



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
**"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

**ÓXIDO NÍTRICO NASAL Y USO DE CPAP EN PACIENTES ADULTOS CON**  
**DIAGNÓSTICO DE SAOS**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

**OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

PRESENTA:

**DR. BLADIMIR OMAR BAUTISTA MORALES**

TUTORES DE TESIS:

**DRA. ANGÉLICA MARGARITA PORTILLO VÁSQUEZ**

**DR. ARMANDO ROBERTO CASTORENA MALDONADO**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

## TABLA DE CONTENIDO

<b>PORTADA</b>	<b>1</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>2</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>3</b>
<b>DEFINICIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>21</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>22</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>23</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>24</b>
<b>OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>25</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>26</b>
<b>RECURSOS</b>	<b>38</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>39</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>40</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>44</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>47</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>52</b>

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

#### Anatomía

La vía aérea superior incluye la cavidad nasal, la cavidad oral, la faringe y la laringe. La faringe es una estructura tubular irregular, la cual se extiende desde la base cráneo hasta la entrada al esófago. La pared posterior y las paredes laterales están compuestas de tres músculos constrictores faríngeos insertados posteriormente a las vértebras cervicales. La faringe tiene entradas anteriores hacia la cavidad nasal y oral, e inferiormente se abre hacia la laringe y el esófago. Cuenta con tres segmentos: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. La nasofaringe puede ser aislada de la orofaringe por la elevación del paladar blando y la formación de un pliegue en las paredes faríngeas, conocida como la cresta de Passavant, de forma simultánea. El músculo constrictor superior se suspende de la base del cráneo, la lámina pterigoidea medial, el rafe pterigomandibular, la línea milohioidea de la mandíbula y la porción lateral de la lengua. El músculo constrictor medio se inserta de forma anterior a los cartílagos cricoides y tiroides. La activación de estos músculos genera una contracción de la faringe. Los músculos geniogloso, geniohioideo y el vientre anterior del músculo digástrico dilatan el lumen de la faringe durante la inspiración al traccionar la base de la lengua o el hueso hioides en dirección anterior(1).

#### Fisiología

La dificultad para mantener la permeabilidad de la vía aérea superior durante el sueño es una situación de naturaleza humana, ya que es extremadamente raro que se presente en algún otro animal. Existe cierto grado de colapso de la vía aérea durante el sueño en todas las personas debido a que la vía aérea faríngea del humano es inestable, y la apnea obstructiva del sueño es extremadamente común. Las paredes faríngeas, que se encuentran suspendidas desde la base de cráneo y mandíbula, son plegables. Debido a que sus paredes son colapsables, la faringe funciona como un resistor de Starling, en el que el flujo a través del resistor no está determinada solamente por la diferencia de presiones cuesta arriba y cuesta abajo, si no que está influenciado de forma importante por la diferencia entre la presión cuesta arriba y las fuerzas de colapso por lo que, si la presión del aire inspirado a través de la nariz no es lo suficientemente alta para evitar el colapso de la faringe, no podrá llegar aire a los pulmones sin importar qué tan intensamente se contraigan los músculos inspiratorios, generando así la apnea obstructiva. El ronquido se genera cuando la presión de colapso es menor que la

presión de cuesta arriba pero mayor que la presión cuesta abajo. La vía aérea se cierra de forma intermitente, pero se abre de nuevo por la presión de cuesta arriba incrementada. Los músculos que conectan al hueso hioides y la base de la lengua a la mandíbula proveen la fuerza necesaria para abrir la faringe, los cuales se activan por la presión negativa en la vía aérea generada durante la inspiración, en la presencia de obstrucción de la vía aérea.

Los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen una actividad inspiratoria fásica de los músculos dilatadores de la vía aérea superior mayor a la normal durante la vigilia, lo cual sugiere que estos pacientes requieren mayor fuerza para mantener la vía aérea permeable, pudiendo compensar durante el estado del despierto. Durante el sueño esta actividad disminuye, siendo insuficiente para prevenir el colapso durante la inspiración. La permeabilidad de la vía aérea durante el final de la espiración también es un factor importante en la que, al no haber flujo, la faringe se puede colapsar de forma completa, la cual ha sido demostrada a través de estudios endoscópicos en pacientes con apnea del sueño en los que se ha observado una disminución en el área transversa de la vía aérea previo a un verdadero evento obstructivo. Al final de la espiración, al no haber flujo, la faringe puede colapsarse completamente y, cuando se realiza el intento de una inspiración en una vía aérea obstruida, se genera una apnea obstructiva(1).

### **Trastornos respiratorios del dormir**

Los trastornos respiratorios del dormir son un grupo de trastornos caracterizados por anomalías en el patrón respiratorio o la tasa de ventilación durante el sueño. El espectro incluye la apnea obstructiva del sueño, el síndrome de hipoventilación – obesidad y la apnea central del sueño.

La apnea obstructiva del sueño es el trastorno del sueño más común observado en la consulta del otorrinolaringólogo, y la mayoría de estos pacientes tienen una combinación de diversos trastornos del dormir. El sueño afecta todos los aspectos de la vida, incluyendo el bienestar general, el metabolismo de la insulina, la salud cardiovascular y el funcionamiento cognitivo. El adulto promedio necesita 8.25 horas de sueño para sentirse descansado. El sueño normal se divide en NREM y REM (movimientos oculares rápidos). NREM representa el 75% - 80% del tiempo del sueño normal, y este se divide en etapas N1, N2 y N3 (sueño profundo o de ondas delta). Cada una de estas cuatro etapas del sueño tiene patrones identificables en trazos del electroencefalograma (EEG). Se entra en el sueño a través de NREM, y el ciclo normal de sueño dura aproximadamente 90 minutos con un periodo de sueño REM. La etapa N3 generalmente domina el primer tercio del sueño nocturno, mientras que el sueño REM predomina en el último tercio del

sueño. Después de los 55 años, la etapa N3 disminuye, y los despertares después del inicio del sueño y los alertamientos aumentan.

La fatiga, y la somnolencia diurna excesiva, definida como un puntaje  $\geq 10$  en la Escala de Somnolencia de Epworth, es una de las quejas más frecuentes entre los pacientes que acuden a consulta con el otorrinolaringólogo por ronquido. La somnolencia diurna excesiva afecta aproximadamente al 12% de la población adulta estadounidense, incrementando hasta 20% a 25% en la consulta de primer contacto.

La somnolencia es la queja principal en un amplio rango de trastornos del dormir incluyendo la apnea obstructiva del sueño, el síndrome de hipoventilación – obesidad, la apnea central del sueño, la mala higiene del sueño, el síndrome de piernas inquietas, el trastorno de movimiento periódico de las extremidades, la narcolepsia, los trastornos del ritmo circadiano y el insomnio. Muchos pacientes con apnea obstructiva del sueño y otros trastornos del dormir se quejan de cansancio, fatiga y falta de energía más que de somnolencia, por lo que es indispensable interrogar acerca de estos síntomas adicionales y así diagnosticar un trastorno significativo y tratable. Tanto la apnea obstructiva del sueño como el síndrome de piernas inquietas alteran el sueño y causan deprivación funcional de sueño. Estos pacientes tienen manifestaciones de deprivación de éste incluso si pasan un tiempo adecuado en cama.

### **Apnea obstructiva del sueño**

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño es el trastorno respiratorio del sueño más frecuente. Se caracteriza por episodios recurrentes de colapso parcial o total de la vía aérea superior durante el sueño generando una disminución parcial (hipopnea) o total (apnea) del flujo del aire, el cual está asociado a una estimulación cortical o una disminución en la saturación de oxígeno, generando somnolencia diurna, y está asociada a una disminución de la calidad de vida, aumento en el riesgo de accidentes vehículo motores, disminución del rendimiento cognitivo, cefalea matutina, Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, fibrilación auricular, falla cardíaca, enfermedad coronaria, ictus y muerte (2,3).

La prevalencia estimada de esta patología varía significativamente en función de la población estudiada y la definición de SAOS utilizada, ya que presenta una gran variabilidad en la metodología de estudio, en los criterios diagnósticos y en el umbral de IAH utilizados. Tan solo en EE. UU. la prevalencia estimada es del 14 al 33.9% en hombres y del 5 al 17.4% en mujeres, considerando como diagnóstico un IAH de  $\geq 5$  eventos por hora. A su vez, en el 2007, la Organización Mundial de

la Salud estimó que más de 100 millones de personas a nivel mundial padecían apnea obstructiva del sueño, obteniendo esta información aproximada basada en los datos disponibles en ese entonces (4). En la Ciudad de México, la prevalencia estimada en 2008 para adultos mayores de 40 años en la Ciudad de México fue de 3.4%, realizando estimaciones de aumentos entre 23-26% en mujeres y de 40-49% en hombres debido al envejecimiento poblacional e incremento en la prevalencia de obesidad. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino en México de 2016 aportó datos sobre el SAOS en nuestra población, teniendo como objetivo estimar su prevalencia y su distribución por región, localidad de residencia y sexo, observando que el 27.3% de la población encuestada tiene un alto riesgo de SAOS sin diferencias por sexo ni región, teniendo predominio en áreas urbanas, en personas con hipertensión arterial sistémica, en adultos mayores de 40 años, y en personas con sobrepeso y obesidad(5,6).

