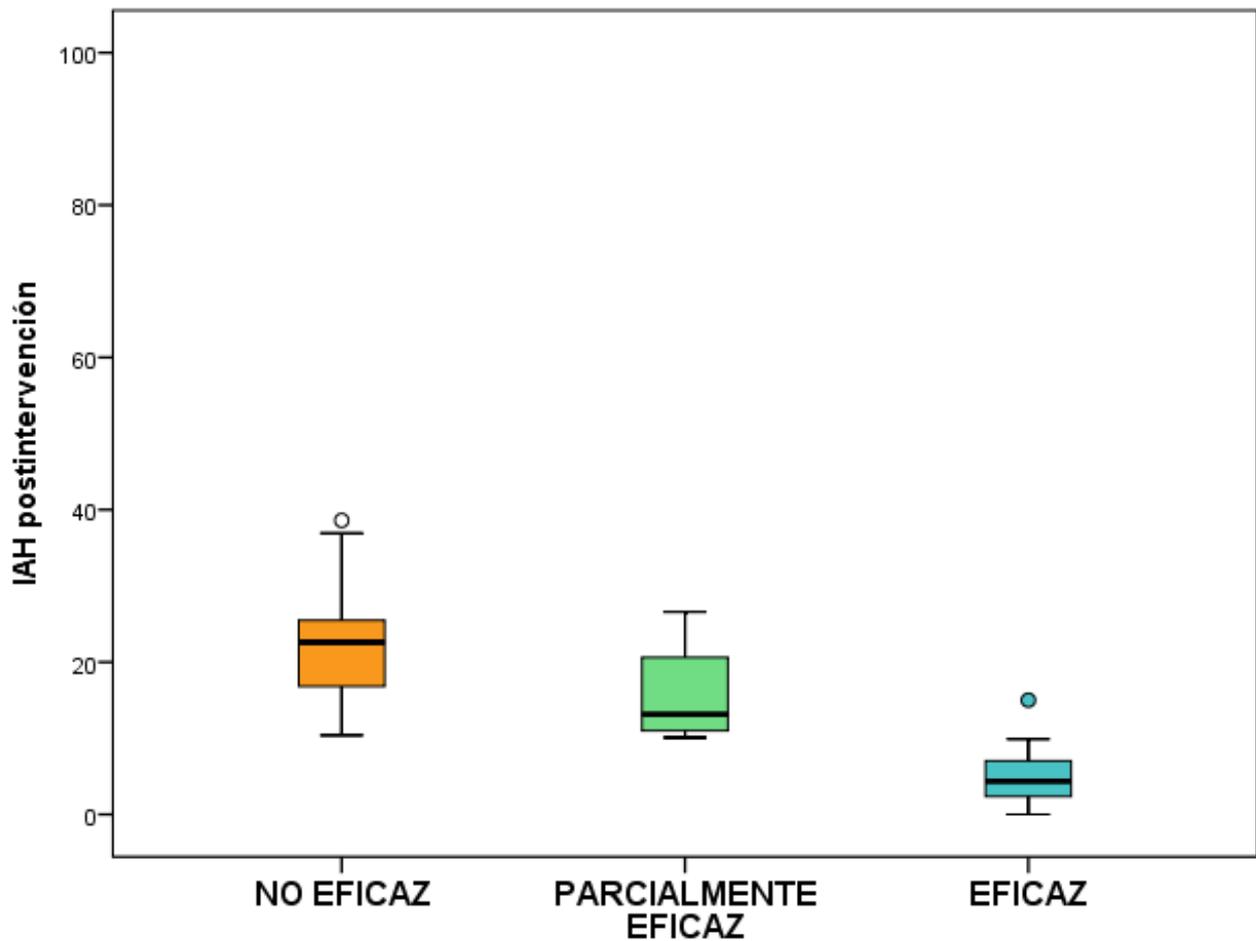


Figura 48. Diagrama de cajas de IAH post-DAM por grupos de eficacia.

4.4. Factores predictores de eficacia del tratamiento con DAM

Se analizaron a continuación las variables que pudieran estar implicadas en la respuesta al tratamiento de los DAM y que nos permitieran establecer un modelo predictivo de eficacia para determinar los buenos respondedores a DAM. Para ello se procedió a la realización de un análisis univariante y posteriormente el análisis multivariante mediante regresión logística. Como se ha comentado en la metodología, para la selección de las variables se procedió a realizar un análisis univariante de cada una de las variables, siguiendo el criterio de selección propuesto por Hosmer y Lemeshow (228), en el que se consideraban las variables con un nivel de significación inferior a

0,25. Además se tuvo en cuenta la relevancia clínica de las variables, independientemente de la significación estadística.

Para la búsqueda de estos factores predictores de eficacia y para la elaboración posterior de un modelo predictivo en función de la variable IAH, establecimos a dicha variable IAH como categoría dicotómica predictora de eficacia, codificada como 0 cuando el IAH era inferior 10 y 1 cuando el IAH era igual o superior a 10. Es decir que los pacientes categorizados previamente como parcialmente eficaces se incluyeron en la misma categoría que los no eficaces para la búsqueda de estos factores predictores de eficacia. A pesar de la relevancia clínica que supone una repuesta parcial al tratamiento como se comentará en la discusión, preferimos establecer un punto de corte de eficacia mediante un criterio más estricto de cara a determinar un modelo predictivo lo más exigente posible.

En el análisis univariante se determinó que sólo la presencia de TM era estadísticamente significativa (OR = 3,54; $p = 0,007$). En cuanto a las variables cefalométricas, las que obtuvieron una $p < 0,25$ fueron el ángulo formado entre el plano oclusal y el plano “sella-nasion” (OCC) y el resalte. Además, se consideró el IMC, el tabaquismo, la edad y la existencia de torus mandibular (por presentar $p < 0,25$) y el sexo (por relevancia clínica) para el análisis multivariante. Ninguna de estas siete variables seleccionadas mostró colinealidad, es decir, valores de tolerancia inferiores a 0,10 (ver anexo tabla 9.3).

Tabla 25. Análisis univariante de la OR de la eficacia de la intervención con DAM

	OR	IC 95%	<i>p</i>
Edad (años)	0,97	0,930-1,015	0,196
Sexo femenino	0,88	0,251-3,103	0,846
SNA	0,98	0,855-1,085	0,837
SNB	1,02	0,882-1,112	0,302
Almedia	0,98	0,924-1,045	0,628
Gn-CV4 IP	0,83	0,963-1,028	0,997
OCC	0,94	0,887-1,053	0,194

MPSN	0,98	0,934-1,064	0,585
Sobremordida	1,06	0,844-1,291	0,583
Resalte	0,84	0,637-1,110	0,217
Hfaceant	1,01	0,978-1,062	0,543
Hfacepost	1,03	0,973-1,087	0,319
C3H	0,95	0,902-1,054	0,729
TGL	0,99	0,979-1,082	0,339
TGH	1,05	0,970-1,101	0,375
PNSP	1,04	0,942-1,119	0,358
MPT	1,07	0,814-1,296	0,503
SPAS	1,01	0,894-1,128	0,892
MAS	0,95	0,864-1,128	0,738
IAS	0,99	0,889-1,205	0,543
VAL	1,01	0,966-1,069	0,812
IMC	0,91	0,814-1,024	0,112
ERSD	1,50	0,666-3,394	0,327
Tabaquismo	0,49	0,213-1,140	0,098
Circunferencia cuello	0,92	0,794-1,083	0,343
Torus	3,54	1,409-8,919	0,007

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza del 95%. ERSD: Eventos respiratorios supino-dependientes. Véanse las abreviaturas de las variables cefalométricas en la tabla 17.

Posteriormente se realizaron dos modelos de regresión logística:

El primero fue un modelo 1.0- Intro (método “intro”) en el que se incluyeron las 7 variables previamente descritas en el univariante: OCC, resalte, IMC, la historia de tabaquismo, la edad, el sexo y la existencia de torus mandibular, observándose nuevamente que el torus era la única variable asociada al éxito del tratamiento con DAM ($p = 0,035$; $OR = 2,85$), como se muestra en la tabla 26.

Tabla 26. Análisis multivariante de la OR de efectividad de los DAM. Modelo 1.0 Intro

	OR	IC 95%	p
Edad	0,97	0,924-1,017	0,209
Sexo	1,39	0,332-5,821	0,653
IMC	0,93	0,818- 0,933	0,296
OCC	0,97	0,884-0,969	0,506
Resalte	0,84	0,628-1,128	0,248
Fumador activo	0,55	0,222-1,366	0,198
Torus	2,85	1,075-7,577	0,035

IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Véanse las abreviaturas en la Tabla 17.

Además, se realizó un modelo 1.1. (con el método “condicional hacia atrás”) en el que se incluyeron inicialmente las mismas 7 variables del modelo 1.0.

Tabla 27. Análisis multivariante de la OR de efectividad de los DAM. Modelo 1.1. Método de selección de variables: condicional hacia atrás.

	OR	95 % CI	p
Paso 1			
Edad	0,97	0,93 – 1,03	0,390
Sexo	1,39	0,33 – 5,82	0,653
IMC	0,93	0,81 – 1,06	0,296
OCC	0,96	0,88 – 1,06	0,506
Resalte	0,84	0,62 – 1,12	0,248
Fumador	0,55	0,22 – 1,36	0,551
Torus	2,85	1,07 – 7,57	0,035
Paso 2			
Edad	0,97	0,92 – 1,02	0,229
IMC	0,94	0,82 – 1,06	0,338
OCC	0,97	0,88 – 1,06	0,534
Resalte	0,84	0,63 – 1,13	0,258
Fumador	0,55	0,22 – 1,37	0,206
Torus	2,93	1,11 – 7,74	0,029
Paso 3			
Edad	0,95	0,92 – 1,01	0,193
IMC	0,94	0,82 – 1,06	0,326
Resalte	0,83	0,62 – 1,12	0,237
Fumador	0,56	0,22 – 1,39	0,213
Torus	2,98	1,13 – 7,83	0,027
Paso 4			
Edad	0,97	0,93 – 1,02	0,244
Resalte	0,84	0,63 – 1,13	0,267
Fumador	0,51	0,21 – 1,24	0,141
Torus	3,33	1,29 – 8,55	0,012
Paso 5			
Edad	0,97	0,92 – 1,02	0,240
Fumador	0,50	0,20 – 1,20	0,121
Torus	3,32	1,30 – 8,49	0,012
Paso 6			
Fumador	0,51	0,21 – 1,23	0,139
Torus	3,44	1,35 – 8,74	0,009
Paso 7			
Torus	3,54	1,40 – 8,92	0,007

IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Véanse las abreviaturas en la Tabla 17.

Se calculó el área bajo la curva (AUC) de los dos modelos 1.0- Intro (7 variables) y 1.1- Condicional hacia atrás (3 variables).

El modelo que corresponde al paso número 5 del condicional hacia atrás (de la tabla 25) se consideró el más apropiado, ya que su AUC era muy similar a la del modelo 1.0- Intro, e incluía variables clínicas de fácil obtención (edad, hábito tabáquico y torus).

Se calculó el área bajo la curva (AUC) de los dos modelos 1.0- Intro (7 variables) y 1.1- Condicional hacia atrás (3 variables). No se consideró el modelo final (paso número 7) del condicional hacia atrás que incluía solo el torus, porque presentaba un AUC claramente inferior (62,9%) con una diferencia del 8% con respecto al modelo 1.0. Para la realización de estos cálculos se utilizó el programa MedCalc(232).

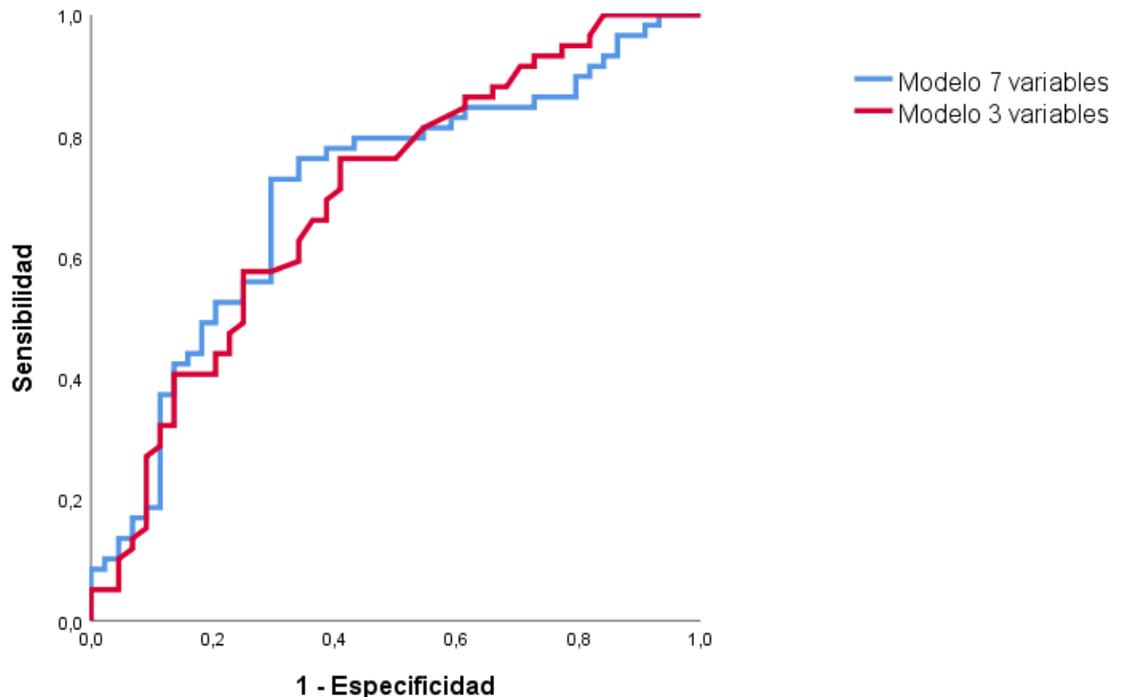


Figura 49. Curva ROC. Modelo 1.0 (7 variables): azul y Modelo 1.1 (3 variables): rojo. AUC: área bajo la curva.

Con el modelo 1.0, se obtuvo un área bajo la curva de 0,706 y con el modelo 1.1 el AUC fue de 0,698.

Se calculó que la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de los dos modelos (tabla 28).

Tabla 28. Capacidad predictiva de los dos modelos propuestos.

Modelo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	AUC
Modelo 1.0- Intro 7 variables	72,8%	70,45%	76,8%	66,0%	70,6%
Modelo 1.1 Condicional hacia atrás 3 variables	76,3%	59,1%	71,4%	65,0%	69,8%

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. AUC: área bajo la curva

Si comparamos ambos modelos, vemos que no presentaban grandes diferencias. Resaltar tan sólo, que el modelo más simplificado de 3 variables era ligeramente superior en cuanto a sensibilidad y ligeramente inferior en especificidad. Esto quiere decir que un modelo predictivo sencillo que incluye 3 variables (edad, hábito tabáquico y TM) es capaz de predecir el éxito del tratamiento con una sensibilidad del 76,3%, con una especificidad en torno al 60%

Elegimos este modelo de 3 variables por su simplicidad y así establecimos una fórmula de predicción matemática mediante con las constantes obtenidas previamente en el condicional hacia atrás.

$$\text{Logit de eficacia} = 1,442 + [(\text{edad} \times -0,028) + (\text{fumador} \times -0,694) + (\text{torus} \times 1,201)].$$

La edad se expresó en años, siendo negativa su constante (-0,028), lo que significa que a mayor edad peor eficacia. Lo mismo sucede con la constante de los fumadores, también negativa, debido a que los fumadores presentan menos posibilidades de éxito. Por último, la presencia de torus, en

este caso con constante positiva, ya que va en el mismo sentido que la eficacia (si existe torus, mayor probabilidad de eficacia).