Existe una pobre noción sobre esta entidad en la población general, y la información actual sugiere que la mayoría de los casos permanecen sin diagnóstico y, por ende, sin tratamiento, incluso en los países desarrollados. En países en vías de desarrollo, las opciones diagnósticas y terapéuticas de referencia generalmente no son viables o no han sido adaptadas a su contexto económico. La apnea obstructiva del sueño no diagnosticada ni tratada es una carga significativa para los sistemas de salud a nivel global debido al incremento en el uso de los servicios médicos y por presentar mayores riesgos para desarrollar enfermedades crónico-degenerativas y accidentes cerebrovasculares. Aunque se desconoce el costo global del diagnóstico y tratamiento de la apnea obstructiva del sueño, tan solo en los EE. UU. el costo de estos fue de aproximadamente 12.4 mil millones de dólares en el 2015 (4).

Los factores de riesgo que predisponen a desarrollar AOS son principalmente el sobrepeso y la obesidad, aumentando la razón de momios de 2.3 - 3.4 y de 4.0 - 10.5, respectivamente, siendo el principal factor de riesgo modificable; una circunferencia de cuello  $\geq 38$  en mujeres y  $\geq 40$  en hombres, la cual es considerada el mejor predictor de riesgo; sexo masculino aumenta la razón de momios 1.7 - 3.0; edad, con un incremento en la razón de momios de 1.4 - 3.2 por cada 10 años; estado postmenopáusico aumenta 2.8 - 4.3; aumento de los tejidos blandos en la vía aérea superior y en anomalías craneofaciales, factores de riesgo con razón de momios desconocida. Otros factores considerados de riesgo son la etnia africana-americana, hispana y asiática.

La fisiopatología se caracteriza por un colapso parcial o completo repetitivo de la vía aérea superior durante el sueño, lo cual produce reducciones del flujo de aire a

pesar del esfuerzo respiratorio, por lo que la traqueostomía fue el único tratamiento efectivo por más de una década. Asimismo, es indispensable la contracción de los músculos de la vía aérea superior para mantener una vía aérea permeable durante la inspiración, siendo el geniogloso el músculo dilatador más importante, el cual se contrae con cada inspiración para evitar el colapso posterior de la lengua. A éste lo asisten el músculo elevador y el músculo tensor del paladar, así como el músculo geniohioideo y estilofaríngeo (7).

Hasta el 75% de los pacientes con AOS presentan fatiga, cansancio o falta de energía más que somnolencia como queja principal. Los pacientes delgados, jóvenes y de sexo femenino tienden a experimentar interrupciones del sueño o despertares en vez de apneas durante el sueño. Asimismo, pueden presentar problemas cognitivos como déficit de memoria o trastornos del estado de ánimo. Las mujeres pueden tener síntomas de presentación diferentes a los típicamente descritos en la población masculina, las cuales tienden a quejarse de insomnio, y es frecuente que tengan historia de depresión e hipotiroidismo; asimismo, los pacientes del sexo femenino toman con menos frecuencia bebidas con cafeína, así como bebidas alcohólicas que su contraparte masculina.

Muchos pacientes padecen más de un trastorno del sueño. El abordaje inicia con la queja principal del paciente que lo ha llevado a buscar atención médica. Frecuentemente, el paciente acude a una consulta médica solicitada por su compañero o compañera de habitación, quien ha presenciado episodios de apneas, ahogamiento, inquietud durante el sueño y/o ronquido. Es ahí, cuando el compañero o la compañera de habitación termina por cambiarse a otra habitación para dormir, que el paciente busca atención médica.

Si el problema es el ronquido, la frecuencia, la duración y el volumen deben ser interrogados. El ronquido es común en la población general, con reportes de ronquido habitual en el 25% de mujeres y 45% de hombres. Existe una pobre validez en la autopercepción del ronquido, con imposibilidad de decidir si presentan ronquido o no en el 77% de los pacientes. Existe una correlación positiva significativa entre la gravedad de la AOS y la intensidad del ronquido. De acuerdo con Maimon et al., la intensidad del ronquido incrementa de forma progresiva a través de las categorías de la apnea del sueño y niveles de sonido con rangos de  $46 \pm 3.6$  dB en apnea leve hasta  $60 \pm 6.4$  dB en apnea grave, y es una variable independiente relacionada a la somnolencia en la apnea obstructiva del sueño. Los compañeros de habitación generalmente refieren historias de cómo necesitan sacudir al paciente para hacerlo respirar durante periodos prolongados de apnea.

Los despertares nocturnos pueden o no ser debido a una apnea, por lo que es de suma importancia delinear el problema. El segundo trastorno del dormir más frecuente, después de la apnea obstructiva del sueño, es el insomnio, el cual también puede presentar síntomas de somnolencia diurna excesiva. La Escala de Somnolencia de Epworth es una medida subjetiva de somnolencia reportada por el paciente, la cual ha sido validada en poblaciones clínicas. Este cuestionario indaga acerca de la probabilidad de quedarse dormido en situaciones comunes. Un resultado  $\geq 10$  es indicativo de somnolencia diurna excesiva.

Al interrogatorio por sistemas, podemos encontrar congestión nasal, la cual resulta en un esfuerzo respiratorio incrementado, presentándose en algunos pacientes solamente durante la noche. La respiración oral provoca que la lengua caiga en dirección posterior, generando un estrechamiento de la hipofaringe y una posible obstrucción. El ronquido es más común en la posición supino con la boca abierta.

Una historia de bocio, masas cervicales, traqueostomía previa o radioterapia puede resultar en anormalidades traqueales que se manifiestan durante el sueño. La traqueomalacia es un hallazgo raro en la apnea obstructiva del sueño.

En el apartado respiratorio se debe interrogar la presencia de tos, ahogamiento o sibilancias, ya que se pueden observar en la apnea obstructiva del sueño, así como en pacientes con reflujo gastroesofágico, asma y EPOC. La apnea obstructiva del sueño es un factor de riesgo independiente para exacerbaciones del asma.

El reflujo gastroesofágico es común en pacientes con AOS, siendo reportado en el 62% al 74% de pacientes. El incremento en la presión negativa intratorácica resulta en reflujo y en un incremento en las molestias al despertar.

En cuanto a los síntomas genitourinarios, la frecuencia urinaria es un aspecto significativo. Un incremento en la presión intraabdominal, confusión asociada con los despertares, y el incremento en los niveles del péptido natriurético auricular, han sido asociados con nicturia en pacientes con apnea obstructiva del sueño. El tratamiento de la AOS ha demostrado disminuir de forma significativa la nicturia.

El 50% de los pacientes con antecedente de EVC tienen apnea del sueño, y 60% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen problemas del sueño. Tanto los fármacos de prescripción como los de venta libre, pueden tener un impacto significativo en el sueño alterando el ciclo de sueño – vigilia, producir dolor, tos o síntomas de piernas inquietas o trastornos del comportamiento del sueño REM, provocando así disrupciones del sueño. La cafeína funciona como un estimulante

del sistema nervioso central que disminuye temporalmente la somnolencia y mejora el estado de alerta. Se encuentra de forma natural en el café, té y chocolate, y está presente en bebidas no alcohólicas y en la mayoría de las bebidas energéticas. La nicotina de los cigarrillos actúa como un estimulante, obteniendo en promedio 1 mg por cada cigarrillo. Esta es distribuida rápidamente a través del torrente sanguíneo y cruza la barrera hematoencefálica llegando al cerebro entre 1 a 20 segundos después de la inhalación. La vida media de la nicotina en el cuerpo es de hasta 2 horas. La nicotina reduce el tiempo de sueño total y el tiempo de sueño REM en sujetos sanos. Existe un incremento en la latencia del sueño y aumento de los despertares con sueño fragmentado en fumadores activos respecto a los no fumadores.

En la exploración física, es importante determinar si existe una desviación septal, rinitis alérgica/no alérgica, u otra causa de obstrucción nasal que pudiera generar dificultad para respirar durante la noche. Si existe una obstrucción nasal que provoque respiración oral durante la noche, la mandíbula se abrirá causando un desplazamiento posterior de la lengua con una vía aérea faríngea estrecha y una resistencia de la vía aérea incrementada. La adherencia al tratamiento con CPAP y/o dispositivos bucales puede mejorar si se resuelve la obstrucción nasal.

La clasificación de Mallampati, desarrollada por un anesestesiólogo para valorar la intubación en una vía aérea difícil, en la que se le pide al paciente abrir la boca y protruir la lengua, valora la cavidad oral. Una clasificación de Mallampati modificada o la clasificación Friedman Tongue Position se realiza con el paciente abriendo la boca, pero sin protruir la lengua. Se clasifica en cuatro grados basado en el grado de visualización de la pared faríngea posterior, úvula, paladar blando y paladar duro. Las amígdalas se valoran y se utiliza la clasificación de Brodsky, la cual va de 0 a 4, siendo 0 unas amígdalas resecaadas quirúrgicamente, y 4 unas amígdalas que se contactan en la línea media. Es importante mencionar que, si el paciente arquea por reflejo nauseoso durante la examinación, se puede clasificar de forma incorrecta, ya que durante la contracción faríngea las amígdalas pueden llegar a tocarse de forma fisiológica. La resección de unas amígdalas grado 3 o 4 puede resultar en algunos pacientes en la eliminación de la obstrucción de la vía aérea que condiciona AOS.

La oclusión dental debe evaluarse y clasificar en clase I, II o III. La oclusión clase I es una oclusión normal, con la cúspide mesial del primer molar maxilar posicionada sobre la muesca intercuspidea del primer molar mandibular. La oclusión clase II ocurre cuando los pacientes tienen retrognatia, y la cúspide mesial del primer molar maxilar está posicionado mesial a la muesca intercuspidea del primer molar mandibular. Esta clase tiene un desplazamiento posterior de la

lengua, y padece una vía aérea superior estrecha en su diámetro anteroposterior. La oclusión clase III ocurre en la protrusión mandibular, y la cúspide bucal mesial del primer molar maxilar está posicionado distal a la muesca intercuspidea del primer molar mandibular. Los avances maxilo-mandibulares para las clases II y III pueden ser extremadamente exitosas en pacientes con AOS, así como la posibilidad de también mejorar la cuestión estética.