De la aplicación de esta fórmula matemática para cada paciente con sus propias características, obtendríamos un valor numérico que podríamos transformar en probabilidad mediante la ecuación:

$$e^{\text{logit Eficacia}} / 1 + e^{\text{logit Eficacia}}$$

Así, tendríamos la probabilidad, expresada en porcentaje, que tiene cada paciente diagnosticado de AOS, de ser un buen respondedor al tratamiento con DAM en función de estas tres variables.

4.5. Relación entre torus mandibular y las variables cefalométricas

Por último, se analizó la posible existencia de una relación entre el torus mandibular y las variables cefalométricas. Como se muestra en la tabla 29, se observó que a una mayor retroposición del hueso hioides (es decir a menor distancia desde la vértebra C3 al hueso hioides (C3H); estando en el límite de la significación estadística ($p = 0,055$).

Tabla 29. Comparación de los valores cefalométricos según la presencia de torus mandibular

Variable	No Torus		Torus		p *
	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	
SNA	81,1	78,5-82,7	81,8	79,5-83,8	0,345
SNB	77,9	75,9-79,8	78,9	75,7-80,7	0,502
Almedia	82,8	78,8-88,0	82,0	79,1-86,0	0,680
Gn-CV4 IP	101,6	96,3-106,3	102,2	93,8-108,2	0,683
OCC	17,6	14,2-19,7	14,7	11,6-19,8	0,317
MPSN	35,5	30,0-39,6	33,0	30,2-37,7	0,277
Sobremordida	1,5	0,4-2,7	2,1	1,1-3,3	0,175
Resalte	3,8	3,0-4,7	3,5	2,9-4,6	0,671
Hfaceant	124,6	116,4-131,2	120,4	114,7-124,3	0,164
Hfacepost	82,6	77,4-85,9	82,6	76,4-87,4	0,721
C3H	40,2	36,4-43,1	37,5	36,2-40,4	0,055
TGL	81,6	76,6-84,9	80,3	74,9-84,9	0,411
TGH	29,5	25,9-32,6	27,9	25,5-31,4	0,228
PNSP	38,3	35,4-41,3	38,4	34,3-40,7	0,972
MPT	10,7	9,6-12,0	10,2	9,5-11,5	0,409
SPAS	9,2	7,2-12,0	9,0	6,8-11,2	0,818

MAS	12,5	10,0-14,4	11,6	9,4-13,0	0,150
IAS	10,5	9,2-12,7	10,0	7,8-13,6	0,492
VAL	75,0	68,6-81,5	74,7	71,0-78,2	0,662

* Prueba U de Mann-Whitney. Véanse las abreviaturas de las variables cefalométricas en la tabla 17.



Figura 50. Radiografía lateral del cuello de uno de nuestros pacientes que muestra la distancia entre la vértebra hioides y la vértebra C3. Fuente: autora.

4.6. Relación entre torus mandibular y el índice de masa corporal.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,332$) entre la presencia de torus y el IMC como se muestra en la tabla 30 y figura 51.

Tabla 30. Presencia de torus por grupos de IMC.

	Torus	No torus
Normopeso N° (%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)
Sobrepeso N° (%)	22 (37,9%)	36 (62,1%)
Obesidad N° (%)	7 (22,6%)	24 (77,4%)

Normopeso IMC < 25; Sobrepeso IMC $\geq 25 < 30$; Obesidad IMC ≥ 30

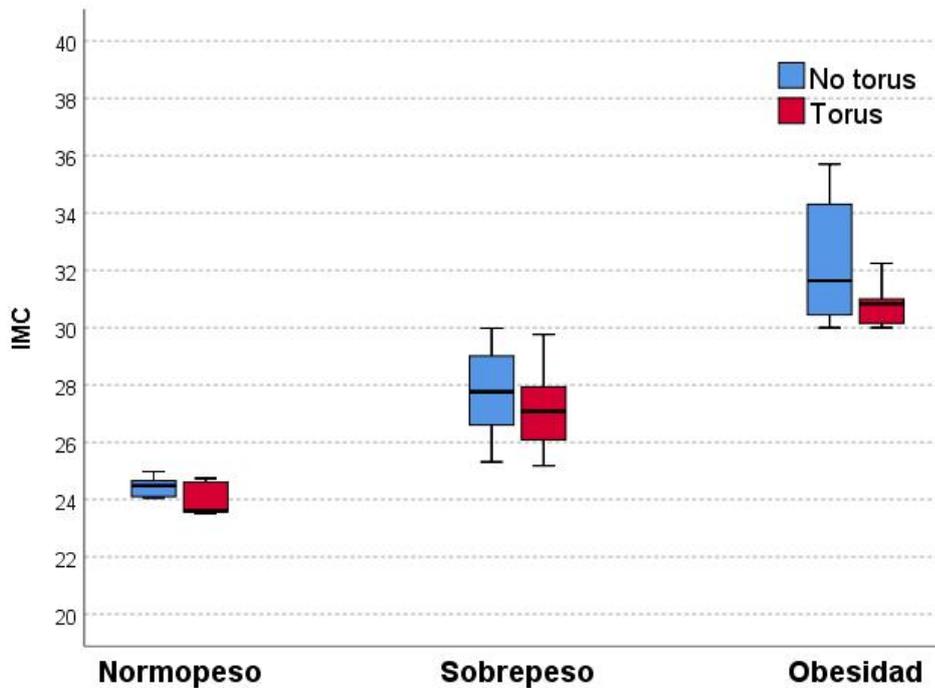


Figura 51. Diagrama de cajas: grupos de IMC y presencia/ausencia de torus.

5. DISCUSIÓN

La AOS es la enfermedad respiratoria más prevalente y la CPAP, es la terapia no farmacológica más extendida en el mundo.

En los últimos años, los dispositivos intraorales se han convertido en una alternativa no invasiva cada vez más empleada para el tratamiento de la AOS, siendo la principal opción a la presión fija (5). Estos dispositivos tienen la ventaja de no requerir una fuente de electricidad y ser menos molestos en el uso cotidiano. Se toleran en general bien por la mayoría de los pacientes y su eficacia terapéutica está avalada por diferentes estudios(188, 229, 233). Las guías europeas proponen la CPAP frente a los DAM (recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja), sin diferenciar según la gravedad de la enfermedad(4). Tradicionalmente, los DAM se han utilizado en personas con AOS leve o moderada o en aquellos que no toleraban el tratamiento con CPAP(4). Pocos estudios incluyen pacientes con DAM y enfermedad en rango grave, siendo la presente tesis doctoral uno de ellos.

➤ **Respecto a las características basales y la eficacia del tratamiento**

Históricamente, los pacientes que se consideran mejor respondedores a los DAM en cuanto a la edad son los jóvenes (179, 205, 234, 235). En nuestro estudio la edad media fue de 46,3 años con una DE de 9,1. No se observó una peor respuesta terapéutica con el aumento de la edad tras la realización del análisis de regresión por edad, obteniéndose resultados totalmente heterogéneos y no lineales.

También la literatura describe que las mujeres, independientemente de la severidad inicial de la AOS, presentan una eficacia mayor de respuesta a estos dispositivos(200). En el estudio de Marklund y cols. de 630 pacientes (120 mujeres) se comprobó que el sexo femenino predecía el éxito de la respuesta a estos dispositivos(234). Los resultados de nuestro estudio van en la misma línea que los estudios previos, si bien no llegaron a alcanzar la significación estadística probablemente debido al escaso número de mujeres incluidas en el estudio (apenas un 10,7%).

Lamentablemente, este hecho se repite en la gran mayoría de las publicaciones(102), lo que pone de manifiesto la necesidad de estudios que incorporen un mayor número de mujeres.

En el presente estudio, también observamos que los fumadores activos presentaban menos probabilidades de éxito con los DAM. El tabaquismo es responsable de la inflamación crónica de las encías y, por tanto, del debilitamiento del tejido de soporte de los dientes(102). El hábito de fumar tiene un efecto perjudicial en la incidencia y en la progresión de la periodontitis. Esto también puede ser una contraindicación para el tratamiento con los DAM, como hemos visto anteriormente. Por lo tanto, parece lógico considerar los efectos negativos del tabaquismo en los pacientes con estos dispositivos. No hemos podido encontrar ninguna referencia sobre el efecto del tabaquismo y el éxito de los DAM, y creemos que futuros estudios deberían incluir también esta variable. Sí disponemos de un reciente estudio que demuestra que el tabaquismo influye negativamente en la tolerancia a los DAM(236).

Está ampliamente descrito en la literatura que la obesidad influye de manera negativa en la eficacia de estos dispositivos, tanto el IMC como la circunferencia del cuello(220). En nuestro estudio ni el IMC ni la circunferencia de cuello fueron factores predictores de eficacia. Analizamos la posible relación entre la presencia de torus y el IMC. El grupo con obesidad presentaba menos porcentaje de torus comparados con los que no tenían obesidad, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En nuestro estudio, el 33% de los 103 pacientes presentaba torus mandibular, lo que coincide con la prevalencia comunicada en otros estudios(237).

Prevalece la idea de que los pacientes con AOS con puntuaciones de gravedad de IAH más bajas presentan mejores respuestas a estos dispositivos(205, 229). Sin embargo, esto no se ha evaluado sistemáticamente, ya que la mayoría de los estudios incluyen grupos heterogéneos con pacientes con puntuaciones de IAH leves o moderadas, excluyendo a los graves y por tanto la valoración adecuada del efecto de los DAM en este grupo de pacientes(238). En algunas publicaciones recientes, se ha tenido en cuenta este perfil de pacientes, no descartando el empleo

de los DAM en el grupo con AOS grave(191, 224). En nuestro estudio, todos los pacientes presentaban AOS moderada o grave con IAH medio de 31,4 y DE: 16,2 y se encontró una buena respuesta al tratamiento con DAM, con una disminución media del 64% del IAH.

En el estudio de Palm y cols.(117), se estableció que los pacientes con AOS más leve tienen más probabilidades de presentar TM de mayor tamaño que los pacientes con AOS grave. Nosotros no medimos el tamaño del torus en nuestro estudio, pero analizamos la relación entre el IAH pre-terapia con la presencia de torus, siendo más frecuente el TM en aquellos con un menor IAH previo (AOS más leves), si bien no fue estadísticamente significativo (OR: 0,988; p=0,396).

➤ **Respecto a la eficacia del Tratamiento con DAM**

Como hemos comentado anteriormente la clasificación de la AOS por gravedad se basa en la alteración del IAH, es decir en la repercusión sobre el número de eventos respiratorios que se producen por hora de sueño. La eficacia del tratamiento con DAM se valora en cuanto a la corrección de dicho índice. La definición de la eficacia (el criterio de respondedor a los DAM) ha sido uno de los principales problemas con los que hemos contado debido al uso de diferentes criterios en los distintos estudios. Los estudios que han definido el éxito del tratamiento con un criterio estricto de reducción del IAH < 5 eventos/hora han encontrado una tasa de éxito de entre el 35-40%, con un 25 % añadido si la respuesta al tratamiento era parcial(220, 229). En la revisión sistemática realizada por Marklund y colaboradores(239), la respuesta terapéutica que se lograba era muy variable y más aún en función del criterio empleado, siendo la eficacia del 19–75% si el criterio utilizado era un IAH < 5, y del 30- 94% si se utilizaba un IAH < 10.

En una reciente revisión y metaanálisis de Camañes- Gonzalvo y cols.(104), se agruparon los principales criterios que existían para definir eficacia, para homogeneizar los resultados del metaanálisis, como la reducción del IAH por debajo de un valor específico (criterio 1: IAH <10)(234, 240-245) o la reducción porcentual del IAH respecto al valor basal (criterio 2: reducción del IAH >50%)(246-250) o una combinación de ambos (criterio 3)(226, 251-254); encontrando que el criterio 3 "IAH <10 junto con una reducción del IAH >50%" era el que proporcionaba el "peso" de

significación para diversas variables, recomendando el empleo de este criterio para sucesivos estudios que permitan predecir el éxito del tratamiento de la AOS mediante DAM.

En nuestro estudio hemos considerados que el tratamiento era eficaz cuando el IAH con el dispositivo era < 10 eventos/hora con una reducción del IAH $> 50\%$, parcialmente eficaz cuando el IAH era > 10 pero existía un descenso del IAH $> 50\%$ sobre el IAH basal, e ineficaz cuando no se producía una reducción del IAH $> 50\%$ sobre el IAH basal. Nuestros resultados mostraron una buena respuesta al tratamiento con DAM, con una disminución media del IAH en un 64% , resultados que concuerdan con los datos reportados en la literatura(211, 255) y esto teniendo en cuenta además, que el IAH medio de nuestro estudio fue severo (media 31,4).

En nuestra muestra la eficacia de esta terapia fue aproximadamente del 58% , pero si tenemos en cuenta las respuestas parcialmente eficaces, la eficacia alcanzó el 70% .

El hecho de presentar una respuesta parcialmente eficaz es de gran relevancia clínica. Este grupo englobaba a los pacientes más severos en cuanto al IAH pre-terapia (ver tabla 23) con una media IAH pre-DAM 50,23 comparado con los otros dos grupos (no eficaces (media 25,75) y eficaces (media 29,75)). La respuesta al tratamiento- valorada por el IAH post-DAM- dentro del grupo de parcialmente eficaces fue importante, pasando el IAH de rango severo a leve (media IAH post-DAM 13,15), con una disminución con respecto al IAH basal del $73,8\%$. Por lo tanto, aunque estos pacientes no llegan a cumplir el criterio de IAH < 10 , su IAH final se encuentra dentro de rango leve.

Observamos también diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de eficacia y la existencia de torus. Como era de esperar, dentro del grupo de eficaces, el 43% de los pacientes presentaban torus. Dentro del grupo de no eficaces, solo el 24% asociaban TM, lo que va en el mismo sentido de que la presencia de TM condiciona eficacia.

➤ **Respecto a los factores predictores estructurales**

Dada la existencia de mayor evidencia científica sobre variables clínicas, antropométricas y polisomnográficas, en esta tesis nos hemos centrado en los factores estructurales predictores de

eficacia, entendiendo por tales los factores cefalométricos y el torus mandibular. Se trata de unas variables fáciles de obtener y accesibles desde cualquier centro sanitario.

Las variables cefalométricas descritas en la literatura en los pacientes respondedores son la disminución de los ángulos del plano mandibular, la reducción de las distancias entre el hioides y el plano mandibular, los paladares blandos cortos, el aumento de los espacios parafaríngeos y el aumento de la anchura intercanina inferior (180). En el estudio prospectivo de Cunha y colaboradores (102), de 40 pacientes con AOS de leve a moderada, se observó que los pacientes respondedores eran aquellos con menos trastornos orofaríngeos, agrandamiento del espacio faríngeo superior y con disminución del espacio inferior al agrandamiento de la anchura intercanina mandibular; sin embargo, ninguno de estos factores resultó ser predictivo independiente de la eficacia. En la revisión de Guarda-Nardini y cols. (256), se identificaron 13 estudios en un intento de relacionar variables cefalométricas específicas con la eficacia del tratamiento con DAM en pacientes con AOS. Se obtuvieron varios resultados interesantes. En primer lugar, el ángulo del plano mandibular y la distancia entre el hueso hioides y el plano mandibular se sugirieron como posibles predictores de la eficacia de los DAM, de tal forma que un ángulo mandibular bajo y una distancia disminuida entre el hueso hioides y la mandíbula se correlacionaron positivamente con el resultado del tratamiento. Así se propuso que el DAM pudiera ayudar a restaurar la permeabilidad de las vías respiratorias en pacientes con desequilibrios anatómicos específicos. En segundo lugar, esta revisión destacó las limitaciones de la mayoría de los estudios analizados, debido a los hallazgos algo inconsistentes y a la heterogeneidad de los diseños de los mismos. La mayoría de los estudios fueron retrospectivos y con pequeños tamaños muestrales.