La maniobra de Müller, realizada durante la nasofibrolaringoscopia flexible, busca identificar los sitios de colapso en la vía aérea superior durante el sueño, en la cual se pide al paciente inhalar mientras la boca y fosas nasales están tapadas, generando un colapso de ciertos segmentos de la vía aérea, con el fin de predecir el éxito del tratamiento quirúrgico al guiar al cirujano al tratamiento de uno o más sitios de obstrucción faríngea.

La endoscopia durante el sueño mediante sedación inducida por fármacos (DISE), puede ayudar a identificar el sitio de obstrucción específico durante las apneas de forma más precisa que con la maniobra de Müller y endoscopia durante el despierto. Esta técnica utiliza la inducción farmacológica del sueño y la colocación de un endoscopio flexible trans nasal para la visualización de la vía aérea superior. Este estudio es realizado en el quirófano o en una sala de procedimientos con el cirujano y un médico anestesiólogo. Durante el sueño inducido por fármacos, la nasofibrolaringoscopia incluye una valoración completa de la vía aérea superior incluyendo el paladar blando, orofaringe, hipofaringe y áreas retrolinguales. Se han realizado intentos de correlacionar la DISE con los resultados quirúrgicos, aunque no está claro aún si esta técnica es superior al elegir a candidatos para procedimientos quirúrgicos específicos.

La circunferencia del cuello es un mejor predictor de AOS que el IMC. Esta se mide al nivel del borde superior de la membrana cricotiroidea con el paciente en posición recta. Un hombre con una circunferencia igual o mayor a 17 pulgadas (43 cm) o una mujer con una circunferencia igual o mayor a 14 pulgadas y media (36.8 cm), y un IMC mayor a 30, tienen una incidencia de AOS del 70%. La obesidad central impide la ventilación de las regiones pulmonares inferiores, resultando en tasas menores de ventilación – perfusión.

La obesidad abdominal, valorada por la medición de la cadera o la relación cintura – cadera, está relacionada a un incremento de la mortalidad por cualquier causa, independientemente del IMC. La cintura se mide en la circunferencia más pequeña de la cintura natural, justo por arriba del ombligo, y la circunferencia de la cadera se mide en la parte más ancha de la cadera o los glúteos. La relación cintura – cadera es un factor de riesgo específicamente para AOS grave. Se ha encontrado

que la relación cintura – cadera es un mejor valor predictivo para anomalías ventilatorias que el IMC. Una relación de mayor a 0.9 en hombres y en mujeres mayor a 0.85 es anormal.

## **Evaluación radiológica**

Los pacientes con AOS tienen una hipofaringe más estrecha que los individuos normales debido a la infiltración de grasa, el aumento de volumen de los tejidos blandos, o un tono muscular faríngeo reducido. Las técnicas estáticas son la cefalometría por rayos X, la tomografía computada y la imagen de resonancia magnética. Las técnicas dinámicas incluyen la fluoroscopia, la somnofluoroscopia, la cine-TC, la TC ultrarrápida, la imagen de resonancia magnética y la IRM fluoroscópica. Estos estudios son usados principalmente para la planeación quirúrgica, la adaptación de dispositivos orales, y la evaluación de fallas al tratamiento.

La cefalometría lateral de rayos X es una de las herramientas diagnósticas estándar para la evaluación de anomalías óseas craneofaciales. Sus ventajas son el bajo costo, la disponibilidad, y la excelente demostración de los detalles óseos. Sus debilidades son la valoración estática en dos dimensiones, así como la menor sensibilidad para las interfaces de tejidos blandos. La reducción en la longitud de la mandíbula y el desplazamiento inferior del hueso hioides parecen ser las anomalías esqueléticas más importantes que predisponen a la apnea obstructiva del sueño.

La valoración fluoroscópica de la vía aérea provee una evaluación dinámica de la vía aérea superior durante el despierto y durante el sueño. La somno-fluoroscopia demuestra los eventos dinámicos durante las apneas. Asimismo, demuestra los efectos del ajuste de dispositivos orales en el tamaño de la vía aérea. Las limitaciones son la valoración en solo dos dimensiones y la exposición a altos niveles de radiación.

La tomografía computada permite valoraciones precisas de áreas transversas con sospecha de obstrucción. Existen protocolos de escaneo bajo sedación para replicar el descanso, sueño, sueño durante apneas y el estado del despierto. La preocupación de usar estos protocolos es la dosis de radiación ionizante, así como la falta de contraste en tejidos blandos, particularmente el tejido adiposo.

La imagen de resonancia magnética provee una excelente resolución de los tejidos blandos, y carece de la exposición a radiación ionizante. Múltiples estudios han demostrado la presencia de depósitos de grasa parafaríngea en pacientes

obesos con AOS, y de depósitos de grasa anterolateral en pacientes no obesos. El volumen de las estructuras de tejidos blandos en la vía aérea superior, incluyendo la lengua, está incrementado en pacientes con AOS, y condiciona un factor de riesgo importante para la misma.

## **Diagnóstico**

Existen múltiples herramientas para valorar el riesgo de apnea obstructiva del sueño. El cuestionario de Berlín, desarrollado para el uso en el primer nivel de atención, incluye 10 preguntas organizadas en tres categorías: ronquido y apnea (cinco preguntas), somnolencia diurna (cuatro preguntas), e hipertensión/obesidad (una pregunta)(8); el cuestionario STOP-BANG, herramienta de tamizaje validada, usado principalmente en pacientes prequirúrgicos y pacientes obesos, con una sensibilidad >85% y una especificidad entre el 25% y 85%, siendo mayor en pacientes hombres obesos, fácilmente aplicable en el primer nivel de atención(9); la Escala de Somnolencia de Epworth, publicada en 1991 por el Dr. Murray Johns en 1991, usada tanto en el área clínica como en el área de investigación para valorar somnolencia. Es un cuestionario breve y fácil de completar en el que se interroga a los pacientes la probabilidad de quedarse dormido en situaciones cotidianas; su punto de corte es  $\geq 10$  puntos, y se usa frecuentemente en pacientes con sospecha de AOS, a pesar de presentar una sensibilidad baja (66%) para identificar pacientes con un IAH  $\geq 5$ (10). El cuestionario SACS (Sleep Apnea Clinical Score) se basa en el ronquido, episodios de apnea presenciados, circunferencia cervical e hipertensión sistémica, y puede ser usado para calcular las probabilidades de presentar AOS.

A pesar de que la historia clínica y la exploración física de un paciente con síntomas de AOS pueden ser altamente sugestivos, la confirmación a través de un estudio del sueño es necesaria. El diagnóstico se basa en la medición de la respiración durante el sueño. La evolución de las técnicas de medición y de las definiciones de anormalidad, el cúmulo de evidencia recolectada de estudios de años previos, los cuales han incluido pruebas diagnósticas con diferentes tipos de sensores y diversas definiciones de eventos respiratorios, dificulta la evaluación y diagnóstico del paciente. La tercera edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del sueño (ICSD-3) define la apnea respiratoria como un índice de alteraciones respiratorias (RDI)  $\geq 5$  eventos por hora, asociado a síntomas típicos, o un RDI  $\geq 15$  eventos por hora incluso en la ausencia de síntomas. Aunado a las apneas e hipopneas que se incluyen en el índice de Apnea Hipopnea (AHI), el RDI incluye despertares relacionados al esfuerzo respiratorio (RERAs). La Academia Americana de Medicina del sueño, en su manual para la valoración del sueño y sus eventos asociados, define la apnea como un evento  $\geq 10$  segundos de

duración caracterizado por una reducción en el flujo de aire basal medido por el termistor oronasal  $\geq 90\%$ , considerándola obstructiva si hay un esfuerzo respiratorio continuo o en incremento durante el evento, central si hay un esfuerzo respiratorio ausente, y mixta si inicialmente hay un esfuerzo respiratorio ausente y se reanuda durante el evento. No es necesario un mínimo de desaturación o un micro despertar para la valoración de una apnea. Asimismo, define una apnea como un evento que dura  $\geq 10$  segundos, caracterizado por una reducción de  $\geq 30\%$  en la presión nasal pico en el flujo inspiratorio asociado a una reducción  $\geq 3\%$  en la SpO<sub>2</sub> arterial basal previo al evento o un micro despertar, o una reducción  $\geq 4\%$  en la SpO<sub>2</sub> arterial respecto al basal previo al evento. Un despertar relacionado a un evento respiratorio (RERA) se define como una secuencia de respiraciones que duran  $\geq 10$  segundos que no cumple los criterios para apnea o hipopnea, y que es caracterizado por un aumento en el esfuerzo respiratorio o un aplanamiento de la señal del flujo de presión nasal que conlleva a un micro despertar. La gravedad de esta patología generalmente es cuantificada usando el IAH, la cual, a pesar de sus limitaciones, sigue siendo considerada la métrica más estudiada para clasificar la gravedad de la AOS (11) y, basado en un consenso de expertos, un IAH  $< 5$  eventos por hora es considerado normal, mientras que un IAH de 5 a 14.9 es considerado leve, 15 a 29.9 moderado y  $\geq 30$ , grave.

Existen diferentes tipos de estudios del sueño, los cuales la AASM los ha clasificado en cuatro tipos basándose en la necesidad de técnicos del sueño y el tipo y número de parámetros detectados:

- Tipo 1: polisomnografía completa en el laboratorio, el cual se considera el estudio de referencia para el diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño.

Los otros tres tipos de estudios del sueño se clasifican en función del número de canales registrados:

- Tipo 2: polisomnografía completa realizada en un entorno no supervisado por un técnico, fuera del laboratorio. Este tipo de estudio tiene utilidad clínica cuando se desea un registro completo de la polisomnografía, pero el paciente no puede acudir al laboratorio.
- Tipo 3: los dispositivos usados en este tipo de estudio registran el flujo de airea, ya sea midiendo la presión nasal y/o a través de un termistor oronasal, el esfuerzo respiratorio, la oximetría y, en ocasiones, los ronquidos y la postura del cuerpo. Estos se utilizan cada vez más para el diagnóstico y tratamiento de la apnea obstructiva del sueño.
- Tipo 4: estos dispositivos registran solamente la oximetría, y en ocasiones otra señal adicional.

La polisomnografía realizada en un laboratorio de sueño monitoriza los parámetros respiratorios y del sueño, y típicamente mide 1) flujo de aire a través de la nariz usando una cánula nasal conectada a un transductor de presión o a través de la nariz y boca usando un sensor térmico, 2) esfuerzo respiratorio usando bandas de inductancia, 3) saturación de oxígeno en hemoglobina por oximetría de pulso, 4) ronquido, usando un micrófono ajustado en la tráquea o filtrando señales de baja frecuencia del sistema de transducción de presión de la cánula nasal, 5) etapa del sueño y despertares usando electroencefalograma, 6) hallazgos en el electrocardiograma, 7) posición corporal y 8) movimiento de las piernas. Este estudio es laborioso e inconveniente para el paciente, así como costoso.

Las directrices recientes de la AASM recomiendan el uso de monitores portátiles para la evaluación de los pacientes con una probabilidad moderada o alta de AOS. Una prueba positiva confirma el diagnóstico, mientras que una prueba negativa no descarta el diagnóstico, pudiendo omitir las formas más leves de esta enfermedad, siendo necesario realizar un estudio tipo 1. Asimismo, estas directrices no recomiendan el uso de monitores portátiles para el diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño en pacientes con comorbilidades médicas importantes, para el diagnóstico de hipoventilación durante el sueño, apnea central del sueño u otros trastornos del movimiento durante el sueño.

Debido a la alta prevalencia de la apnea obstructiva del sueño y el alto costo asociado a la evaluación mediante polisomnografía de todos los pacientes con sospecha de ésta, la cual es considerada aún como el estándar de referencia, así como el acceso limitado a esta prueba en diversas regiones con escasos recursos económicos, el tiempo de espera para la realización de estos estudios puede ser de meses hasta años, retrasando el diagnóstico y por tanto, el tratamiento. La prueba en casa para apnea del sueño (HSAT), a pesar de tener sus limitaciones, es un método alternativo válido para el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño en adultos. Los sensores son colocados por el mismo paciente posterior al recibir instrucciones por un técnico o profesional de la salud. Las ventajas de este tipo de estudio son los costos y tiempos de espera significativamente menores debido a la mayor disponibilidad de estos dispositivos, la habilidad de poder valorar a estos pacientes en sus hogares dentro de su ambiente de sueño natural, la facilidad de uso y menor interferencia. Los tiempos de espera para la realización de un estudio tipo III generalmente es de semanas. Asimismo, los pacientes son más receptivos a un estudio tipo III que a un tipo II. Las guías de la AASM de 2017 indican que los estudios del sueño en casa pueden usarse para el diagnóstico de un paciente con sospecha de AOS moderada o grave si no se sospechan trastornos no obstructivos de la vía aérea o trastornos del sueño no respiratorios. Se ha demostrado que la precisión de un estudio tipo III para diagnosticar AOS es  $\geq 90\%$ ,

y para pacientes con AOS moderado a grave es cercana al 80%(12) por lo que, en pacientes con alta sospecha clínica de apnea obstructiva del sueño es un abordaje preciso y costo efectivo.

## **Tratamiento**

El tratamiento de la Apnea Obstructiva del Sueño incluye medidas conductuales, cirugía y uso de dispositivos médicos. De éstos, el uso de Presión positiva de la vía aérea (PAP) sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con AOS sintomático de cualquier gravedad desde su implementación en 1981 por el Dr. Collin Sullivan. Estos dispositivos envían un flujo de presión positiva constante a la vía aérea a través de una mascarilla nasal u oronasal, según sea el caso, la cual actúa ferulizando la vía aérea, evitando así su colapso durante el sueño a la inspiración. Se ha demostrado que este dispositivo normaliza el IAH en más del 90% de pacientes durante su uso. El beneficio se obtiene en función de la adherencia al uso del dispositivo, presentando una asociación entre las horas de uso y la mejoría de la sintomatología y la reducción de las cifras de tensión arterial. Un apego adecuado se define como un uso de al menos 4 horas por noche por al menos 5 días a la semana. Posteriormente se implementaron diferentes modalidades como el BPAP, la cual envía una presión inspiratoria alta con una presión inspiratoria baja, la cual ha demostrado ser un tratamiento efectivo, con la ventaja hipotética de incrementar la tolerancia al uso del dispositivo.

El apego al uso del CPAP es una limitante bien conocida desde el inicio de su uso como tratamiento. La adherencia varía entre un 30% y 60% debido a problemas de comodidad, conveniencia, costos, factores psicológicos, gravedad de la enfermedad, tabaquismo activo, así como a efectos adversos. Los predictores significativos de una adherencia temprana, referida como el uso durante las primeras dos semanas, son un IAH residual mayor debido a una eficacia pobre de la administración del dispositivo y una pobre auto eficacia, la cual incluye voluntad, motivación y confianza para involucrarse en un comportamiento saludable. La no adherencia a largo plazo ha sido asociada con la edad, el uso de CPAP menos de cuatro horas por noche durante el tratamiento temprano, una AOS moderada a grave, la falta de una perspectiva apasionada sobre el beneficio de la terapia con CPAP, una pobre auto eficacia, y un mal apoyo por el compañero de cama. Para mejorar la adherencia, la AASM recomienda el seguimiento de los pacientes en las primeras dos semanas, y posteriormente mensual y anualmente, dependiendo en el nivel de adherencia y la resolución de los síntomas. De igual manera, recomienda que todos los pacientes tratados con CPAP reciban terapia conductual previo y durante las primeras semanas de tratamiento(13,14). Se ha observado

que un uso sub terapéutico o una abstención del uso de CPAP conduce a una recurrencia de los eventos respiratorios anormales en tan solo una noche, así como un incremento en los niveles de tensión arterial, frecuencia cardiaca y somnolencia diurna subjetiva dentro de las dos semanas de haber suspendido el tratamiento(13).

por lo que las tecnologías enfocadas al mejoramiento de la comodidad del uso del equipo están en constante evolución. Ejemplo de ello es el uso de sensores integrados, los cuales evalúan la presencia de eventos obstructivos durante el sueño. Asimismo, la incorporación de algoritmos que aumentan la presión de forma dinámica durante el sueño, así como la disminución de esta durante periodos sin eventos (APAP), están siendo utilizado cada vez más frecuente como alternativa de titulación de presiones en laboratorios de sueño, sea para tratamiento inicial como para ajustes de este. De igual manera, el diseño de mascarillas nasales, orales, almohadillas nasales y mascarillas de rostro completo, continua en constante desarrollo, así como el uso de humidificadores y calentadores. Estas mejoras en los dispositivos CPAP han tenido un impacto mínimo en el apego, por lo que se ha hecho mayor enfoque en las intervenciones educativas y conductuales para mejorar éste, ya que, basado en información observacional, se puede predecir el apego al uso del CPAP con base en el conocimiento de la apnea obstructiva del sueño y sus efectos adversos a largo plazo, así como lo beneficios potenciales de su uso, y demostrando que las decisiones sobre el uso del dispositivo son tomadas desde un inicio muy temprano, por lo que estas intervenciones deben ser realizadas a la brevedad para potenciar sus efectos. La limitante principal del desarrollo de éstas es encontrar una intervención que sea costo eficiente, por lo que se ha puesto interés en el seguimiento en tiempo real a través del monitoreo virtual, pudiendo realizar intervenciones individualizadas efectivas. Las intervenciones se han clasificado en educativas, las cuales se enfocan en brindar información sobre qué es el apnea obstructiva del sueño y cómo usar el dispositivo, así como sus potenciales beneficios, educativas + solución de problemas, en la cual se mantiene una comunicación estrecha con el paciente con el fin de identificar problemas relacionados con el uso del CPAP y poder resolverlos, y en intervenciones conductuales, en las cuales se utiliza la terapia cognitivo conductual y la mejoría motivacional (15).

En la revisión sistemática realizada por Rotenberg y cols., se analizaron 82 publicaciones, en las cuales se incluyeron estudios publicados desde 1996 hasta 2014, observando que el uso del CPAP como tratamiento continúa con problemas relacionados con el apego, sin una mejoría significativa del mismo, concluyendo

que no es válido seguir considerando esta modalidad de tratamiento con estándar de referencia (16). Los efectos adversos más comúnmente reportados son la congestión nasal (65%), resequedad de cavidad oral y orofaringe, e incomodidad por el uso de este.

Debido a que la característica más importante de la apnea obstructiva del sueño es el colapso repetido de la vía aérea superior, la inflamación local en la naso, oro e hipofaringe y laringe empeora el estrechamiento de la vía aérea superior, y con ello incrementa el riesgo de la obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, así como la producción de estrés oxidativo causado por la hipoxia intermitente, la cual genera inflamación local y sistémica, y existen diferentes métodos no invasivos para medirlos: gases exhalados, condensado de gases exhalados y esputo inducido. De éstos, el óxido nítrico nasal exhalado es considerado como un marcador de inflamación de la vía aérea (17). El fenómeno de hipoxia/reoxigenación que resulta de los episodios repetitivos de las pausas respiratorias ha sido propuesto como una forma de estrés oxidativo que lleve al aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales pueden generar daños en el endotelio. Así, la regulación al alza de mediadores inflamatorios inducidos por las apneas obstructivas recurrentes puede conducir al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Existen factores que generan confusión como la obesidad, las comorbilidades crónico-degenerativas y la medicación, los cuales pueden entorpecer la valoración adecuada de la presencia de estrés oxidativo e inflamación en la apnea obstructiva del sueño.