En cuanto a las mediciones cefalométricas en las vías respiratorias superiores, no existen unos valores estándares establecidos, lo que dificulta la comparación de datos entre distintos estudios. Si volvemos al estudio de Camañes – Gonzalvo y cols.(104), se vio que los respondedores presentaban una longitud maxilar más corta, una altura facial anterior y posterior más baja y una distancia más corta del hueso hioides a la tercera vértebra cervical. Nosotros hemos analizado los valores de estas variables cefalométricas también, en función de la respuesta positiva o negativa a

los DAM. En posteriores estudios se deberían incluir otros grupos étnicos para confirmar si estos valores se mantienen y se pueden extrapolar.

En nuestro estudio, no pudimos demostrar ningún predictor cefalométrico de eficacia estadísticamente significativo. Es cierto, que estas diferencias con respecto a otros estudios - que sí encuentran variables predictoras-, pueden deberse a las diferentes metodologías empleadas (en nuestro caso, inclusión de pacientes con AOS más grave). Además, ninguno de los estudios de la literatura que encuentran estas variables predictoras cefalométricas los relaciona con la presencia de torus mandibular, es decir la presencia de torus no ha sido recogida junto con variables cefalométricas en estudios previos, y como hemos visto es la variable estructural más importante en nuestro estudio.

En el estudio de Palm y cols. (117), aparte de encontrar que el tamaño del torus se asociaba con el índice de eventos respiratorios durante el sueño, los pacientes con una AOS más leve presentaban más probabilidades de torus de mayor tamaño, como ya hemos comentado. Así mismos, se confirmó que la probabilidad de éxito del tratamiento con DAM era mayor en aquellos pacientes con TM más grandes. En nuestro estudio, hemos visto que la presencia de torus claramente determina una buena respuesta a la terapia, siendo la única variable de todas las analizadas que corresponde a un factor predictor independiente. El hecho de que la mera presencia de TM resulte ser un factor determinante en el éxito de la DAM es muy relevante, sobre todo teniendo en cuenta la sencillez de su exploración.

Podemos postular por lo tanto que el TM es una característica estructural con dos significados diferentes en pacientes con AOS. Por un lado, cuando son de mayor tamaño (257), pueden desempeñar un papel en la etiología de la AOS. Por otra parte, la presencia de un torus es una característica anatómica favorable que puede conducir a una mejor respuesta al tratamiento con DAM (117).

En nuestro estudio, la presencia de un torus mandibular se asoció a una mayor retroposición hioidea ($p = 0,055$); en otras palabras, cuanto menor era el valor de la distancia C3-hioides mayor

era la frecuencia de la presencia de TM y mejor la respuesta al tratamiento con DAM. Una posible hipótesis que planteamos al respecto y que podría explicar el papel de los tori mandibulares en nuestros resultados, es la teoría de que el TM ejerce un factor protector en situaciones anatómicamente desfavorables. Esta hipótesis requeriría estudios dirigidos a la valoración de la función de la musculatura de la orofaringe. Así, los pacientes con una posición desfavorable del hioides necesitarían una mayor tracción del músculo geniogloso. Esto podría condicionar el desarrollo de TM, que actuaría a la vez como sistema de compensación contra el esfuerzo que desarrollado por el músculo geniogloso y como factor predictivo del éxito del tratamiento con DAM, proporcionando una tracción más favorable al avance mandibular.

Basándonos en nuestros resultados, la evaluación del TM parece ser una variable indispensable en los pacientes sometidos a tratamiento con DAM como predictor del éxito de la terapia. No hemos podido encontrar una variable que fuera más fácil de obtener, más económica y predictiva de la eficacia de los DAM.

6. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Los DAM son terapias que podrían extenderse a todos los pacientes con AOS, incluyendo los que presentan afectación severa. Los estudios venideros sobre los DAM deberían contar con un número proporcional de hombres y mujeres y no excluir, de igual manera, a los pacientes con IAH severo.

Existe un problema claro de desigualdad de estos dispositivos comparados con la CPAP. Esto se debe a la ausencia de financiación pública de los dispositivos y a la presencia aún de cierta incertidumbre en cuanto a los efectos de los DAM sobre la morbimortalidad de la enfermedad a largo plazo.

La valoración del impacto del TM en la respuesta al tratamiento con DAM debería ser una prioridad de futuros estudios.

El papel del hábito tabáquico podría tener una influencia negativa en la respuesta a los DAM, por lo que en futuras investigaciones debería introducirse como variable a estudio.

Se necesitan estudios dirigidos a la valoración de la función de la musculatura de la orofaringe para comprobar que los pacientes con una posición desfavorable del hioides, necesitan una mayor tracción del músculo geniogloso y esto puede condicionar la aparición del TM.

Es necesario aplicar la fórmula matemática predictiva que hemos determinado en nuestro estudio en otra cohorte externa, para validar su capacidad pronóstica en el éxito de la terapia.

7. CONCLUSIONES

1. El torus mandibular (TM) es una variable estructural asociada al éxito del tratamiento con los dispositivos de avance mandibular (DAM). Su presencia prácticamente triplica la probabilidad de éxito de estos dispositivos.
2. La valoración de la existencia del TM es el examen más sencillo y con mayores beneficios en términos de eficacia.
3. La prevalencia de TM en nuestro estudio fue del 33%, coincidiendo con lo referido en la literatura.
4. En el presente estudio no se identificaron variables cefalométricas predictoras del éxito del tratamiento con DAM.
5. La existencia de TM se asoció a una mayor retroposición hioidea.
6. La eficacia de los DAM en nuestra muestra fue del 60 %.
7. Se observó una mejoría significativa en todas las variables respiratorias con los DAM, a excepción del CT90% (que experimentó mejoría sólo en el grupo con torus) y de la saturación media (sin variaciones en pacientes con torus y sin torus).
8. El empleo de una fórmula matemática predictiva con 3 variables fáciles de obtener fue capaz de pronosticar el éxito de la terapia en el 69% de los casos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021.
2. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-98.
3. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(6):939-43.
4. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, Hedner J, Herkenrath S, Hohenhorst W, et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. Eur Respir Rev. 2021;30(162).
5. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettega G, Boudewyns A, Hamans E, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2011;37(5):1000-28.
6. González Martínez M. Factores predictores de eficacia en el tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño con dispositivos de avance mandibular, [Universidad de Zaragoza. Tesis Doctoral][https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=203686\(2014\)](https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=203686(2014)).
7. American Academy of Sleep Medicine. The international Classification of Sleep Disorders. 3rd Edn. Westchester AASM. The international Classification of Sleep Disorders. 2014.
8. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993;328(17):1230-5.
9. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. American journal of epidemiology. 2013;177(9):1006-14.
10. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284(23):3015-21.
12. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(5 Pt 1):1527-32.
13. Valls-Llobet C. Mujeres invisibles para la medicina: Desvelando nuestra salud: Capitán Swing; 2020.
14. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(9):1181-5.
15. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020;323(14):1389-400.
16. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. Thorax. 2005;60(6):504-10.
17. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin EK, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, et al. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;169(12):1314-21.
18. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2001;5(4):167-72.
19. Peppard PE, Austin D, Brown RL. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. J Clin Sleep Med. 2007;3(3):265-70.
20. Schwartz AR, Smith PL. CrossTalk proposal: the human upper airway does behave like a Starling resistor during sleep. The Journal of physiology. 2013;591(Pt 9):2229.
21. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 1995;8(7):1161-78.

22. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea—new pathways for targeted therapy. *Sleep medicine reviews*. 2018;37:45-59.
23. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(2):372-9.
24. Martin SE, Wraith PK, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1596-601.
25. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
26. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. [Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(9):422-7.
27. Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology*. 1999;52(1):125-31.
28. Cluydts R, De Valck E, Verstraeten E, Theys P. Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep medicine reviews*. 2002;6(2):83-96.
29. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome—an overview. *Respiration*. 1997;64 Suppl 1:11-4.
30. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(17):1230-5.
31. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):61-72.
32. Bozkurt NC, Beysel S, Karbek B, Unsal İ, Cakir E, Delibasi T. Visceral Obesity Mediates the Association Between Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(4):217-21.
33. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
34. Drager LF, Jun J, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(2):161-5.
35. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*. 2009;34(1):243-60.
36. Cakmak E, Duksal F, Altinkaya E, Acibucu F, Dogan OT, Yonem O, et al. Association Between the Severity of Nocturnal Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Fatty Liver Damage. *Hepat Mon*. 2015;15(11):e32655.
37. Pépin JL, Tamisier R, Lévy P. Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome: put CPAP efficacy in a more realistic perspective. *Thorax*. 2012;67(12):1025-7.
38. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*. 2001;154(1):50-9.
39. Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, et al. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med*. 2009;10(8):882-6.
40. Xu H, Yi H, Guan J, Yin S. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):446-53.
41. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*. 2004;160(6):521-30.
42. Nena E, Steiropoulos P, Papanas N, Tsara V, Fiti C, Froudarakis ME, et al. Sleepiness as a marker of glucose deregulation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):181-6.
43. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2265-75.
44. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99(1):106-9.

45. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piérola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax*. 2009;64(7):581-6.
46. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
47. Cortada GT, García OS. Identificar el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en la consulta de riesgo cardiovascular:: evaluando el porqué y el cómo. *Hipertensión y riesgo vascular*. 2018;35(1):1-4.
48. Cortada GT, Falguera SG, García OS, Barbéilla F, Rubies JC. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño, hipertensión y riesgo cardiovascular. *Hipertension y riesgo vascular*. 2009;26(2):72-9.
49. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002;57(7):602-7.
50. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
51. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2001;14(9 Pt 1):887-92.
52. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. 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(19):2560-72.
53. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359(9302):204-10.
54. Rietz H, Franklin KA, Carlberg B, Sahlin C, Marklund M. Nocturnal Blood Pressure Is Reduced by a Mandibular Advancement Device for Sleep Apnea in Women: Findings From Secondary Analyses of a Randomized Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13).
55. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *The American journal of medicine*. 1977;63(3):348-58.
56. Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review. *International journal of cardiology*. 2017;228:967-70.
57. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(5):373-498.
58. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015;148(4):945-52.
59. Zhang D, Ma Y, Xu J, Yi F. Association between obstructive sleep apnea (OSA) and atrial fibrillation (AF): A dose-response meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(30).
60. Heinzinger C, Thompson N, Milinovich A, Foldvary-Schaefer N, Van Wagener D, Chung M, et al., editors. SLEEP-RELATED HYPOXEMIA ASSOCIATION WITH INCIDENT ATRIAL FIBRILLATION IN A CLINIC-BASED COHORT. *SLEEP*; 2022: OXFORD UNIV PRESS INC JOURNALS DEPT, 2001 EVANS RD, CARY, NC 27513 USA.
61. Shapira-Daniels A, Mohanty S, Contreras-Valdes FM, Tieu H, Thomas RJ, Natale A, et al. Prevalence of undiagnosed sleep apnea in patients with atrial fibrillation and its impact on therapy. *Clinical Electrophysiology*. 2020;6(12):1499-506.
62. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation *Circulation*. 2003;107:2589-94.

63. Faulx MD, Mehra R, Geovanini GR, Ando S-i, Arzt M, Drager L, et al. Obstructive sleep apnea and its management in patients with atrial fibrillation: An International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists (INCOSACT) global survey of practicing cardiologists. *IJC Heart & Vasculature*. 2022;42:101085.
64. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):841-58.
65. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
66. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):359-67.
67. Javaheri S, Brown LK, Abraham WT, Khayat R. Apneas of heart failure and phenotype-guided treatments: part one: OSA. *Chest*. 2020;157(2):394-402.
68. Genuardi MV, Rathore A, Ogilvie RP, DeSensi RS, Borke PV, Magnani JW, et al. Incidence of VTE in Patients With OSA: A Cohort Study. *Chest*. 2022;161(4):1073-82.
69. Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, Leschziner GD, Morrell MJ, Hsiung G-YR, et al. The association between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease: a meta-analysis perspective. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016;8:78.
70. Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, Hogan MM, Turner AD, de Leon MJ, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep medicine reviews*. 2020;50:101250.
71. Martínez-García MÁ, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Cancer and OSA: current evidence from human studies. *Chest*. 2016;150(2):451-63.
72. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *Jama*. 2015;313(2):156-64.
73. Kong D-L, Qin Z, Shen H, Jin H-Y, Wang W, Wang Z-F. Association of obstructive sleep apnea with asthma: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-7.
74. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. 2017;72(5):802-12.
75. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-8.
76. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. Obstructive sleep apnea—hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3):685-9.
77. Marín-Oto M, Marín JM. Apnea obstructiva del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: overlap o síndrome. *Archivos de Bronconeumología*. 2018;54(10):499-500.
78. Edwards C, Almeida OP, Ford AH. Obstructive sleep apnea and depression: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;142:45-54.
79. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-34.
80. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J, Burgos-Santander CG. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(11):847-51.
81. Terán-Santos J, Santaolalla CE, Montserrat JM, Jiménez FM, Escribano MVL, Mirabet E, et al. Sleep apnea and driving. Recommendations for interpreting Spanish regulations for drivers. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2017;53(6):336-41.
82. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33(10):1373-80.

83. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population. *Chest*. 2006;130(3):780-6.
84. Larrosa F, Roura J, Dura MJ, Guirao M, Alberti A, Alobid I. Adaptation and validation of the Spanish version of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Rhinology*. 2015;53(2):176-80.
85. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation; a prospective study. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1985;32(4):429-34.
86. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-7.
87. Certal VF, Pratas R, Guimaraes L, Lugo R, Tsou Y, Camacho M, et al. Awake examination versus DISE for surgical decision making in patients with OSA: a systematic review. *The Laryngoscope*. 2016;126(3):768-74.
88. Vroegop AV, Vanderveken OM, Verbraecken JA. Drug-induced sleep endoscopy: evaluation of a selection tool for treatment modalities for obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2020;99(5):451-7.
89. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(8):1233-6.
90. Stuck BA, Maurer JT. Airway evaluation in obstructive sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. 2008;12(6):411-36.
91. Kyung SH, Park Y-C, Pae E-K. Obstructive sleep apnea patients with the oral appliance experience pharyngeal size and shape changes in three dimensions. *The Angle Orthodontist*. 2005;75(1):15-22.
92. Sanner B, Heise M, Knoblen B, Machnick M, Laufer U, Kikuth R, et al. MRI of the pharynx and treatment efficacy of a mandibular advancement device in obstructive sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*. 2002;20(1):143-50.
93. Broadbent BH. A new x-ray technique and its application to orthodontia. *The Angle Orthodontist*. 1931;1(2):45-66.
94. Balaguer JO, Balaguer VO, Izquierdo VO, Balaguer IO. Historia de la Cefalometría. *Gaceta dental: Industria y profesiones*. 2009;201:104-10.
95. Pacini A. A CONCEPT OF A-RAY PATHOLOGY. *Medical Record (1866-1922)*. 1921;99(10):390.
96. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1993;51(7):742-7.
97. Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep*. 1986;9(4):469-77.
98. Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome.: I. Skeletal Morphology. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1989;103(3):287-92.
99. Djupesland G, Lyberg T, Krogstad O. Cephalometric analysis and surgical treatment of patients with obstructive sleep apnea syndrome. A preliminary report. *Acta oto-laryngologica*. 1987;103(5-6):551-7.
100. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, et al. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*. 2002;122(3):840-51.
101. Rose EC, Staats R, Lehner M, Jonas IE. Cephalometric Analysis in Patients with Obstructive Sleep Apnea¶ Part I: Diagnostic Value. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2002;63(2):143-53.
102. Cunha TCA, Guimaraes TdM, Schultz TCB, ALMEIDA FRd, Cunha TM, SIMAMOTO PC, et al. Predictors of success for mandibular repositioning appliance in obstructive sleep apnea syndrome. *Brazilian oral research*. 2017;31.
103. Chen H, Eckert DJ, van der Stelt PF, Guo J, Ge S, Emami E, et al. Phenotypes of responders to mandibular advancement device therapy in obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2020;49:101229.
104. Camañes-Gonzalvo S, Bellot-Arcís C, Marco-Pitarch R, Montiel-Company JM, García-Selva M, Agustín-Panadero R, et al. Comparison of the phenotypic characteristics between responders and non-responders to obstructive sleep apnea treatment using mandibular advancement devices in adult patients: Systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2022;64:101644.

105. Haugen LK. Palatine and mandibular tori: a morphologic study in the current Norwegian population. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1992;50(2):65-77.
106. Chohayeb A, Volpe A. Occurrence of torus palatinus and mandibularis among women of different ethnic groups. *American journal of dentistry*. 2001;14(5):278-80.
107. Jainkittivong A, Apinhasmit W, Swasdison S. Prevalence and clinical characteristics of oral tori in 1,520 Chulalongkorn University Dental School patients. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2007;29(2):125-31.
108. Sawair FA, Shayyab MH, Al-Rababah MA, Saku T. Prevalence and clinical characteristics of tori and jaw exostoses in a teaching hospital in Jordan. *Saudi Med J*. 2009;30(12):1557-62.
109. Barker D, Walls A, Meechan J. Ridge augmentation using mandibular tori. *British dental journal*. 2001;190(9):474-6.
110. Saffran AJ, Clark RF. Torus mandibularis: an unusual cause of obstructive sleep apnea. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2004;83(5):324-.
111. Curran AE, Pfeffle RC, Miller E. Autosomal dominant osteosclerosis Report of a kindred. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;87(5):600-4.
112. Eggen S. Torus mandibularis: an estimation of the degree of genetic determination. *Acta odontologica scandinavica*. 1989;47(6):409-15.
113. Bertazzo-Silveira E, Stuginski-Barbosa J, Porporatti AL, Dick B, Flores-Mir C, Manfredini D, et al. Association between signs and symptoms of bruxism and presence of tori: a systematic review. *Clinical oral investigations*. 2017;21(9):2789-99.
114. Auškalnis A, Rutkūnas V, Bernhardt O, Šidlauskas M, Šalomskienė L, Basevičienė N. Multifactorial etiology of torus mandibularis: study of twins. *Stomatologija*. 2015;17(22):35-40.
115. Khan S, Shah SAH, Ali F, Rasheed D. Concurrence of torus palatinus, torus mandibularis and buccal exostosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26(11):111-3.
116. Sasaki H, Ikedo D, Kataoka M, Kido Ji, Kitamura S, Nagata T. Pronounced palatal and mandibular tori observed in patient with chronic phenytoin therapy: a case report. *Journal of periodontology*. 1999;70(4):445-8.
117. Palm E, Franklin KA, Marklund M. Mandibular tori size is related to obstructive sleep apnea and treatment success with an oral appliance. *Sleep and Breathing*. 2014;18:431-8.
118. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(3):479-504.
119. Patil SP. What every clinician should know about polysomnography. *Respiratory care*. 2010;55(9):1179-95.
120. Masa JF, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, et al. Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2011;66(7):567-73.
121. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus C, Vaughn BV. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine. 2012;176:2012.
122. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.
123. Masa JF, Duran-Cantolla J, Capote F, Cabello M, Abad J, Garcia-Rio F, et al. Effectiveness of home single-channel nasal pressure for sleep apnea diagnosis. *Sleep*. 2014;37(12):1953-61.
124. Sánchez-Quiroga MÁ, Corral J, Gómez-de-Terreros FJ, Carmona-Bernal C, Asensio-Cruz MI, Cabello M, et al. Primary care physicians can comprehensively manage patients with sleep apnea. A noninferiority randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(5):648-56.
125. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(12):1095-105.
126. Sutherland K, Lee RW, Phillips CL, Dungan G, Yee BJ, Magnussen JS, et al. Effect of weight loss on upper airway size and facial fat in men with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2011;66(9):797-803.

127. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(6):e70-e87.
128. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric surgery or non-surgical weight loss for obstructive sleep apnoea? A systematic review and comparison of meta-analyses. *Obesity surgery*. 2015;25(7):1239-50.
129. Quintas-Neves M, Preto J, Drummond M. Assessment of bariatric surgery efficacy on Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2016;22(6):331-6.
130. Kolla BP, Foroughi M, Saeidifard F, Chakravorty S, Wang Z, Mansukhani MP. The impact of alcohol on breathing parameters during sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2018;42:59-67.
131. Carter SG, Berger MS, Carberry JC, Bilston LE, Butler JE, Tong BK, et al. Zopiclone increases the arousal threshold without impairing genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016;39(4):757-66.
132. Gaisl T, Haile SR, Thiel S, Osswald M, Kohler M. Efficacy of pharmacotherapy for OSA in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2019;46:74-86.
133. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards BA, et al. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;199(10):1267-76.
134. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-Hipopneas del sueño (SAHS) - Resumen. *Archivos de Bronconeumología*. 2005;41:7-9.
135. Camacho M, Malu OO, Kram YA, Nigam G, Riaz M, Song SA, et al. Nasal dilators (Breathe Right Strips and NoZovent) for snoring and OSA: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Medicine*. 2016;2016.
136. Omobomi O, Quan SF. Positional therapy in the management of positional obstructive sleep apnea—a review of the current literature. *Sleep and Breathing*. 2018;22(2):297-304.
137. Srijithesh P, Aghoram R, Goel A, Dhanya J. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(5).
138. Yingjuan M, Siang WH, Alvin TKL, Poh HP. Positional therapy for positional obstructive sleep apnea. *Sleep medicine clinics*. 2019;14(1):119-33.
139. de Felício CM, da Silva Dias FV, Trawitzki LVV. Obstructive sleep apnea: focus on myofunctional therapy. *Nature and science of sleep*. 2018;10:271.
140. Sullivan C, Berthon-Jones M, Issa F, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *The Lancet*. 1981;317(8225):862-5.
141. Mónica González OC, Carlos Queipo, Jose M Montserrat Manual SEPAR de procedimientos. CPAP y otros sistemas de tratamiento en el SAHS.2015 ISBN: 978-84-943323-5-7.
142. Alonso ML FC, Cantalejo O, Capote O, Carmona C, Corral J, Chiner E, et al. Manual SEPAR de procedimientos. CPAP y otros sistemas de tratamiento en el SAHS.2015 ISBN: 978-84-943323-5-7. .
143. Medicine PAPTTFotAAoS. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008;4(2):157-71.
144. Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(11):1218-24.
145. Isetta V RM, Farré R, Montserrat JM. Supporting patients receiving CPAP treatment: the role of training and telemedicine. *European Respiratory Society Monograph* 2015;67:280-292. ISBN (electronic): 978-1-84984-060-6. doi: 10.1183/2312508X.erm6715.
146. Pépin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Lévy P. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome: study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest*. 1995;107(2):375-81.
147. Ryan S, Doherty LS, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of heated humidification and topical steroids on compliance, nasal symptoms, and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome using nasal continuous positive airway pressure. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;5(5):422-7.

148. Robin P. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *American journal of diseases of children*. 1934;48(3):541-7.
149. González Mangado N ESC, Chiner Vives E, Capelastegui Saiz A, de Lucas Ramos P. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2015;2(5):156-177 .
150. Sunwoo BY, Light M, Malhotra A. Strategies to augment adherence in the management of sleep-disordered breathing. *Respirology*. 2020;25(4):363-71.
151. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019;15(2):335-43.
152. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *European respiratory journal*. 2017;49(1).
153. Martins RT, Eckert DJ. Central sleep apnea due to other medical disorders. *Sleep Medicine Clinics*. 2014;9(1):57-67.
154. Berger KI, Rapoport DM, Ayappa I, Goldring RM. Pathophysiology of hypoventilation during sleep. *Sleep medicine clinics*. 2014;9(3):289-300.
155. Medicine NTTFoTAAoS. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010;6(5):491-509.
156. Verse T, Pirsig W. Impact of impaired nasal breathing on sleep-disordered breathing. *Sleep and Breathing*. 2003;7(02):063-76.
157. [com/retrieve/pii/B9788445819630X50019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/) TdoypclEcMDehle.
158. Pang KP, Vicini C, Montevecchi F, Piccin O, Chandra S, Yang HC, et al. Long-term Complications of Palate Surgery: A Multicenter Study of 217 Patients. *The Laryngoscope*. 2020;130(9):2281-4.
159. Chabolle F, Wagner I, Blumen MB, Séquert C, Fleury B, De Dieuleveult T. Tongue base reduction with hyoepiglottoplasty: a treatment for severe obstructive sleep apnea. *The laryngoscope*. 1999;109(8):1273-80.
160. Vicini C, Dallan I, Canzi P, Frassinetti S, La Pietra MG, Montevecchi F. Transoral robotic tongue base resection in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a preliminary report. *ORL*. 2010;72(1):22-7.
161. Torre C, Camacho M, Liu SYC, Huon LK, Capasso R. Epiglottis collapse in adult obstructive sleep apnea: a systematic review. *The Laryngoscope*. 2016;126(2):515-23.
162. Patton T, Thawley S. Expansion hyoidplasty for sleep apnea. *Ear, Nose, & Throat Journal*. 1984;63(5):236-47.
163. Canzi P, Berardi A, Tinelli C, Montevecchi F, Pagella F, Vicini C, et al. Thirteen years of hyoid suspension experience in multilevel OSAHS surgery: The short-term results of a bicentric study. *International Journal of Otolaryngology*. 2013;2013.
164. Kuhlo W, Doll E, Franck M. Erfolgreiche Behandlung eines Pickwick-Syndroms durch eine Dauertrachealkanüle. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1969;94(24):1286-90.
165. VILLAFRANCA FDC, PLANA JC, Díaz-Esnal B, Fernández-Mondragón P, Escalada EM, Rodríguez MP. Ronchopathie chronique et syndrome de l'apnée-hypopnée obstructive du sommeil chez l'enfant. *L'Orthodontie Française*. 2003;74(3):431-57.
166. Catlin G. *The Breath of Life: Or, Mal-respiration, and Its Effects Upon the Enjoyments & Life of Man*: Wiley; 1861.
167. Cartwright RD, Samelson CF. The effects of a nonsurgical treatment for obstructive sleep apnea: the tongue-retaining device. *Jama*. 1982;248(6):705-9.
168. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr J, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep*. 2006;29(2):240-3.
169. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Al-Majed S, Love LL, Fleetham JA. A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 1997;52(4):362-8.
170. Johal A, Haria P, Manek S, Joury E, Riha R. Ready-made versus custom-made mandibular repositioning devices in sleep apnea: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(2):175-82.

171. Pépin JL, Raymond N, Lacaze O, Aisenberg N, Forcioli J, Bonte E, et al. Heat-moulded versus custom-made mandibular advancement devices for obstructive sleep apnoea: a randomised non-inferiority trial. *Thorax*. 2019;74(7):667-74.
172. Benoist L, de Ruyter M, de Lange J, De Vries N. A randomized, controlled trial of positional therapy versus oral appliance therapy for position-dependent sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2017;34:109-17.
173. Gagnadoux F, Pepin J-L, Vielle B, Bironneau V, Chouet-Girard F, Launois S, et al. Impact of mandibular advancement therapy on endothelial function in severe obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(9):1244-52.
174. Ishiyama H, Inukai S, Nishiyama A, Hideshima M, Nakamura S, Tamaoka M, et al. Effect of jaw-opening exercise on prevention of temporomandibular disorders pain associated with oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Journal of prosthodontic research*. 2017;61(3):259-67.
175. La Mantia I, Grillo C, Narelli S, Andaloro C. Monoblock and twinblock mandibular advancement devices in the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Anal Med*. 2018;9(3).
176. Recoquillon S, Pépin J-L, Vielle B, Andriantsitohaina R, Bironneau V, Chouet-Girard F, et al. Effect of mandibular advancement therapy on inflammatory and metabolic biomarkers in patients with severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2019;74(5):496-9.
177. Lowe AA. Dental appliances for the treatment of snoring and/or obstructive sleep apnea. *Principles and practice of sleep medicine*. 1994:722-35.
178. Macías Escalada E, Carlos Villafranca Fd, Cobo Plana J, Díaz Esnal B. Aparatología intraoral en el tratamiento de la apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *RCOE*. 2002;7:391-402.
179. Dort L, Remmers J. A combination appliance for obstructive sleep apnea: the effectiveness of mandibular advancement and tongue retention. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8(3):265-9.
180. Anitua E, Cobo J, Carlos Fd, González M, Macias E, Monasterio C, et al. Guía española de práctica clínica utilización de los dispositivos de avance mandibular (DAM) en el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de apneas-hipopneas del sueño. 2017.
181. Cobo J, Canut J, Carlos F, Vijande M, Llamas J. Changes in the upper airway of patients who wear a modified functional appliance to treat obstructive sleep apnea. *The International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery*. 1995;10(1):53-7.
182. Hamoda MM, Kohzuka Y, Almeida FR. Oral appliances for the management of OSA: an updated review of the literature. *Chest*. 2018;153(2):544-53.
183. Fransson AM, Svenson BA, Isacson G. The effect of posture and a mandibular protruding device on pharyngeal dimensions: a cephalometric study. *Sleep and Breathing*. 2002;6:55-68.
184. Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(6):1457-61.
185. Lowe AA, Gionhaku N, Takeuchi K, Fleetham JA. Three-dimensional CT reconstructions of tongue and airway in adult subjects with obstructive sleep apnea. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1986;90(5):364-74.
186. Yoshida K. Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1998;79(5):537-44.
187. Lowe A, Fleetham J, Ryan F, Mathews B. Effects of a mandibular repositioning appliance used in the treatment of obstructive sleep apnea on tongue muscle activity. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1990;345:395-404; discussion 5.
188. Ghazal A, Sorichter S, Jonas I, Rose EC. A randomized prospective long-term study of two oral appliances for sleep apnoea treatment. *Journal of sleep research*. 2009;18(3):321-8.
189. Lawton H, Battagel J, Kotecha B. A comparison of the Twin Block and Herbst mandibular advancement splints in the treatment of patients with obstructive sleep apnoea: a prospective study. *The European Journal of Orthodontics*. 2005;27(1):82-90.
190. Bloch KE, Iseli A, ZHANG JN, XIE X, KAPLAN V, STOECKLI PW, et al. A randomized, controlled crossover trial of two oral appliances for sleep apnea treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):246-51.

191. Walker-Engström M-L, Ringqvist I, Vestling O, Wilhelmsson B, Tegelberg Å. A prospective randomized study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*. 2003;7(3):119-30.
192. Kato J, Isono S, Tanaka A, Watanabe T, Araki D, Tanzawa H, et al. Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest*. 2000;117(4):1065-72.
193. Bartolucci ML, Bortolotti F, Raffaelli E, D'Antò V, Michelotti A, Alessandri Bonetti G. The effectiveness of different mandibular advancement amounts in OSA patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Sleep and Breathing*. 2016;20:911-9.
194. Fernández-Sanjuán P, Arrieta JJ, Sanabria J, Alcaraz M, Bosco G, Pérez-Martín N, et al. Optimizing mandibular advancement maneuvers during sleep endoscopy with a titratable positioner: DISE-SAM protocol. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):658.
195. Ngiam J, Balasubramaniam R, Darendeliler M, Cheng A, Waters K, Sullivan C. Clinical guidelines for oral appliance therapy in the treatment of snoring and obstructive sleep apnoea. *Australian dental journal*. 2013;58(4):408-19.
196. Gindre L, Gagnadoux F, Meslier N, Gustin J-M, Racineux J-L. Mandibular advancement for obstructive sleep apnea: dose effect on apnea, long-term use and tolerance. *Respiration*. 2008;76(4):386-92.
197. Anitua E, Durán-Cantolla J, Almeida GZ, Alkhraisat MH. Minimizing the mandibular advancement in an oral appliance for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep medicine*. 2017;34:226-31.
198. Pitsis A, Darendeliler MA, Gotsopoulos H, Petocz P, and Cistulli PA. Effect of vertical dimension on efficacy of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:860-4.
199. Attali V, Vecchierini M-F, Collet J-M, d'Ortho M-P, Goutorbe F, Kerbrat J-B, et al. Efficacy and tolerability of a custom-made Narval mandibular repositioning device for the treatment of obstructive sleep apnea: ORCADES study 2-year follow-up data. *Sleep Medicine*. 2019;63:64-74.
200. Vecchierini M-F, Attali V, Collet J-M, d'Ortho M-P, El Chater P, Kerbrat J-B, et al. A custom-made mandibular repositioning device for obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome: the ORCADES study. *Sleep medicine*. 2016;19:131-40.
201. Attali V, D'Ortho M-P, Leger D, Monaca C, Monteyrol P-J, Morin L, et al. Impact of a custom-made mandibular repositioning device (MRD) on blood pressure (BP) in obstructive sleep apnea (OSA) patients noncompliant with continuous positive airway pressure (CPAP). *Eur Respiratory Soc*; 2015.
202. Attali V, Collet J-M, d'Ortho M-P, Goutorbe F, Kerbrat J-B, Khemliche H, et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: 2-years follow-up (FU) results of ORCADES study: Long-term mandibular repositioning device (MRD) therapy in patients treated for obstructive sleep apnea (OSA). *Eur Respiratory Soc*; 2016.
203. Attali V, Chaumereuil C, Arnulf I, Golmard J-L, Tordjman F, Morin L, et al. Predictors of long-term effectiveness to mandibular repositioning device treatment in obstructive sleep apnea patients after 1000 days. *Sleep medicine*. 2016;27:107-14.
204. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine and American Academy of Dental Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of clinical sleep medicine*. 2015;11(7):773-827.
205. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11(1):1-22.
206. Patel S, Rinchuse D, Zullo T, Wadhwa R. Long-term dental and skeletal effects of mandibular advancement devices in adults with obstructive sleep apnoea: A systematic review. *International Orthodontics*. 2019;17(1):3-11.
207. Bartolucci ML, Bortolotti F, Martina S, Corazza G, Michelotti A, Alessandri-Bonetti G. Dental and skeletal long-term side effects of mandibular advancement devices in obstructive sleep apnea patients: a systematic review with meta-regression analysis. *European journal of orthodontics*. 2019;41(1):89-100.
208. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006;29(2):244-62.

209. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(5):743-8.
210. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(6):656-64.
211. Petri N, Svanholt P, Solow B, Wildschjødtz G, Winkel P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *Journal of sleep research*. 2008;17(2):221-9.
212. Engleman HM, McDonald JP, Graham D, Lello GE, Kingshott RN, Coleman EL, et al. Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(6):855-9.
213. Pattipati M, Gudavalli G, Zin M, Dhulipalla L, Kolack E, Karki M, et al. Continuous Positive Airway Pressure vs Mandibular Advancement Devices in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(1).
214. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep*. 2004;27(5):934-41.
215. McNicholas W, Bonsignore M, B26 MCoECA. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *European Respiratory Journal*. 2007;29(1):156-78.
216. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(8):879-87.
217. Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology*. 2013;18(8):1184-90.
218. Camañes-Gonzalvo S, Bellot-Arcís C, Marco-Pitarch R, Montiel-Company JM, García-Selva M, Agustín-Panadero R, et al. Comparison of the phenotypic characteristics between responders and non-responders to obstructive sleep apnea treatment using mandibular advancement devices in adult patients: Systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2022:101644.
219. Vecchierini M-F, Attali V, Collet J-M, d'Ortho M-P, Goutorbe F, Kerbrat J-B, et al., editors. Gender-specific efficacy of Mandibular Repositioning Device (MRD) therapy in obstructive sleep apnea (OSA) patients. Subgroup analysis of ORCADES study data. *JOURNAL OF SLEEP RESEARCH*; 2016: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
220. Metha A QJ, Petocz. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1457-61. 2001.
221. Chung JW, Enciso R, Levendowski DJ, Morgan TD, Westbrook PR, Clark GT. Treatment outcomes of mandibular advancement devices in positional and nonpositional OSA patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;109(5):724-31.
222. Sutherland K, Takaya H, Qian J, Petocz P, Ng AT, Cistulli PA. Oral appliance treatment response and polysomnographic phenotypes of obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(8):861-8.
223. Dieltjens M, Braem MJ, Van de Heyning PH, Wouters K, Vanderveken OM. Prevalence and clinical significance of supine-dependent obstructive sleep apnea in patients using oral appliance therapy. *Journal of clinical sleep medicine*. 2014;10(9):959-64.
224. Camañes-Gonzalvo S, Marco-Pitarch R, Plaza-Espín A, Puertas-Cuesta J, Agustín-Panadero R, Fons-Font A, et al. Correlation between Polysomnographic Parameters and Tridimensional Changes in the Upper Airway of Obstructive Sleep Apnea Patients Treated with Mandibular Advancement Devices. *J Clin Med*. 2021;10(22).

225. Zeng B, Ng AT, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. Influence of nasal resistance on oral appliance treatment outcome in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008;31(4):543-7.
226. Edwards BA, Andara C, Landry S, Sands SA, Joosten SA, Owens RL, et al. Upper-airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(11):1413-22.
227. Huntley C, Cooper J, Stiles M, Grewal R, Boon M. Predicting success of oral appliance therapy in treating obstructive sleep apnea using drug-induced sleep endoscopy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(8):1333-7.
228. Hosmer DW, Lemeshow S, Cook E. *Applied logistic regression* 2nd edition. New York: Jhon Wiley and Sons Inc. 2000.
229. Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, Cistulli PA. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):743-8.
230. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: American academy of sleep medicine* Westchester, IL; 2007.
231. Menard S. *Applied logistic regression analysis*: Sage; 2002.
232. Schoonjans F, Zalata A, Depuydt C, Comhaire F. MedCalc: a new computer program for medical statistics. *Computer methods and programs in biomedicine*. 1995;48(3):257-62.
233. Wojda M, Jurkowski P, Lewandowska A, Mierzwińska-Nastalska E, Kostrzewa-Janicka J. Mandibular advancement devices in patients with symptoms of obstructive sleep apnea: A review. *Medical Science and Research*. 2019:11-7.
234. Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest*. 2004;125(4):1270-8.
235. Lettieri CJ, Paolino N, Eliasson AH, Shah AA, Holley AB. Comparison of adjustable and fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):439-45.
236. Baldini N, Gagnadoux F, Trzepizur W, Meslier N, Dugas J, Gerves-Pinque C, et al. Long-term dentoskeletal side effects of mandibular advancement therapy in patients with obstructive sleep apnea: data from the Pays de la Loire sleep cohort. *Clinical Oral Investigations*. 2022:1-12.
237. Choi Y, Park H, Lee JS, Park JC, Kim CS, Choi SH, et al. Prevalence and anatomic topography of mandibular tori: computed tomographic analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(6):1286-91.
238. Tsuiki S, Ito E, Isono S, Ryan CF, Komada Y, Matsuura M, et al. Oropharyngeal crowding and obesity as predictors of oral appliance treatment response to moderate obstructive sleep apnea. *Chest*. 2013;144(2):558-63.
239. Marklund M, Verbraecken J, Randerath W. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1241-7.
240. Bamagoos A, Cistulli P, Sutherland K, Edwards B, Eckert D, Hess L, et al., editors. *Phenotyping using polysomnography to select obstructive sleep apnoea patients for mandible advancement device therapy*. JOURNAL OF SLEEP RESEARCH; 2017: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
241. Berg LM, Ankjell TK, Sun Y-Q, Trovik TA, Sjögren A, Rikardsen OG, et al. Friedman score in relation to compliance and treatment response in nonsevere obstructive sleep apnea. *International Journal of Otolaryngology*. 2020;2020.
242. Marklund M, Franklin KA, Stenlund H, Persson M. Mandibular morphology and the efficacy of a mandibular advancement device in patients with sleep apnoea. *European journal of oral sciences*. 1998;106(5):914-21.
243. Khojah MZ. *Predictors Of Success For Oral Appliance Therapy In Obstructive Sleep Apnea Patients Based On Initial Craniofacial Characteristics: An Exploratory Study*: Tufts University School of Dental Medicine; 2016.
244. Eveloff SE, Rosenberg CL, Carlisle CC, Millman RP. Efficacy of a Herbst mandibular advancement device in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(4):905-9.

245. Byun J-I, Kim D, Ahn S-J, Yang KI, Cho YW, Cistulli PA, et al. Efficacy of oral appliance therapy as a first-line treatment for moderate or severe obstructive sleep apnea: a Korean prospective multicenter observational study. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. 2020;16(2):215.
246. Bamagoos AA, Cistulli PA, Sutherland K, Madronio M, Eckert DJ, Hess L, et al. Polysomnographic endotyping to select patients with obstructive sleep apnea for oral appliances. *Annals of the American Thoracic Society*. 2019;16(11):1422-31.
247. Becerra N, Firmani M, Valencia E, Cazenave L, Sotomayor C, Espinosa P, et al. Efficiency of the Ocluch® MAD in the treatment of patients with OSAS and its association with craniofacial morphology. *Sleep Science*. 2018;11(1):12.
248. Chan AS, Sutherland K, Schwab RJ, Zeng B, Petocz P, Lee RW, et al. The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2010;65(8):726-32.
249. Mostafiz W, Dalci O, Sutherland K, Malhotra A, Srinivasan V, Darendeliler MA, et al. Influence of oral and craniofacial dimensions on mandibular advancement splint treatment outcome in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2011;139(6):1331-9.
250. Op de Beeck S, Dieltjens M, Azarbarzin A, Willemsen M, Verbraecken J, Braem MJ, et al. Mandibular advancement device treatment efficacy is associated with polysomnographic endotypes. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(3):511-8.
251. Burlon G, Tepedino M, Laurenziello M, Troiano G, Cassano M, Romano L, et al. Evaluation of factors that influence the success rate of OSA treatment with a customised adjustable MAD device-a retrospective study. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2020;40(4):297.
252. Dort L, Savard N, Dort E, Dort M, Dort J. Does CPAP pressure predict treatment outcome with oral appliances. *J Dent Sleep Med*. 2016;3(4):113-7.
253. Sutherland K, Chan ASL, Ngiam J, Darendeliler MA, Cistulli PA. Qualitative assessment of awake nasopharyngoscopy for prediction of oral appliance treatment response in obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2018;22(4):1029-36.
254. Sutherland K, Chan A, Ngiam J, Dalci O, Darendeliler A, Cistulli PA. Multimodal phenotyping for prediction of Oral appliance treatment outcome in obstructive sleep apnea. A98 DOES THIS MEAN I HAVE TO WEAR THAT MASK? NON PAP THERAPIES FOR SDB: American Thoracic Society; 2016. p. A2635-A.
255. Vanderveken OM, Devolder A, Marklund M, Boudewyns AN, Braem MJ, Okkerse W, et al. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(2):197-202.
256. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Mion M, Heir G, Marchese-Ragona R. Anatomically Based Outcome Predictors of Treatment for Obstructive Sleep Apnea with Intraoral Splint Devices: A Systematic Review of Cephalometric Studies. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(11):1327-34.
257. Ruangsri S JT, Puasiri S et al. . Ruangsri S, Jorns TP, Puasiri S et al. Which oropharyngeal factors are significant risk factors for Obstructive sleep apnea? *Nature and science of sleep*. 2016;8:215-19.

9. ANEXOS

9.1. Tabla de características cefalométricas según la respuesta a los DAM

hiodmp	hiodgrn	hioidc3grn	hioidc3	lonlengua	anglengua	anclengua	lonpb	ancpb	vassup	vasmed	vasinf	pnsv
40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
22,110	39,460	14,620	39,775	79,055	35,235	28,355	38,132	10,723	9,23	12,150	10,575	74,625
22,000	39,750	14,400	39,550	81,600	35,050	28,900	38,000	10,500	9,05	12,050	9,800	74,600
5,6970	4,6062	6,0851	4,8091	11,2059	7,0078	5,2457	4,1923	1,7966	2,904	3,1479	2,3688	7,2414
18,325	36,575	9,675	37,025	75,300	29,350	25,500	35,200	9,400	7,30	9,925	9,125	70,400
22,000	39,750	14,400	39,550	81,600	35,050	28,900	38,000	10,500	9,05	12,050	9,800	74,600
25,975	42,050	18,825	42,775	84,975	40,400	31,850	40,525	12,050	10,85	13,600	12,425	80,100
55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
22,327	40,760	15,604	39,271	81,125	36,451	28,836	38,998	10,875	9,35	11,998	10,895	75,369
22,000	39,600	15,700	38,600	80,700	36,100	29,200	38,800	10,800	9,10	12,400	10,300	74,700
6,8724	6,3259	6,0237	5,6202	7,8688	6,2131	5,0994	5,3826	1,7778	3,275	3,0636	2,9640	9,1672
17,600	36,200	11,000	35,900	76,200	31,700	25,700	35,900	9,600	6,80	9,400	8,500	68,800
22,000	39,600	15,700	38,600	80,700	36,100	29,200	38,800	10,800	9,10	12,400	10,300	74,700
27,200	44,900	19,400	42,800	83,200	40,800	32,300	41,500	11,700	11,90	13,900	13,300	79,900

Estadísticos

EFICACIA 2C	sna	snb	almedia	anatomic	occ	mposn	sobremordida	resalte	alfacialia	alfacialpos	c3	c4
NO EFICAZ	40	40	40	40	44	40	40	44	40	40	40	40
N	4	4	4	4	0	4	4	0	4	4	4	4
Válidos	81,208	78,095	83,610	101,363	16,632	34,608	1,515	3,893	122,167	81,185	2,193	1,665
Perdidos	81,300	78,000	82,450	100,750	16,650	34,300	1,950	3,600	123,850	81,900	2,100	1,600
Media	3,4814	3,1832	5,9027	7,7144	4,0450	6,5394	2,1654	1,6329	9,4027	7,2365	1,3178	1,1183
Mediana	78,450	75,675	79,975	93,950	13,450	29,400	,525	3,300	117,875	73,975	1,600	1,025
Desv. típ.	81,300	78,000	82,450	100,750	16,650	34,300	1,950	3,600	123,850	81,900	2,100	1,600
Percentiles	83,100	80,275	88,325	107,325	19,700	38,875	2,775	4,775	128,275	87,100	2,600	2,375
N	55	55	55	55	59	55	55	59	55	55	55	55
Válidos	4	4	4	4	0	4	4	0	4	4	4	4
Perdidos	80,924	78,193	83,033	100,705	15,651	34,153	1,700	3,524	123,791	82,813	1,984	1,522
Media	80,700	78,300	81,400	102,500	16,000	34,400	1,600	3,600	122,500	83,000	2,100	1,800
Mediana	3,4742	3,8017	7,2865	15,7941	5,1002	6,2132	1,7620	1,3306	11,3102	7,8955	,8351	,9535
Desv. típ.	79,000	75,700	78,400	96,600	12,900	30,200	,800	2,800	114,800	79,000	1,600	,900
Percentiles	80,700	78,300	81,400	102,500	16,000	34,400	1,600	3,600	122,500	83,000	2,100	1,800
N	82,600	79,900	86,800	106,800	19,500	38,700	2,800	4,200	131,200	86,200	2,600	2,200
Válidos												
Perdidos												
Media												
Mediana												
Desv. típ.												
Percentiles												

9.2. Tabla de contingencia EDAD * TORUS_2C

		TORUS_2C		Total	
		0	1		
EDAD_4G	1	Recuento	14	8	22
		% dentro de EDAD_4G	63,6%	36,4%	100,0%
	2	Recuento	17	9	26
		% dentro de EDAD_4G	65,4%	34,6%	100,0%
	3	Recuento	18	10	28
		% dentro de EDAD_4G	64,3%	35,7%	100,0%
	4	Recuento	20	7	27
		% dentro de EDAD_4G	74,1%	25,9%	100,0%
Total	Recuento	69	34	103	
	% dentro de EDAD_4G	67,0%	33,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,848 ^a	3	,838
Razón de verosimilitudes	,871	3	,833
Asociación lineal por lineal	,527	1	,468
N de casos válidos	103		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,26.