## **Óxido Nítrico**

El óxido nítrico, gas libre de radicales, es producido por varias células en el cuerpo humano y, a través del tiempo, se han descrito numerosas funciones: regulación del flujo sanguíneo a través de la vasodilatación, broncodilatación, neurotransmisión y como mecanismo de defensa del huésped vía funcionando como bacteriostático y estimulando la función mucociliar. Debido a su importancia funcional fue llamada "molécula del año", otorgando el Premio Nóbel en Fisiología y Medicina en 1998 a Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad.

Las células endoteliales producen pequeñas cantidades de ON en respuesta a agonistas o a estrés, el cual perfunde los vasos sanguíneos, generando vasodilatación. Asimismo, en el sistema nervioso central, al liberarse en pequeñas cantidades, genera señales parasimpáticas en el sistema gastrointestinal y en la vía aérea. Se sintetiza a través de tres enzimas específicas, las ON-sintasas, usando como sustrato L-arginina, produciendo así ON y L-citrulina. La ON-sintasa neuronal y la ON-sintasa endotelial son enzimas constitutivas, dependientes de

calcio; la tercera isoforma, la ON-sintasa inductible (iNOS), es independiente de calcio, y es expresada en los leucocitos, células epiteliales, entre otras, en respuesta a citocinas proinflamatorias y lipopolisacáridos bacterianos. Esta isoforma puede generar grandes cantidades de ON por períodos prolongados de tiempo. El ON en altas concentraciones, así como sus productos de reacción, son citotóxicos para virus, bacterias, células tumorales y posiblemente incluso para células del huésped. Durante la inflamación la iNOS es regulada al alza, siendo debatible si esta alza es de beneficio o dañina para el huésped.

Lundberg et al. (1994) observó en sujetos con traqueostomía permanente, diferentes niveles de ON a través del traqueostoma, cavidad oral y cavidad nasal, siendo los más altos en esta última, demostrando que en pacientes sanos la mayor cantidad de ON tiene su origen en la vía aérea superior, demostrando posteriormente, a través de estudios de inmunohistoquímica y de ARNm, la expresión continua de iNOS en el epitelio de los senos paranasales; la susceptibilidad a infecciones bacterianas y virales en animales genéticamente modificados que carecen de esta enzima, y de la observación de niveles bajos de ON en pacientes que padecen sinusitis por diversas etiologías; y la observación de la sensibilidad a ON de múltiples bacterias en situaciones experimentales. De igual manera, el ON pudiera ser un estimulante de la motilidad ciliar, según lo observado por Runer et al., en 1998, y por Runer y Lundberg en 1998 y 1999, al observar un aumento de la motilidad ciliar al aplicar ON donante en sujetos humanos. De esta manera, se han desarrollado diferentes formas de medir el ON de forma no invasiva a través de la cavidad nasal y oral, observando alteraciones de sus niveles en diferentes patologías de la vía aérea, incluyendo la rinitis alérgica, la discinesia ciliar primaria, fibrosis quística y sinusitis.

En el pulmón, las células capaces de generar ON son los macrófagos, neutrófilos, células musculares lisas vasculares, células endoteliales y células pulmonares epiteliales y, en la cavidad nasal, se ha encontrado inmunorreactividad a ON en la mucosa olfatoria, neuronas olfatorias receptoras, fibras nerviosas, glándulas, células epiteliales de superficie, capa muscular de vasos de la cavidad nasal, porción basal de glándulas submucosas, periostio y osteocitos de cornetes inferiores.

A pesar del rol importante que juegan los senos paranasales en el NO respiratorio, aún se desconoce su flujo entre los senos paranasales y la vía aérea principal debido a la complejidad de la vía aérea y de los senos paranasales, los cuales muestran una gran variación individual. Spector, Shusterman et al. realizaron las primeras simulaciones del transporte de ON desde todos los senos paranasales basados en tomografías computarizadas de diferentes sujetos, determinando que

el transporte difuso es la emisión dominante del ON, y estableciendo que los senos etmoidales, tanto anteriores como posteriores, contribuyen en mayor medida a las emisiones de ON que el seno maxilar, el cual históricamente se consideraba el mayor productor de éste debido a sus mayores dimensiones (18–20).

A diez años de haber sido reconocido el rol del ON en varios mecanismos fisiológicos, se estandarizó la medición de este, inicialmente con la Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), el cual se ha establecido como un índice útil de inflamación eosinofílica de la vía aérea inferior. No obstante, el uso del óxido nítrico nasal (nNO) como marcador aún es tentativo, y actualmente sus usos se limitan como cribaje de discinesia ciliar primaria.

La fracción de óxido nítrico nasal exhalado (FeNO) ha sido evaluada en diferentes estudios en pacientes con apnea obstructiva del sueño, obteniendo resultados controversiales, por lo que su medición se considera impráctica en el contexto clínico. Teniendo en cuenta que los niveles de óxido nítrico nasal (nNO) son mucho más altos que los del FeNO, Zhang et al., sugirieron la hipótesis de que la variación de niveles de nNO en población adulta con apnea obstructiva del sueño en comparación con la población adulta sana sería mucho mayor, teniendo en cuenta que en tres estudios previos en población adulta la variación de nNO fue entre 28.4 y 610.03 ppb, contando todos estos estudios con menos de 50 pacientes en sus muestras. En este estudio se midieron FeNO y nNO antes y después de dormir en pacientes adultos con diagnóstico de AOS y en pacientes adultos sanos, observando niveles significativamente más altos en ambos parámetros en pacientes con apnea obstructiva del sueño, así como un aumento en ambos parámetros en pacientes con apnea del sueño después del dormir, comparado con los niveles antes de dormir. Los niveles de nNO se incrementaron después de dormir solamente en el grupo control. Al separar en grupos, definidos por el antecedente de tabaquismo, en el grupo de pacientes no fumadores hubo una correlación significativa entre nNO antes de dormir, nNO después de dormir e IAH, y de igual manera una correlación de la SpO<sub>2</sub> mínima y el tiempo total de sueño con SpO<sub>2</sub> <90% con los niveles de nNO después de dormir (17). En un estudio realizado por AP Chua et al., se midieron niveles de FeNO previo al inicio del uso de CPAP y entre 1 y 3 meses posterior al uso de este, refiriendo a todos los pacientes con buen apego, observando una disminución en la media de los niveles de FeNO, sugiriendo que la medición de niveles de FeNO con un monitor portátil podría ser de utilidad para monitorizar la inflamación de la vía aérea superior en pacientes con AOS (21) Asimismo, Petrosyan et al. (2008) realizó medición de nNO, eNO, eCO, así como de 8-isoprostano, leucotrieno B<sub>4</sub>, nitratos, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y pH en el condensado de exhalación en 35 pacientes con diagnóstico de

apnea obstructiva del sueño antes y después de terapia con CPAP por 1 mes, encontrando niveles de óxido nítrico nasal mayores en pacientes con AOS que en pacientes control obesos ( $p < 0.01$ ) y, un mes posterior al uso de CPAP, observaron niveles reducidos de nNO ( $p < 0.05$ ), sugiriendo que posterior al mes de tratamiento con CPAP se pudiera neutralizar la inflamación de la vía aérea y el estrés oxidativo(22).

## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un problema de salud pública con complicaciones graves, cuyo tratamiento de mayor eficacia (el CPAP) presenta dificultades para su adecuado uso entre la población. Se ha encontrado que el SAOS ocasiona cambios en la vía aérea superior con tendencia a inflamación e inducción de la óxido-nitrosa. Estos cambios han sido detectables por medio de la medición de óxido nítrico nasal (nON), el cual presenta además cambios junto con la gravedad de la enfermedad. El CPAP genera cambios hacia la mejoría de la inflamación, los cuales también se ha mostrado que pueden detectarse por medio de NO nasal, pero no se conoce la relación entre el NO nasal y el apego que los pacientes puedan presentar al tratamiento, aunque en muestras pequeñas se ha observado que los sujetos con mejor apego presentan valores menores de nON.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Hay cambio en el óxido nítrico nasal con oclusión velopalatina medido antes y después del uso de CPAP?

## JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

El apego a CPAP es el principal escollo en el tratamiento del SAOS, siendo a largo plazo del 50% y no contándose actualmente con tratamientos alternativos que tengan eficiencia similar a éste para resolver la enfermedad. El apego puede estar relacionado con el proceso inflamatorio nasal, dado que a mayor resistencia nasal el uso del equipo genera mayor presencia de síntomas nasales. El apego a corto plazo (incluso en la primera semana de uso) se considera un indicador importante del apego a largo plazo. Se han descrito intervenciones (como la terapia cognitivo conductual y el adecuamiento a PAP) que pudieran mejorar el apego, pero éstas involucran gasto extra de tiempo y recursos. El poder conocer previo al inicio del tratamiento la probabilidad que tiene el paciente de un adecuado apego nos serviría para poder programar estas intervenciones y así asegurarnos de un buen tratamiento.