9.3. Tabla de Coeficientes de colinealidad

Modelo	Estadísticos de colinealidad		
	Tolerancia	FIV	
1	edad	,922	1,084
	Sexo_N	,873	1,145
	IMC	,808	1,238
	occ	,947	1,056
	resalte	,972	1,029
	fumador	,941	1,062
	TORUS_2C	,908	1,102

a. Variable dependiente: EFICACIA_2C

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice la **MODIFICACIÓN SUSTANCIAL** del estudio:

TÍTULO: Factores predictores de eficacia en el tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño con dispositivos de avance mandibular.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2013.171)

ENMIENDA: Enmienda 1 por creación de un subestudio: "Factores predictores de eficacia en el tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño con dispositivos de avance mandibular."

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigadora principal la Dra. **MÓNICA GONZÁLEZ MARTÍNEZ**.

Como queda reflejado en el Acta: **6/2022 de 06/04/2022**.

Lo que firmo en Santander

SOLANAS GUERRERO Firmado digitalmente por
TOMASA SOLANAS GUERRERO
CONCEPCION - TOMASA CONCEPCION -
16788024W 16788024W
16788024W Fecha: 2022.04.07 09:24:21
+02'00'

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm

10. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA



Article

Mandibular Torus as a New Index of Success for Mandibular Advancement Devices

Teresa Diaz de Teran ¹, Pedro Muñoz ² , Felix de Carlos ³, Emilio Macias ³, Marta Cabello ¹, Olga Cantalejo ¹, Paolo Banfi ⁴ , Antonello Nicolini ⁴ , Paolo Solidoro ⁵ and Monica Gonzalez ^{1,6,*}

- ¹ Sleep and Ventilation Unit, Pneumology Department, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, 39008 Santander, Spain
- ² Cantabria Primary Health Care Management, Instituto Marqués de Valdecilla (IDIVAL), 39011 Santander, Spain
- ³ Department of Surgery and Medical-Surgical Specialties, Area of Orthodontics, Faculty of Medicine, University of Oviedo, 33003 Oviedo, Spain
- ⁴ Don Gnocchi Foundation IRCCS, 20121 Milan, Italy
- ⁵ Division of Respiratory Diseases Cardiovascular and Thoracic Department, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, 10126 Torino, Italy
- ⁶ Instituto Marqués de Valdecilla (IDIVAL), University of Cantabria, 39011 Santander, Spain
- * Correspondence: monica.gonzalezm@scsalud.es



Citation: Diaz de Teran, T.; Muñoz, P.; de Carlos, F.; Macias, E.; Cabello, M.; Cantalejo, O.; Banfi, P.; Nicolini, A.; Solidoro, P.; Gonzalez, M. Mandibular Torus as a New Index of Success for Mandibular Advancement Devices. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 14154. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114154>

Academic Editors: Kwang Ik Yang, Hye Yun Kim and Jun-Sang Sunwoo

Received: 12 October 2022

Accepted: 27 October 2022

Published: 29 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: In obstructive sleep apnoea (OSA), treatment with mandibular advancement devices (MADs) reduces patients' Apnoea–Hypopnoea index (AHI) scores and improves their sleepiness and quality of life. MADs are non-invasive alternatives for patients who cannot tolerate traditional continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. The variability of responses to these devices makes it necessary to search for predictors of success. The aim of our study was to evaluate the presence of mandibular torus as a predictor of MAD efficacy in OSA and to identify other potential cephalometric factors that could influence the response to treatment. Methods: This was a retrospective cohort study. The study included 103 patients diagnosed of OSA who met the criteria for initiation of treatment with MAD. Structural variables were collected (cephalometric and the presence or absence of mandibular torus). Statistical analysis was performed to evaluate the existence of predictive factors for the efficacy of MADs. Results: A total of 103 patients who were consecutively referred for treatment with MAD were included (89.3% men); the mean age of the participants was 46.3 years, and the mean AHI before MAD was 31.4 (SD 16.2) and post-MAD 11.3 (SD 9.2). Thirty-three percent of patients had mandibular torus. Torus was associated with a better response (odds ratio (OR) = 2.854 ($p = 0.035$)) after adjustment for sex, age, body mass index (BMI; kg/m²), the angle formed by the occlusal plane to the sella–nasion plane (OCC plane to SN), overinjection, and smoking. No cephalometric predictors of efficacy were found that were predictive of MAD treatment success. Conclusions: The presence of a mandibular torus practically triples the probability of MAD success. This is the simplest examination with the greatest benefits in terms of the efficacy of MAD treatment for OSA.

Keywords: obstructive sleep apnoea; mandibular advancement devices; cephalometry; mandibular torus

1. Introduction

Continuous positive airway pressure is the most widely used treatment and an efficacious option for patients with obstructive sleep apnoea (OSA) [1]. On the other hand, the effectiveness of mandibular advancement devices (MADs) as valid non-CPAP (continuous positive airway pressure (CPAP)) alternatives has been demonstrated via solid scientific evidence [2]. Some authors suggest that movement of the mandible using MADs achieves anterior repositioning of the tongue and soft palate, as well as changes in the morphology

and volume of the upper airway (UA). This new situation increases motor muscle tone and reduces UA collapsibility while inducing changes in local pharyngeal pressures, which contribute to normalising the physiological properties of the UA [3,4].

The variability of the responses to these devices reported in the scientific literature makes it necessary to search for predictors of success that allow us to choose the best candidates. Two systematic reviews [5,6] that attempted to evaluate the different clinical, diagnostic, and cephalometric factors involved in the response to MADs once again highlighted the heterogeneity of the studies and the absence of exportable conclusions.

The mandibular torus is an exostosis located inside the mandible under the lingual surface [7] (the bony prominence that usually occurs at the level of the premolars in the internal table of the lower jaw in some individuals). Most appear bilaterally and may have varying degrees in size depending on the population studied [8,9]. Palm et al. [10] related the existence of the mandibular torus to the success of a MAD treatment. From a clinical point of view, this finding is relevant because its presence is easily detectable by simple palpation and/or visualisation.

The use of cephalometric measurements in multiple studies has also been attempted in order to identify the aspects that should be considered as predictors of MAD efficacy. In the previously cited review [6], only 13 articles could be considered given the methodological characteristics of the studies, and it is currently not possible to determine which measurements reliably determine a patient's response to a MAD treatment. Furthermore, the performance of a correct cephalometric assessment requires, in addition to the use of a radiological technique, the need for a precise assessment of the measurements by experts. This complexity highlights the need to find a simple, low-cost examination applicable to clinical practice that can help in therapeutic decision-making with respect to MADs.

The aim of our study was to demonstrate that the presence of a mandibular torus, as determined via a routine examination in a doctor's office, can be a predictive factor of a good response to MADs. The secondary objective was to identify factors affecting the success of treatments with MADs using cephalometric measurements.

2. Material and Methods

This was a cohort study performed with a prospective collection of variables [11]. Patients referred to the Sleep and Ventilation Unit of the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla for suspected OSA who met the following criteria for treatment with MAD were included: ≥ 18 years and:

- A diagnosis of mild-to-moderate OSA (Apnoea–Hypopnoea index (AHI) ≥ 15 and <30) with relevant symptomatology such as presence of snoring, witnessed apnoea, excessive daytime sleepiness, and asthenia not explained by other causes.
- A diagnosis of severe OSA (AHI ≥ 30) with CPAP rejected as the first therapeutic option.
- Patients with OSA undergoing CPAP treatment with a lack of adherence and/or intolerance or refusal of therapy.

Patients with severe somnolence while driving, for whom a delay in treatment with MAD represented a danger, were excluded. Other exclusion criteria included patients who would be intolerant of MADs from an orthodontic standpoint following an assessment by the prescribing pulmonologist of the Sleep Unit; lack of teeth (>8) preventing the correct anchorage of the MAD or poor mandibular advancement. We also excluded patients with serious concomitant pathologies or situations of clinical instability that, in the opinion of the prescribing physician, did not require treatment with MADs. Patients with central apnoea syndrome were excluded from this study.

According to the characteristics of each patient and following the action protocol of the Sleep and Ventilation Unit, respiratory polygraphy from the Philips Respironics Alice PDx was requested for each patient. Events were scored according to the American Academy of Sleep Medicine criteria (AASM) [12]. All patients underwent an orthopantomography and lateral neck X-ray for subsequent assessment by the orthodontist according to our Sleep Unit protocol. If there was no contraindication identified by the orthodontist and

once informed consent was signed, the MAD treatment was performed. The MAD used was a two-piece custom-made adjustable device (Silensor[®]), and its design features and effectiveness have been previously published [13]. Titration occurred over a period of approximately six weeks, during which the appliance was incrementally advanced until the maximum comfortable limit of mandibular advancement was reached. Subsequently, a second sleep study was conducted with the device within a maximum period of 6 months.

The dimensional and dentofacial parameters of the airway were measured using a digital cephalometric analysis program (Dolphin Imaging Cephalometric and Tracing 10.0, Chatsworth, CA, USA).

Data on the following variables were collected: age (years), sex, BMI (kg/m²), smoking history (current, past, or non-smoker), and sleepiness (excessive somnolence measured using the Epworth score (ES)). The polygraphic variables were total recording time in minutes, respiratory events measured by the apnoea/hypopnea index (AHI), mean oxyhemoglobin arterial saturation (SaO₂), percentage of recording time with SaO₂ <90% (CT90: <30), and desaturation index values (ODI: number of desaturations per hour of recording).

Twenty-one cephalometric variables were recorded (see Figure 1 and Table 1). The presence of mandibular torus (bilateral exostosis along the lingual aspect of the mandible above the mylohyoid line) was assessed by inspection and/or palpation of the maxillary lower jaw internal part (see Figure 2).

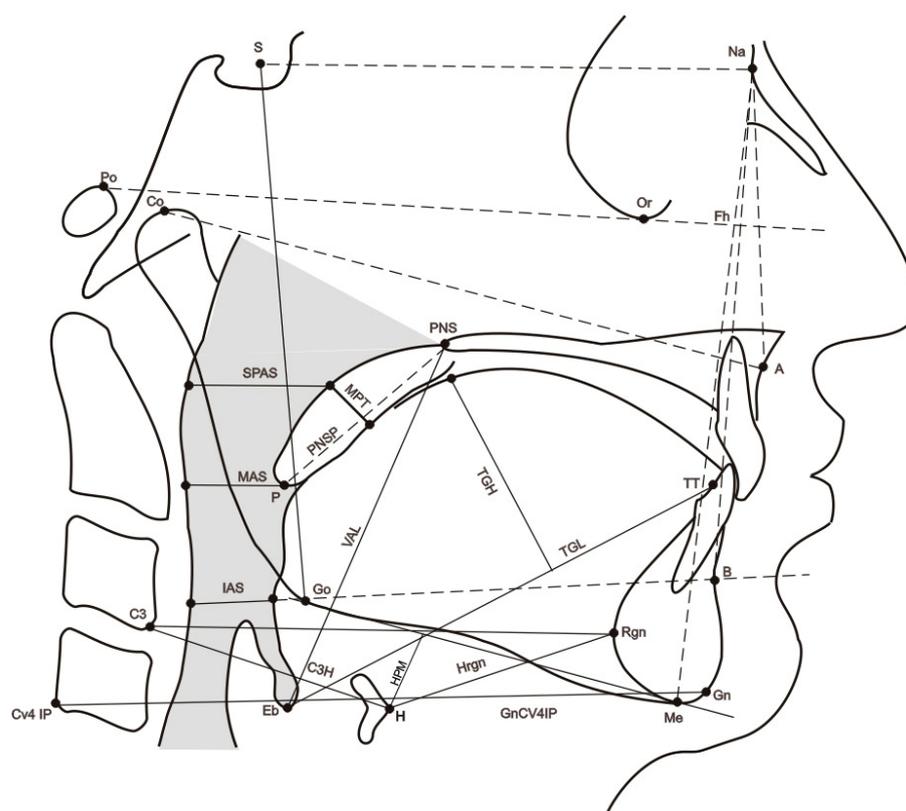


Figure 1. Sagittal cephalometric view showing the reference parameters (points, planes, angles, and Cartesian coordinates) used in the study. Cephalometric points. Na: nasion, most anterior point of the fronto-nasal suture; S: sella, geometric centre of the sella turcica; Eb: base of the epiglottis; H: most anterior point of the body of the hyoid bone; TT: tip of the tongue; Rgn: most posterior point of mandibular symphysis at the level of the mid-sagittal plane; CV4IP: most inferior point of the C4; Co: most anterior and superior point of the mandibular condyle; Gn: most anterior and inferior point of the mandible at the level of the mid-sagittal plane of the symphysis; B: most posterior point of the anterior concavity of the mandibular symphysis; Go: most posteroinferior point of the mandible; A: most posterior point of the anterior concavity of the maxillary bone. Me: inferior most point of mandibular symphysis. Po: most superior point of the external auditory canal.

Table 1. Cephalometric variables and their abbreviations.

1. SNA	Horizontal Upper Jaw Relationship.
2. SNB	Horizontal mandibular relationship.
3. Midface length	Condilion Point-A. Midface length.
4. Gn-CV4 IP.	Distance from the Gation (Gn) to the most inferior tip of the C4.
5. OCC	Occlusal plane (OCC) to the S-N plane. Angle formed by the occlusal plane to the sella-nasion plane. Vertical maxillomandibular relationship.
6. MPSN	Angle formed by the mandibular plane and the S-N line.
7. Overbite	Distance between the superior and inferior incisal edges measured perpendicularly to the occlusal plane.
8. Overjet	Distance between the upper and lower incisal edges measured in the occlusal plane.
9. Hfaceant	Anterior face height (Na-Me).
10. Hfacepost	Posterior Face Height (S-Go).
11. MPH	HYOID MP PERP Perpendicular to the mandibular plane (PMD) passing through the H point. Distance of the hyoid bone from the lower jaw.
12. HRGn	Hyoid to C3-Retrognathion Line joining point H with point (Retrognation) RGn. Anatomically, this corresponds to the floor of the mouth.
13. C3H	H-C3 Line joining point H with point C3.
14. TGL	Tongue Length (mm). Length of the tongue.
15. TGH	Dorsum of tongue. Maximum height of the dorsum of the tongue.
16. PNSP	PNS to P (see Figure 1). Length of the soft palate.
17. MPT	Maximum soft palate thickness.
18. SPAS	Superior airway space. Measurement (mm) of the airway between the soft palate and the posterior pharyngeal wall along a line parallel to the Go-B plane, passing through the most posterior and superior point of the soft palate.
19. MAS	Middle airway space. Measurement (mm) of the airway between the anterior wall and the posterior pharyngeal wall along a line parallel to the Go-B plane, passing through point P.
20. IAS	Inferior airway space. Measurement (mm) of the airway located between the anterior wall and the posterior pharyngeal wall along the Go-B line.
21. VAL	(PNS-Eb) Oropharyngeal length.

This study was approved by the Medical Investigations Ethics Committee (MIEC) of Cantabria (Reference 2013.171). Written informed consent was obtained from all the patients. All data were obtained in compliance with Spanish laws and the guidelines of the Declaration of Helsinki.

2.1. Defining MAD Effectiveness

To consider the efficacy of the MAD, we defined the patients' responses to the MAD treatment as:

- Effective: defined as an AHI < 10 with decrease of more than 50% from baseline [14,15].
- Partially effective: defined as an AHI \geq 10 with a decrease of more than 50% from baseline.
- Not effective: defined as an AHI decrease lower than 50% from baseline, regardless of the current AHI.



Figure 2. Mandibular torus.

2.2. Statistical Analysis

Descriptive analysis of the sample was performed using absolute and relative frequency distributions for qualitative variables. For quantitative variables, the fit of the data to a normal distribution was checked using the Kolmogorov–Smirnov test by using the mean and standard deviation or the median and interquartile range, depending on the case.

Chi-square tests were used to examine the relationships between the qualitative variables. Student’s *t*-test was used to compare paired samples, and non-parametric tests were used if these conditions were not met. If the variables were normally distributed, the non-parametric Mann–Whitney *U* test was used for independent samples, and the Wilcoxon test was used if two variables were related. When three or more variables were analysed, we used the non-parametric Kruskal–Wallis test for independent samples. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

A logistic regression analysis was performed. For the selection of variables for the multivariate analysis, a univariate analysis was performed with each of the variables, following the model proposed by Hosmer and Lemeshow [11]: variables with a significance of less than 0.25 were considered, and their clinical relevance was also considered, regardless of their statistical significance. To identify the existence of collinearity between the variables included in the model, the tolerance statistic [16] was used: values below 0.10 were considered to have significant collinearity, and those below 0.20 were considered to have collinearity that may be of concern.

To search for efficacy factors and construct a predictive model, the three response categories (effective, partially effective, and non-effective) were simplified to a dichotomous model (effective and non-effective), with partially effective responses grouped with the non-effective responses.

All calculations were performed using the SPSS statistical package (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY, USA).

3. Results

A total of 123 patients started the protocol, of which 103 completed the study. Twenty patients (16%) were excluded after the radiological tests were performed and following examinations by dentists. The main reasons for exclusion were dental problems and the risk of occlusal changes (see patient flow chart Figure 3).

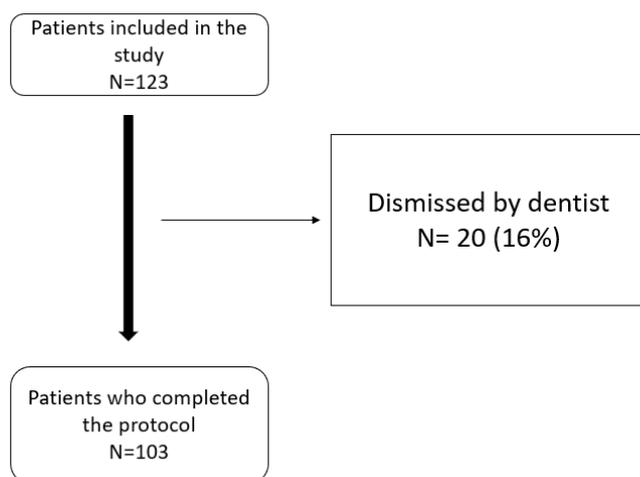


Figure 3. Patient flow chart.

The average age of the patients was 46.3 years, the majority were male (89.3%), and approximately 30% were smokers. The average body mass index was 28.6 kg/m² and torus was detected in 34 patients (33%). Table 2a presents the primary characteristics of the 103 patients. Table 2b shows the characteristics according to the presence or absence of torus, finding no differences between the two groups.

Table 2. (a) Characteristics of the 103 patients. (b) Characteristics of the patients depending on whether torus is present or not.

(a)			
Variable			
Age Mean (SD)	46.3 (9.1)		
Sex N° (%)			
Men	92 (89.3%)		
Women	11 (10.7%)		
Current smoker N° (%)	33 (32%)		
BMI Mean (SD)	28.6 (3.6)		
Epworth Mean (SD)	11.1 (4.8)		
AHI pre-MAD Mean (SD)	31.4 (16.2)		
AHI post-MAD Mean (SD)	11.3 (9.2)		
Torus. N° (%)	34 (33%)		
(b)			
Variable	Torus	No Torus	<i>p</i>
Age Mean (SD) ^a	45.15 (8.5)	46.6 (9.5)	0.396
Sex. N° (%) ^b			
Men	30 (88.2%)	62 (89.9%)	0.802
Women	4 (11.8%)	7 (10.1%)	
Current smoker N° (%) ^b	9 (26.5%)	24 (34.8%)	0.395
BMI WHO classification N°(%) ^b			
<25	5 (16.1%)	6 (9.4%)	0.176
25–29.9	20 (64.5%)	34 (53.1%)	
≥30–34.9	6 (19.4%)	24 (37.5%)	
Epworth Mean (SD) ^a	10.6 (5.2)	11.4 (4.7)	0.462
Supine N° (%) ^b			
mean (SD)	18 (54.5%)	29 (45.3%)	0.389
ODI pre-MAD Mean (SD) ^a	22.1 (16.6) (16.7)	26.6 (18.9)	0.231
AHI pre-MAD Mean (SD) ^a	28.2 (13.1)	32.5 (16.9)	0.250
mean (SD)			

BMI: Body mass index; WHO: World Health Organization. ^a Chi squared test ^b Mann–Whitney test.

The mean mandibular advancement was 68% (SD: 6.1) of maximum breakthrough and mean device compliance was 5.87 (SD 1.36) hours/night.

The overall changes in respiratory variables pre and post-MAD, depending on the presence or absence of torus, are shown in Table 3. Significant improvement was observed in all variables, with the exception of CT90% (only in no torus group) and mean% saturation (in both groups).

Table 3. Overall changes in respiratory variables according to the groups (Torus or No Torus).

	Torus			No Torus		
	Pre-MAD Mean (SD)	Post-MAD Mean (SD)	<i>p</i>	Pre-MAD Mean (SD)	Post-MAD Mean (SD)	<i>p</i>
AHI	28.7 (13.4)	7.1 (6.2)	<0.001	33.6 (17.4)	13.6 (9.9)	<0.001
ODI	22.1 (17.5)	7.2 (7.6)	<0.001	27.9 (19.5)	11.7 (9.7)	<0.001
CT90%	6.5 (9.3)	2.1 (3.7)	0.024	8.5 (14.6)	5.8 (12.3)	0.228
Mean Sat%	94.0 (1.6)	94.0 (1.6)	0.312	92.1 (9.7)	93.8 (1.6)	0.148

AHI, Apnoea–Hypopnoea Index; CT90%, percentage of recording time with SaO₂ values <90%; ODI, oxygen desaturation index (hourly average number of desaturation episodes); mean SaO₂, mean arterial oxyhemoglobin saturation.

The effectiveness of MAD was approximately 58%, but when grouped with the partially effective responses, the effectiveness reached up to 70% (see Table 4). While this data is of great clinical relevance, in order to search for predictive factors, the group partially effective was included in the not effective group.

Table 4. MAD effectiveness.

	% 95% Confidence Interval	
Effective (AHI < 10 with decrease of more than 50% from baseline)	58.3	48.2–67.9
Partially effective (AHI ≥ 10 with a decrease of more than 50% from baseline)	12.6	6.8–20.6
Not effective (AHI decrease lower than 50% from baseline, regardless of the current AHI)	29.1	20.6–38.9

In the univariate analysis (Table 5), only the presence of mandibular torus was statistically significant (OR = 3.54, 95% CI: 1.408–8.919; *p* = 0.007). Among the cephalometric variables, those that obtained *p* < 0.25 were OCC, overjet, BMI grade, smoking, age, and the existence of mandibular torus. These six variables and sex were selected for the multivariate analysis.

No collinearity was found between the variables.

Among the variables, those that obtained *p* < 0.25 were OCC, overjet, BMI, smoking, age, and the existence of mandibular torus. These six variables and sex were selected for the multivariate analysis.

Table 6 shows model 1, which includes the seven variables mentioned above, showing that torus was the only variable associated with MAD treatment success (*p* = 0.035; OR = 2.85).

We calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) to be 41.8%, 80.0%, 74.2%, and 50.0% respectively.

The relationship between the presence of a mandibular torus and different cephalometric variables was also analysed (Table 7). The existence of a mandibular torus was associated with a greater hyoid retroposition (reduced C3-hyoid distance; Figure 5), with *p* = 0.055 (at the limit of statistical significance).

Table 5. Univariate analysis of the OR of the effectiveness of the MAD intervention.

	OR	CI	p
Age (years)	0.97	0.930–1.015	0.196
Female sex	0.88	0.251–3.103	0.846
SNA	0.98	0.855–1.085	0.837
SNB	1.02	0.882–1.112	0.302
Midface length	0.98	0.924–1.045	0.628
Gn-CV4 infP	0.83	0.963–1.028	0.997
OCC	0.94	0.887–1.053	0.194
MPSN	0.98	0.934–1.064	0.585
Overbite	1.06	0.844–1.291	0.583
Overjet	0.84	0.637–1.110	0.217
Hfaceant	1.01	0.978–1.062	0.543
Hfacepost	1.03	0.973–1.087	0.319
C3H	0.95	0.902–1.054	0.729
TGL	0.99	0.979–1.082	0.339
TGH	1.05	0.970–1.101	0.375
PNSP	1.04	0.942–1.119	0.358
MPT	1.07	0.814–1.296	0.503
SPAS	1.01	0.894–1.128	0.892
MAS	0.95	0.864–1.128	0.738
IAS	0.99	0.889–1.205	0.543
VAL	1.01	0.966–1.069	0.812
BMI	0.91	0.814–1.024	0.112
Supine-dependent respiratory events	1.50	0.666–3.394	0.327
Smoking history	0.49	0.213–1.140	0.098
Neck circumference	0.92	0.794–1.083	0.343
Torus	3.54	1.409–8.919	0.007

OR, odds ratio; CI, confidence interval 95%. See abbreviations Table 1.

Table 6. Multivariate analysis of the OR of effectiveness of the MAD intervention. Model 1.

	OR	95% CI	p
Age	0.97	0.924–1.017	0.209
Sex	1.39	0.332–5.821	0.653
BMI	0.93	0.818–0.933	0.296
OCC	0.97	0.884–0.969	0.506
Overjet	0.84	0.628–1.128	0.248
Current smoker	0.55	0.222–1.366	0.198
Torus	2.85	1.075–7.577	0.035

BMI, body mass index; OR, odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval. See abbreviations Table 1.

With this model, an area under the curve of 0.706 was obtained (Figure 4).

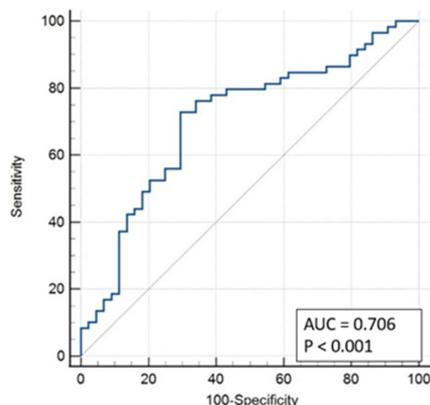


Figure 4. ROC Curve Model 1.

Table 7. Comparison of cephalometric values according to the presence of a mandibular torus.

Variable	No Torus		Torus		<i>p</i> *
	Median	P25–P75	Median	P25–P75	
SNA	81.1	78.5–82.7	81.8	79.5–83.8	0.345
SNB	77.9	75.9–79.8	78.9	75.7–80.7	0.502
midface length	82.8	78.8–88.0	82.0	79.1–86.0	0.680
Gn-CV4 infP	101.6	96.3–106.3	102.2	93.8–108.2	0.683
OCC	17.6	14.2–19.7	14.7	11.6–19.8	0.317
MPSN	35.5	30.0–39.6	33.0	30.2–37.7	0.277
Overbite	1.5	0.4–2.7	2.1	1.1–3.3	0.175
Overjet	3.8	3.0–4.7	3.5	2.9–4.6	0.671
Alfaciala	124.6	116.4–131.2	120.4	114.7–124.3	0.164
Alfacialpost	82.6	77.4–85.9	82.6	76.4–87.4	0.721
C3H	40.2	36.4–43.1	37.5	36.2–40.4	0.055
TGL	81.6	76.6–84.9	80.3	74.9–84.9	0.411
TGH	29.5	25.9–32.6	27.9	25.5–31.4	0.228
PNSP	38.3	35.4–41.3	38.4	34.3–40.7	0.972
MPT	10.7	9.6–12.0	10.2	9.5–11.5	0.409
SPAS	9.2	7.2–12.0	9.0	6.8–11.2	0.818
MAS	12.5	10.0–14.4	11.6	9.4–13.0	0.150
IAS	10.5	9.2–12.7	10.0	7.8–13.6	0.492
VAL	75.0	68.6–81.5	74.7	71.0–78.2	0.662

* Mann–Whitney *U* test. See abbreviations Table 1.

**Figure 5.** Lateral neck X-ray of one of our patients showing Hyoid–C3 vertebra distance.

4. Discussion

The effectiveness of mandibular advancement devices has been previously demonstrated. Traditionally, they have been recommended for mild or moderate OSA or for those who do not tolerate CPAP treatment [17]. In adult patients with OSA, the use of CPAP is superior to that of MADs (however, this is a conditional recommendation with very low

quality of evidence). In the same vein, the criterion has been maintained that OSA patients with lower AHI severity scores have better responses to these devices [18,19]. However, this has not been systematically evaluated, as most studies have included heterogeneous groups with patients with mild or moderate AHI severity scores. Some studies [20] still excluded patients with AHI values > 30 events/h from their investigations; nevertheless, recent publications have considered this patient profile. However, other studies included patients with severe OSA [21,22]. In our study, all patients had moderate or severe OSA (mean AHI: 31.4; SD: 16.2) and had a good response to the MAD treatment, with a mean decrease of 64% in the frequency of respiratory events, results that are in line with the data reported in the literature [23,24].

Historically, the best responders to MAD have been young patients [18,25,26], female patients, and those with lower BMIs, smaller neck circumferences [27], and supine-dependent respiratory events [28]. Although the results of our study support the above conclusions, our results did not achieve statistical significance. We did not observe a worse therapeutic response with increasing age. To confirm this, despite the fact that the mean age in our sample was 46 years, we performed a regression analysis by age and observed totally heterogeneous and non-linear results. As for sex, no conclusive results were obtained given the small number of females included in the study (barely 10.7%). This is unfortunately repeated in most publications, making it clear that we need studies that include more females.

On the other hand, given this problem of classification into responders and non-responders to MAD, some authors propose the introduction of an easy-to-make and low-cost trial device into the therapeutic pathway of OSA patients can circumvent the problem of individual responses to treatment by allowing effective classification of patients [29].

Regarding cephalometric measurements in the upper airway, there is no established protocol, which makes it difficult to compare data between different studies.

The cephalometric variables reported in the literature in responders are decreased mandibular plane angles, reduced hyoid to mandibular plane distances, short soft palates, increased parapharyngeal spaces, and increased inferior intercanine widths [30]. In a prospective study of 40 patients [31] with mild to moderate OSA, responders were found to be patients with less oropharyngeal disorders, enlargement of the upper pharyngeal space, and with decreases in the space underneath the enlargement of the intercanine mandibular width; however, none of these factors were found to be predictive of responses to MADs when the multivariate analysis was performed. A systematic review by Guarda-Nardini [6] showed heterogeneity of the parameters evaluated in the literature. Furthermore, most studies were retrospective and had small sample sizes. In our study, we were unable to demonstrate any statistically significant cephalometric predictors of efficacy. It is true that these differences with respect to the rest of the studies may be due to the different methodologies employed (in our case, inclusion of more severe OSA patients). Finally, none of the studies in the literature correlated the predictors of cephalometric efficacy with the presence of a mandibular torus. This variable (presence of a torus) has not been collected together with cephalometric variables in previous studies, and it is the most important structural variable in our study.

Thirty-three percent of the 103 patients in this study had a mandibular torus, which coincides with the prevalence reported in other studies [32]. Clinically, the fact that the presence of a torus is found to be a determining factor in the success of MAD is significant, especially taking into account the simplicity of its exploration. Other studies [10] have found that torus size is associated with the frequency of respiratory disturbances during sleep, with the smallest torus sizes seen in patients with severe OSA. Treatment success with an oral appliance occurs more frequently in patients with a larger torus than in those with no torus or a small torus. In our study, we limited our analysis by assessing its presence rather than its size.

Mandibular tori have been postulated to be anatomical features with two different meanings in patients with OSA. On the one hand, when they are large [33], they may play

a role in the aetiology of OSA. On the other hand, the presence of a torus is a favourable anatomical feature may lead to a better response to treatment with MADs [10].

In our study, the presence of a mandibular lingual torus was associated with greater hyoid retroposition ($p = 0.055$); in other words, the lower the value of the C3-hyoid distance, the greater the frequency of the presence of mandibular tori and the better the response to treatment with MADs.