El uso de CPAP es un tratamiento que ha demostrado ser efectivo para el tratamiento del SAOS y debido a esto debemos de tener parámetros en los cuales justifiquemos su uso, pero no se han logrado medir datos fidedignos que demuestren la disminución en la inflamación a nivel de vía aérea superior, y debido a la importancia de saber cuál es la mejoría con el uso de CPAP y además poder justificar si el adecuado apego a este se puede medir. Se han descrito intervenciones (como la terapia cognitivo conductual y el adecuamiento a PAP) que pudieran mejorar el apego, pero éstas involucran gasto extra de tiempo y recursos. El poder conocer previo al inicio del tratamiento la probabilidad que tiene el paciente de un adecuado apego nos serviría para poder programar estas intervenciones y así asegurarnos de un buen tratamiento.

## HIPÓTESIS

Se encontrará un cambio en el óxido nítrico nasal de 106.5 partes por billón a 67.5 partes por billón posterior a una semana de uso de CPAP.

## OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

### **Objetivo general**

Establecer si existe relación entre el óxido nítrico nasal y el uso de CPAP durante una semana

### **Objetivos específicos**

1. Conocer los cambios en el óxido nítrico nasal en los sujetos con diagnóstico de SAOS manejados con CPAP
2. Corroborar la relación entre los niveles de óxido nítrico nasal y la gravedad de SAOS. Establecer la relación entre el óxido nítrico nasal y el apego a CPAP a corto plazo
3. Demostrar la asociación entre los síntomas nasales y el óxido nítrico y su cambio con el uso de CPAP

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo, observacional, longitudinal y prospectivo.

**A. Lugar del estudio:** Unidad de Medicina del Sueño y Departamento de Fisiología Pulmonar, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

**B. Descripción de la población de estudio:** la población con diagnóstico de SAOS atendida en el INERICV es en general de edad media (40 - 60 años), género masculino, nivel socioeconómico bajo a medio, con residencia en la Ciudad de México o su zona conurbana.

**1. Criterios de inclusión:**

- i. Diagnóstico de SAOS moderado o grave por polisomnografía o poligrafía respiratoria.
- ii. Residencia en la Ciudad de México o Estado de México.
- iii. Género indistinto.
- iv. Edad de 30 a 65 años.
- v. Que acepte participar firmando consentimiento informado.

**2. Criterios de exclusión:**

- i. Diagnóstico de trastornos psiquiátricos u otros trastornos del dormir.
- ii. Diagnóstico de rinopatía obstructiva secundaria a rinosinusitis crónica (con o sin poliposis nasal).
- iii. Hipoxemia secundaria a patología pulmonar.
- iv. Tabaquismo

**C. Tamaño de muestra:** En base a los hallazgos de la investigación realizada por Hamada y cols. esperamos encontrar un óxido nítrico exhalado nasal de 106.5 (+- 35.1) previo al uso de CPAP y 67.5 (+-24) tras el uso de CPAP. Con estos datos un alfa de .05 y una beta del 20% obtenemos una muestra de 22 sujetos. Tomando en cuenta las pérdidas que pudieran tenerse se reclutaron a 25 personas para la investigación, realizándose un total de 50 mediciones.

**D. Variables de desenlace y descripción de las otras variables de estudio:**

*Variable principal de desenlace:* Nivel de óxido nítrico nasal en la primera visita (reclutamiento) y en la segunda visita (1 semana posterior con uso de CPAP), en partes por billón.

*Otras variables de estudio:*

- Fecha de nacimiento
- Género (masculino/femenino)

- Peso (kg)
- Talla (m)
- Otros diagnósticos (enfermedades crónicas)
- Fecha de estudio del dormir
- Tipo de estudio del dormir realizado (polisomnografía o estudio simplificado)
- Índice de eventos respiratorios o índice de apnea – hipopnea (eventos/hora) en estudio del dormir.
- Saturación promedio (SpO2) en estudio del dormir.
- Porcentaje del tiempo total de sueño por debajo de 90% en estudio del dormir.
- Fecha de entrega de CPAP automático para titulación.
- Fecha de devolución de CPAP.
- Datos de apego a CPAP (horas promedio y mediana de uso, % de días de uso, % de días con uso mayor a 4 horas, P95 fuga, presión indicada).
- Hallazgos a la endoscopia nasal rígida:
  - Septum nasal
  - Cornetes inferiores
  - Cornetes medios
  - Meato medio
  - Mucosa nasal
  - Techo nasal
  - Presencia o ausencia de secreciones
- Puntaje en cuestionarios NOSE y SNOT-22 previo y posterior al uso de CPAP.

#### **E. Procedimientos del estudio:**

Se invitó a pacientes con diagnóstico de SAOS que fueran a utilizar por primera vez el CPAP a tomar parte en el estudio en la fecha de entrega de CPAP en la Unidad de Medicina del Dormir de la forma ya estandarizada por la Unidad de Medicina del Sueño, entregándose un CPAP en modo automático para su uso por una semana, recibiendo los sujetos instrucciones detalladas sobre el uso y cuidado del equipo.

En caso de haber aceptado, se le entregó consentimiento informado para su firma. Se realizó una revisión nasal por medio de endoscopia rígida, registrándose los datos de esta en una hoja diseñada para el caso (Anexo 1), siendo realizada en una sola ocasión.

Para la realización de la endoscopia rígida se colocó un cotonoide de algodón embebido con lidocaína solución al 10% en ambas fosas nasales con uso de bayoneta, lámpara frontal y rinoscopio. Tres minutos después, se retiró el cotonoide y se introdujo un endoscopio rígido marca Storz de 30°, con diámetro de

0.5 cm, conectado a una fuente de luz portátil y un monitor para su visualización. Se utilizaron guantes desechables limpios durante toda la exploración física. El endoscopio se introdujo a lo largo del meato medio hasta nasofaringe, asegurándose la visualización del cornete inferior, cornete medio, meato medio, techo nasal y septum nasal en toda su extensión. Habiéndose realizado el estudio se retiró el endoscopio con delicadeza y se entregó al personal de enfermería para la desinfección del equipo.

En caso de encontrarse una alteración anatómica nasal se dio manejo y seguimiento de esta en la consulta externa de otorrinolaringología del INER.

Se le solicitó el llenado de cuestionarios sobre síntomas nasales (NOSE y SNOT-22) (Anexos 2 y 3).

Se tomó el mismo día del reclutamiento y entrega del equipo la primera medición de óxido nítrico nasal en el Laboratorio de Fisiología Respiratoria. Esta medición se realizó de acuerdo con las especificaciones de la norma de ATS 2009, con el equipo Sievers 280i (Fig. 1) por personal médico especializado y capacitado en el uso de este.



Figura 1. SIEVERS NOA 280i

Se dio seguimiento al sujeto el día de la devolución de equipo a la UMS (una semana después de la entrega) realizando la segunda medición de óxido nítrico nasal y llenado de los cuestionarios ya mencionados el mismo día.

Se entregó al sujeto receta para adquisición de equipo según las presiones encontradas.

Se recolectó la información de la tarjeta del equipo sobre el apego del paciente.

Se recolectaron del expediente clínico los datos generales del paciente (edad, género, peso, talla, ocupación), además de los resultados de su estudio del dormir (polisomnografía o poligrafía respiratoria).

Los datos clínicos se integraron en una hoja expresamente diseñada para ello (Anexo 4) y se transcribieron a una base de datos en el programa Microsoft Excel y posteriormente se importaron a Stata 14.1 para su análisis.

### **Medición del nNO**

Según la revista Neumología y Cirugía de Tórax, la cual es el Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, dentro de las recomendaciones y procedimientos para la medición del óxido nítrico nasal, es importante previo a realizar las mediciones se debe de calibrar el equipo(23), ya que factores como la humedad, el ambiente, las concentraciones de contaminación, el voltaje, la cámara de reacción, el tamaño del área donde se realizan las mediciones, pueden afectar dichos parámetros establecidos de los analizadores. Ésta se realiza en dos partes: la primera con un gas con una concentración de ON <1 partes por billón (ppb) (Gas Cero), y la segunda con un gas con concentración conocida de ON, el cual consiste en un filtro que contiene permanganato de potasio y carbón activado, el cual se encuentra conectado a la línea de muestreo de ON. Se activa el equipo para generar un flujo de aspiración de 200 mL/min. Al pasar el aire a través del filtro, éste produce oxidación a NO<sub>2</sub>, el cual es absorbido por el carbón activado dejando pasar a la línea de muestreo aire sin ON, teniendo como resultado un valor de cero. Se menciona que se deben realizar mínimo dos calibraciones para replicar resultados estables y después el equipo hace un ajuste de compensaciones de ppb y partes por millón (ppm). La calibración de gas a una concentración conocida se realiza con un gas con una concentración de ON entre 10-100 ppm, generalmente 45 ppm, por lo que el AON calcula la respuesta para el rango ppb basándose en la nueva calibración en ppm.

Se debe realizar este estudio con el paciente en condiciones clínicas estables, y se recomienda al paciente previo a realizar la prueba no haber presentado infección respiratoria en las dos semanas previas, no haberse realizado instrumentación nasal en las últimas dos semanas, evitar el consumo de tabaco, consumo de alimentos ricos en nitratos y bebidas con cafeína dos horas antes de la prueba, no haber ingerido alcohol 12 horas antes de la prueba, ni haber realizado ejercicio 30 minutos previo a la misma.

Se han descrito distintos instrumentos para la medición del ON en el campo de la función respiratoria usando detectores de quimioluminiscencia, sensores electroquímicos y sensores láser, los cuales varían significativamente en sensibilidad, tiempo de respuesta, portabilidad y costos.

En la vía aérea superior existen dos clases de técnicas de muestreo del ON:

- 1) Muestreo paralelo (con exhalación desde el tórax), el cual usa una máscara que cubre ambas fosas nasales durante la exhalación. Esta técnica introduce variabilidad en la concentración de ON exhalado desde la vía aérea inferior (FeNO), el cual tiene que ser deducido de la medición del nNO para obtener un valor de nNO corregido.
- 2) Muestreo en serie (manteniendo el aire), a través del uso de olivas nasales que toman aire de una fosa nasal causando un influjo de aire del ambiente a través de la fosa nasal opuesta (debido a la conexión de ambas a través de la nasofaringe). Este último es favorecido por la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea, que recomiendan tasas de muestreo entre 250 y 3000 ml/minuto.

Es importante que las mediciones deban ser estables y reproducibles si se desea realizar comparaciones entre diferentes sujetos o diferentes mediciones en el mismo sujeto en diferentes tiempos. Esta estabilidad es facilitada por una meseta rápida de ON, la cual ocurre más rápido en tasas de flujo rápidas que en las lentas, lo cual demuestra el impacto de las tasas de flujo altas en la medición del nON, las cuales producen un efecto dilucional independientemente de la técnica de muestreo: a mayor tasa de flujo respiratorio, habrá menor nNO medido(20).

El estándar de referencia para medir el ON es por medio de quimioluminiscencia, método que se basa en la medición de la intensidad de radiación fluorescente que se produce posterior a la oxidación química del óxido nítrico por el ozono, generando así dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), emitiéndose un fotón por cada reacción, siendo esta cantidad producida proporcional a la concentración de ON en el tejido o gas a analizar. La medición en línea del nON es rápida y no invasiva, a través de analizadores de óxido nítrico, la cual toma de 10 a 20 minutos, con resultados disponibles de forma inmediata. En el INER contamos con los analizadores NIOX MINO Y SIEVERS NOA 280i, siendo este último el estándar de referencia.

### **Equipo y materiales**

Para realizar la prueba se requiere un analizador de ON por quimioluminiscencia, un catéter de plástico con oliva nasal del tamaño adecuado a la anatomía del paciente, un resistor desechable para generar una resistencia superior a 5 CmH<sub>2</sub>O garantizando así un adecuado cierre velopalatino.

## **Técnica**

Con el paciente en posición de sentado, se coloca en la fosa nasal a evaluar la oliva del catéter lo suficientemente profundo para realizar un adecuado sellado, después se le pide al paciente que inspire profundo, que coloque el resistor en su boca realizando un adecuado sello de los labios y que exhale lentamente por la boca durante aproximadamente 20-40 segundos. Mientras el paciente exhala por la boca, el óxido nítrico es aspirado por el equipo a través del catéter colocado en la fosa nasal.

## **Criterios de aceptabilidad y repetibilidad**

- Exhalación de más de 10 segundos
- Representación gráfica en pantalla de una meseta de la señal de ON constante, durante 3 a 10 segundos
- Después de dos maniobras aceptables se evalúa la repetibilidad, la cual consiste en que la diferencia de las dos mediciones aceptables sea menor al 10%

La ATS (American Thoracic Society), en su publicación sobre la estandarización de protocolos de muestreo de 2020, realizó una declaración respecto a la medición del nNO en discinesia ciliar primaria, mencionando que los avances en el muestreo de nNO han mostrado que las recomendaciones previas requieren de modificaciones ya que, incluso una mínima alteración en los protocolos de medición, pueden afectar de forma significativa los valores finales de nNO.

De igual forma que en las recomendaciones de la revista Neumología y Cirugía de Tórax, la ATS sugiere realizar las mediciones de nNO en pacientes clínicamente estables al menos dos semanas previo al estudio, ya que una infección viral respiratoria puede generar valores de nNO extremadamente bajos, evitar la instrumentación nasal días previos al estudio y una recuperación de al menos 4 semanas posterior a cualquier cirugía sinonasal, ya que un epitelio ciliado dado o denudado secundario a una endoscopia nasal u otros procedimientos podrían afectar los resultados. El consumo del tabaco puede incrementar de forma artificial las concentraciones de nNO, por lo que de igual manera recomiendan evitarlo horas previas al estudio.

La ATS menciona que, aunque el consumo de alimentos ricos en nitratos puede alterar las concentraciones de nNO, no existe evidencia de que se requiera mantener en ayuno al paciente para realizarse el estudio.

Adicionalmente, refieren que el uso de medicamentos nasales tópicos, lavados nasales y sprays nasales pueden afectar los valores de nNO, por lo que estos deberían de evitarse al menos horas previo al estudio. Una epistaxis reciente puede resultar en niveles muy bajos de nNO ya que la hemoglobina se une al NO y actúa como una esponja para esta molécula en la cavidad nasal

#### CAUSAS DE NIVELES BAJOS DE nNO

- Infección viral respiratoria aguda
- Fibrosis quística
- Panbronquiolitis difusa
- Mala técnica (fuga alrededor de la resistencia o del catéter nasal)
- Obstrucción nasal severa
- Sangre fresca en la cavidad nasal
- Instrumentación o cirugía sinonasal reciente
- Malformaciones naso-orofaciales que impidan el cierre del paladar blando
- Línea de muestreo obstruida

#### CAUSAS DE NIVELES ALTOS DE nNO

- Concentraciones ambientales altas de NO
- Origen gastrointestinal
- Línea de muestreo obstruida

La ATS recomienda examinar físicamente al paciente mediante el uso de un otoscopio convencional ya que una obstrucción nasal severa, malformaciones nasales o sangre fresca en la cavidad nasal pueden generar concentraciones bajas de nNO de forma artificial, y los pacientes con obstrucción nasal, sinusitis aguda, epistaxis reciente o aguda, o infección respiratoria viral aguda, no deberían ser valorados. El personal de salud que realice el estudio debe pedir al paciente realizar un aseo nasal y respirar a través de cada fosa nasal para asegurarse que estén permeables y libres (24,25).

Las maniobras para realizar la prueba son:

- **Exhalación a través del resistor bucal o juguete de fiesta para soplar "espantasuegras"**: debe realizarse en un modo que permita al examinador observar la curva de nNO en tiempo real para poder el valor de la meseta actual de forma manual al final del estudio. Esta meseta debe de durar al menos tres segundos para considerarse aceptable, y puede tomar hasta 30 segundos de exhalación para poder obtener una meseta adecuada. No es necesario soplar de forma intensa. Debe de tomarse un descanso de

aproximadamente 30 segundos previo a realizar la segunda prueba. Puede tomar varias mediciones antes de obtener dos muestras exitosas en la primera fosa nasal. Ambos valores de meseta deben de tener una variabilidad <10% entre ellos. Las guías de la ATS/ERS recomiendan este método como el de elección para las mediciones de nNO, ya que una contrapresión de 5 cmH<sub>2</sub>O, generada a través de esta maniobra, ha sido demostrado que inequívocamente genera un adecuado cierre velopalatino, haciendo así la medición del aire nasal y de los senos paranasales uniforme y no diluido (Fig. 2).



Figura 2. Exhalación a través del resistor bucal

- **Medición con respiración sostenida:** también considerado un método apropiado para lograr el cierre velopalatino durante las mediciones de nNO. Estas maniobras son equivalentes a exhalaciones a través de una resistencia en la discriminación de pacientes con DCP. Para lograr un adecuado cierre velopalatino, los sujetos deben de realizar una inhalación a su capacidad pulmonar total y posteriormente sostener el aire, consiguiendo de esta un cierre del velo del paladar hasta que una meseta de entre 3 y 10 segundos es producida. Esta maniobra requiere una adecuada cooperación del sujeto, por lo que tiende a ser difícil de realizar en niños y en algunos pacientes adultos. Asimismo, la media de valores de nNO obtenidos a través de esta maniobra son menores y tienen una desviación estándar mayor que los valores obtenidos a través de la maniobra de exhalación a través del resistor bucal, sugiriendo un cierre velopalatino incompleto durante esta maniobra.

- **Mediciones de respiración corriente:** se puede realizar en pacientes no cooperadores que no pueden soplar a través de un resistor bucal o juguete de fiesta para soplar. Se pide al paciente que respire de forma tranquila, manteniendo una amplia apertura oral durante la prueba. El operador debe de grabar al menos 60 segundos de la señal de nNO en la primera fosa nasal, buscando al menos 5 picos máximos y repetibles del volumen corriente, con una variabilidad dentro del 10% entre ellas.

### Acceptabilidad de resultados

Usando un software para la medición de mesetas, se deben de elegir dos valores de nNO con mesetas aceptables en cada fosa nasal. Estas mesetas deben de tener una duración de 3 segundos o más, así como una variación menor del 5% dentro del rango medido. Los valores de las mesetas de la misma fosa nasal medida deben de tener una variabilidad menor al 10% entre ellas, así como los valores entre la fosa nasal derecha y la fosa izquierda deben de ser idealmente similares, aunque pueden presentarse variaciones mayores debido a diferencias unilaterales en el flujo nasal (Fig. 3). Frecuentemente, la primera maniobra de exhalación produce valores con más del 10% por debajo de las exhalaciones subsecuentes conforme los pacientes se van familiarizando con la técnica.