A potential hypothesis underpinning our results to explain the role of torus could be the theory that the mandibular torus is a protective factor in anatomically unfavourable situations, although it is an explanation that does not refute the literature and would require studies directed at the function of the hypoglossus muscle. Thus, patients with a more distal hyoid position would require greater traction on the genioglossus muscle. This would lead to hypertrophy of the mandibular torus, which would act both as a compensation system against the effort that the genioglossus muscle must develop and as a predictive factor for the success of treatment with MADs by providing more favourable traction to the mandibular advancement itself.

In the present study, we also found that current smokers were less likely to have MAD success. Smoking is responsible for chronic gum inflammation, and thus, weakening of the supporting tissue of the teeth [34]. Smoking habits have a detrimental effect on the incidence and progression of periodontitis. This may also be a contraindication treatment with MADs. Therefore, it seems logical to consider the negative effects of smoking on MADs themselves. We could not find any references on the effect of smoking and the success of MADs, and we believe that future studies should also include this variable. However, a recent study showed that smoking negatively influenced MAD tolerance [35]. In our study, the side effects observed in most cases were mild and transient.

Based on our results, the assessment of the mandibular torus seems to be an indispensable variable in patients undergoing treatment with MADs as a predictor of therapy success. We could not find a variable that was easier to obtain, cheaper, and more predictive of the efficacy of MADs. Revealing the impact of the torus in MAD treatment responses should be the priority of future studies with larger numbers of patients.

5. Conclusions

The mandibular torus is an anatomical variable associated with the success of MAD treatment. Its presence practically triples the probability of MAD success. This is the simplest examination with the greatest benefits in terms of the efficacy. In the present study, we did not identify any cephalometric variables that were predictive of treatment success.

Author Contributions: T.D.d.T. and M.G.: study design. P.M. and O.C.: materials and methods (statistics). F.d.C. and E.M.: determination of the aspects of cephalometry, torus, and MAD in the patients. M.C., P.B., P.S. and A.N.: final review of article. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by Medical Investigations Ethics Committee (MIEC) of Cantabria (Reference 2013.171).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Sullivan, C.E.; Issa, F.G.; Berthon-Jones, M.; Eves, L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* **1981**, *1*, 862–865. [[CrossRef](#)]
2. Marklund, M.; Verbraecken, J.; Randerath, W. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: Mandibular advancement device therapy. *Eur. Respir. J.* **2012**, *39*, 1241–1247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Cobo, J.; Canut, J.A.; Carlos, F.; Vijande, M.; Llamas, J.M. Changes in the upper airway of patients who wear a modified functional appliance to treat obstructive sleep apnea. *Int. J. Adult Orthodon. Orthognath. Surg.* **1995**, *10*, 53–57. [[PubMed](#)]

4. Ryan, C.F.; Love, L.L.; Peat, D.; Fleetham, J.A.; Lowe, A.A. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: Effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax* **1999**, *54*, 972–977. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Okuno, K.; Pliska, B.T.; Hamoda, M.; Lowe, A.A.; Almeida, F.R. Prediction of oral appliance treatment outcomes in obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* **2016**, *30*, 25–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Guarda-Nardini, L.; Manfredini, D.; Mion, M.; Heir, G.; Marchese-Ragona, R. Anatomically Based Outcome Predictors of Treatment for Obstructive Sleep Apnea with Intraoral Splint Devices: A Systematic Review of Cephalometric Studies. *J. Clin. Sleep Med.* **2015**, *11*, 1327–1334. [[CrossRef](#)]
7. Seah, Y.H. Torus palatinus and torus mandibularis: A review of the literature. *Aust. Dent. J.* **1995**, *40*, 318–321. [[CrossRef](#)]
8. Haugen, L.K. Palatine and mandibular torus. A morphologic study in the current Norwegian population. *Acta Odontol. Scand.* **1992**, *50*, 65–77. [[CrossRef](#)]
9. Eggen, S.; Natvig, B. Variation in torus mandibularis prevalence in Norway. A statistical analysis using logistic regression. *Community Dent. Oral Epidemiol.* **1991**, *19*, 32–35. [[CrossRef](#)]
10. Palm, E.; Franklin, K.A.; Marklund, M. Mandibular torus size is related to obstructive sleep apnea and treatment success with an oral appliance. *Sleep Breath.* **2014**, *18*, 431–438. [[CrossRef](#)]
11. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S. *Variable Selection. Applied Logistic Regression*, 2nd ed.; Hosmer, D.W., Lemeshow, S., Eds.; Wiley: New York, NY, USA, 2000; pp. 92–116.
12. American Academy of Sleep Medicine. *The international Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed.; Westchester AAoSM: Darien, IL, USA, 2014.
13. Nakano, H.; Mishima, K.; Matsushita, A.; Suga, H.; Matsumura, M.; Mano, T.; Fukuda, T.; Hara, H.; Yamashita, H.; Ueyama, Y. Efficacy of the Silensor for treating obstructive sleep apnea syndrome. *Oral Maxillofac. Surg.* **2013**, *17*, 105–108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Kushida, C.A.; Morgenthaler, T.I.; Littner, M.R.; Alessi, C.A.; Bailey, D.; Coleman, J.; Friedman, L.; Hirshkowitz, M.; Kapen, S.; Kramer, M.; et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: An update for 2005. *Sleep* **2006**, *29*, 240–243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Camañes-Gonzalvo, S.; Bellot-Arcís, C.; Marco-Pitarch, R.; Montiel-Company, J.M.; García-Selva, M.; Agustín-Panadero, R.; Paredes-Gallardo, V.; Puertas-Cuesta, F.J. Comparison of the phenotypic characteristics between responders and non-responders to obstructive sleep apnea treatment using mandibular advancement devices in adult patients: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **2022**, *64*, 10164. [[CrossRef](#)]
16. Menard, S. *Applied Logistic Regression Analysis*, 2nd ed.; Sage University Papers Series on quantitative Applications in social Sciences, 07-103; Sage: Thousand Oaks, CA, USA, 2020; pp. 75–78.
17. Randerath, W.; Verbraecken, J.; de Raaff, C.A.L.; Hedner, J.; Herkenrath, S.; Hohenhorst, W.; Jakob, T.; Marrone, O.; Marklund, M.; McNicholas, W.T.; et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. Rev.* **2021**, *30*, 210200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Hoffstein, V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* **2007**, *11*, 1–22. [[CrossRef](#)]
19. Gotsopoulos, H.; Chen, C.; Qian, J.; Cistulli, P.A. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: A randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2002**, *166*, 743–748. [[CrossRef](#)]
20. Tsuiki, S.; Ito, E.; Isono, S.; Ryan, C.F.; Komada, Y.; Matsuura, M.; Inoue, Y. Oropharyngeal crowding and obesity as predictors of oral appliance treatment response to moderate obstructive sleep apnea. *Chest* **2013**, *144*, 558–563. [[CrossRef](#)]
21. Camañes-Gonzalvo, S.; Marco-Pitarch, R.; Plaza-Espín, A.; Puertas-Cuesta, J.; Agustín-Panadero, R.; Fons-Font, A.; Fons-Badal, C.; García-Selva, M. Correlation between Polysomnographic Parameters and Tridimensional Changes in the Upper Airway of Obstructive Sleep Apnea Patients Treated with Mandibular Advancement Devices. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5255. [[CrossRef](#)]
22. Walker-Engström, M.L.; Ringqvist, I.; Vestling, O.; Wilhelmsson, B.; Tegelberg, A. A prospective randomized study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* **2003**, *7*, 119–130. [[CrossRef](#)]
23. Petri, N.; Svanholt, P.; Solow, B.; Wildschiodtz, G.; Winkel, P. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: Results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *J. Sleep Res.* **2008**, *17*, 221–229. [[CrossRef](#)]
24. Vanderveken, O.M.; Devolder, A.; Marklund, M.; Boudewyns, A.N.; Braem, M.J.; Okkerse, W.; Verbraecken, J.A.; Franklin, K.A.; De Backer, W.A.; de Heyning, P.H.V. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *178*, 197–202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Marklund, M.; Stenlund, H.; Franklin, K.A. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: Tolerability and predictors of treatment success. *Chest* **2004**, *125*, 1270–1278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Lettieri, C.J.; Paolino, N.; Eliasson, A.H.; Shah, A.A.; Holley, A.B. Comparison of adjustable and fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* **2011**, *7*, 439–445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Metha, A.; Qian, J.; Petocz, P.; Darendeliler, M.A.; Cistulli, P.A. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 1457–1461.
28. Tan, Y.K.; L'Estrange, P.R.; Luo, Y.M.; Smith, C.; Grant, H.R.; Simonds, A.K.; Spiro, S.G.; Battagel, J.M. Mandibular advancement splints and continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: A randomized cross-over trial. *Eur. J. Orthod.* **2002**, *24*, 239–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

29. Segù, M.; Cosi, A.; Santagostini, A.; Scribante, A. Efficacy of a trial oral appliance in OSAS management: A new protocol to recognize responder/nonresponder patients. *Int. J. Dent.* **2021**, *2021*, 8811700. [[CrossRef](#)]
30. Ramon, M.A.; Sampol, G.; Anitua, E.; Cobo, J.; de Carlos, F.; González, M. Guía española de práctica clínica sobre la utilización de dispositivos de avance mandibular (DAM) en el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Guía Práctica Clínica Sist. Nac. Salud* **2017**. Available online: ses.org.es/wp-content/uploads/2016/12/SES_Guia-Espanola-de-practica-clinica_17-04-2017.pdf (accessed on 26 October 2022).
31. Cunha, T.C.A.; Guimaraes, T.M.; Schultz, T.C.B.; Almeida, F.R.; Cunha, T.M.; Simamoto, P.C.J.; Bittencourt, L.R.A. Predictors of success for mandibular repositioning appliance in obstructive sleep apnea syndrome. *Braz. Oral Res.* **2017**, *31*, e37. [[CrossRef](#)]
32. Choi, Y.; Park, H.; Lee, J.-S.; Park, J.-C.; Kim, C.-S.; Choi, S.-H.; Cho, K.-S.; Chai, J.-K.; Jung, U.-W. Prevalence and anatomic topography of mandibular torus: Computed tomographic analysis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **2012**, *70*, 1286–1291. [[CrossRef](#)]
33. Ruangsri, S.; Puasiri, S.; Ruangsri, S.; Jorns, T.P.; Luecha, T.; Chaithap, C.; Sawanyawisuth, K. Which oropharyngeal factors are significant risk factors for Obstructive sleep apnea? *Nat. Sci. Sleep* **2016**, *8*, 215–219.
34. Leite, F.R.M.N.G.; Scheutz, F.; Lopez, R. Effect of smoking on periodontitis: A systematic review and meta-regression. *Am. J. Prev. Med.* **2018**, *54*, 831–841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Baldini, N.; Gagnadoux, F.; Trzepizur, W.; Meslier, N.; Dugas, J.; Gerves-Pinque, C.; Chouet-Girard, F.; Kün-Darbois, J.-D. Long-term dentoskeletal side effects of mandibular advancement therapy in patients with obstructive sleep apnea: Data from the Pays de la Loire sleep cohort. *Clin. Oral Investig.* **2022**, *26*, 863–874. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Teresa Díaz de Terán López

Ha participado como

Ponente

En la sesión

**Nuevas aportaciones en el éxito de tratamiento de la AOS con
dispositivos de avance mandibular**

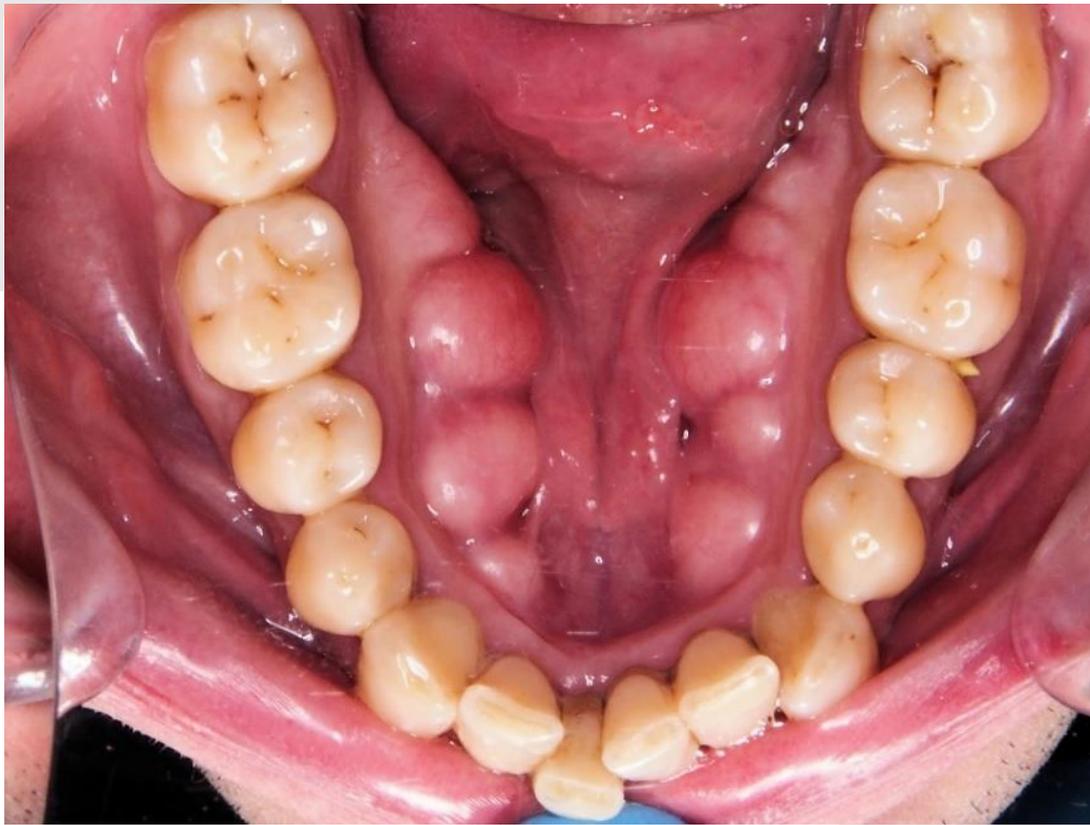
Con el título

Éxito de los DAM: ¿Qué hay de nuevo?

**Durante la XXX REUNIÓN ANUAL DE LA SES, celebrada del
20 al 22 de octubre, en Pamplona.**

Dra. Pilar Cebollero Rivas
Presidenta de la XXX Reunión Anual
de la SES

Dra. Milagros Merino Andreu
Presidenta de la SES



En la apnea obstructiva del sueño (AOS), el tratamiento con dispositivos de avance mandibular (DAM) reduce el índice de apnea-hipopnea (IAH) de los pacientes y mejora la somnolencia y la calidad de vida. Los DAM son alternativas no invasivas para los pacientes que no toleran el tratamiento tradicional con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). La variabilidad de las respuestas a estos dispositivos hace necesaria la búsqueda de predictores de éxito. El objetivo de la presente tesis doctoral fue elaborar un estudio de investigación clínica, para evaluar la presencia de factores estructurales de eficacia para estos dispositivos, entendiendo por estructurales los factores cefalométricos y el torus mandibular (TM). Se encontró que la existencia de TM prácticamente triplicaba la probabilidad de éxito de esta terapia. La evaluación del TM es el examen más sencillo y con mayores beneficios en cuanto a la eficacia del tratamiento con DAM en pacientes con AOS.

In obstructive sleep apnoea (OSA), treatment with mandibular advancement devices (MADs) reduces patients' apnoea-hypopnoea index (AHI) and improves sleepiness and quality of life. MADs are non-invasive alternatives for patients who cannot tolerate traditional continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. The variability of responses to these devices makes it necessary to search for predictors of success. The aim of this doctoral thesis was to develop a clinical research study to evaluate the presence of structural efficacy factors for these devices, with structural being understood as cephalometric factors and mandibular torus (MT). It was found that the existence of MT nearly triples the likelihood of success of this therapy. MT assessment is the simplest and most beneficial test for the efficacy of MAD therapy in patients with OSA.