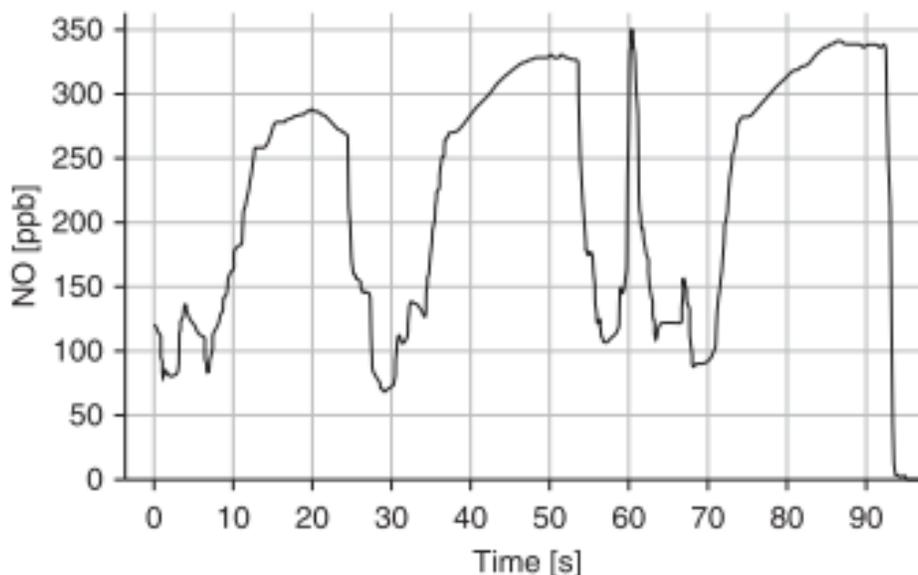


Figura 3. Mesetas aceptables en la curva del nNO

## **Cálculos**

Después de elegir una meseta aceptable o picos máximos de volumen corriente, los valores aceptados se promedian en cada fosa nasal, y posteriormente se promedian ambos valores, obteniendo una concentración media final en partes por billón, para finalmente "normalizar" ese valor convirtiéndolo a nanolitros por minuto, en caso de ser necesario, por ejemplo, en el diagnóstico de DCP, con la siguiente fórmula:

Concentración media de ambas fosas nasales (ppb) X tasa del flujo del muestreo (L/min) = Valor de nNO final (nL/min)

## **Informe de resultados**

Los valores de nNO son reportados en ppb y, en caso de ser necesario, se realiza la conversión a nL/min multiplicando la concentración de nNO en ppb por el flujo de muestreo del equipo que se use, siendo el caso del equipo SIEVERS NOA 280i de 0.5 L/min (Fig. 4).

## **Desventajas**

- Los equipos de quimioluminiscencia representan grandes costos, los cuales rondan entre \$30,000 - \$50,000 USD
- Falta de su aprobación para el muestreo en un contexto clínico en EE. UU. y Canadá, aunque estos equipos sí están aprobados para su uso clínico.

Sievers Instruments Model 280/280I NOA

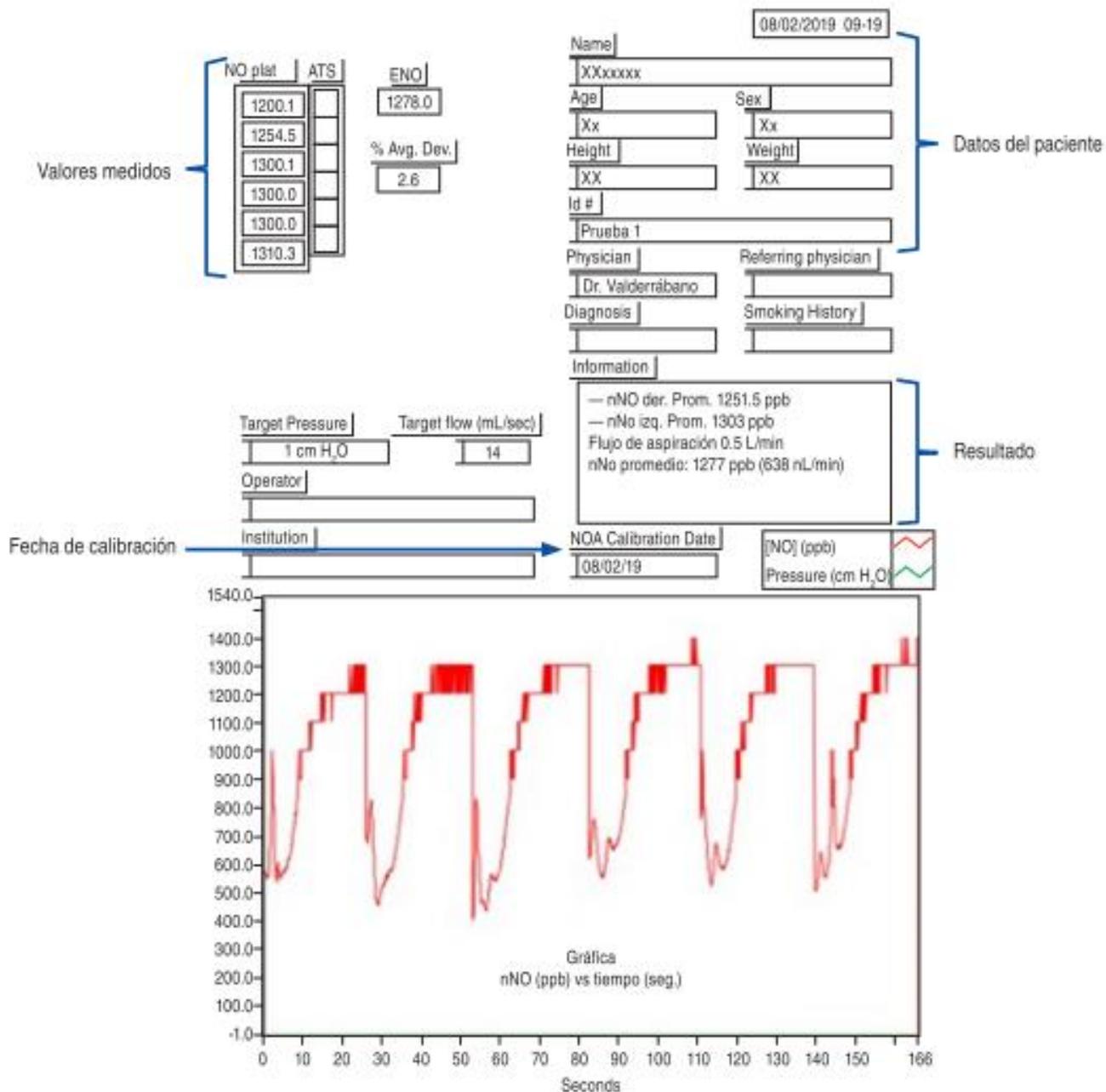


Figura 4. Componentes del informe de medición del nNO

## **Análisis de resultados**

Se realizó el análisis estadístico iniciando con el resumen de variables, por medio de porcentajes en caso de variables nominales o categóricas, y por media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar para las variables numéricas de acuerdo con su distribución.

Se evaluó además la diferencia entre el óxido nítrico nasal previo y posterior al uso de CPAP por medio de t de Student para muestras repetidas o de prueba de Wilcoxon, según se vea la distribución de la variable.

Se dividió a los pacientes por grupos de acuerdo con su apego (uso de CPAP más de 4 horas por noche 70% de las noches) y se determinó si existieron diferencias en el óxido nítrico basal por medio de U de Mann Whitney o t de Student de acuerdo con la distribución de la variable. Se realizó un análisis por medio de correlación (r de Pearson) de la medición de óxido nítrico basal, resultado de cuestionarios contra apego o no, definido tanto como más de 4 horas por noche 70% de las noches como promedio de uso y mediana de uso mayor a 4 horas por noche, además del IAH o IER encontrado en el estudio de sueño.

Se consideró para todas las pruebas una p significativa menor a 0.05. Se utilizó el programa STATA 14.1.

## RECURSOS

### Recursos Humanos

**Asesores de Tesis:** Dr. Armando Roberto Castorena Maldonado, Profesor titular del curso de especialidad de Otorrinolaringología y la Dra. Angélica Margarita Portillo Vásquez, Titular de La Coordinación de Epidemiología y Estadística. Diseñaron el protocolo, analizaron resultados, revisaron la discusión y la conclusión.

**Tesista:** Dr. Bladimir Omar Bautista Morales, Médico Residente de Cuarto año de la especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. Elaboró el protocolo, realizó la captación de pacientes, los cuestionarios, la exploración física y la medición del óxido nítrico nasal, la captura de la información en la base de datos, así como la discusión y las conclusiones.

### Factibilidad

El estudio fue factible debido a que se contaron con los recursos dentro del INER para poder realizar el estudio.

### Difusión de los resultados

El proyecto se presenta como tesis de postgrado para obtener el diploma de especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cuenta con el número de aprobación **C21-23** por parte del Comité de Investigación y del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.

La investigación que se realizó se considera sin riesgo según el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud.

Se consideró una investigación con riesgo mayor al mínimo. El estudio se realizó conservando la confidencialidad y privacidad de la información. Dado el riesgo relacionado con los estudios (endoscopía nasal) e intervención (CPAP) del protocolo, se reportó al Comité cualquier evento adverso relacionado con el presente estudio.

## RESULTADOS

El estudio incluyó a un total de 25 pacientes con previo diagnóstico de apnea del sueño moderada a grave mediante un estudio simplificado del sueño o polisomnografía, según fuera el caso, en la Unidad de Medicina del Sueño del INER, con una mediana de 51 años (rango de 41 - 56). El género masculino fue el predominante (80%). Respecto a los parámetros antropométricos, la mediana del IMC fue de 34.4 (rango de 29.5 – 40.9).

VARIABLE	VALOR
Edad	51 (41 - 56)
<b>Género (masculino)</b>	80%
<b>Peso</b>	97 (82 - 112)
<b>Talla</b>	1.7 (1.62 - 1.74)
<b>IMC</b>	34.4 (29.5 – 40.9)

La gran mayoría de los pacientes estudiados presentó una escala de somnolencia de Epworth  $\geq 10$ , con una mediana de 12 (rango de 5 - 20), y con una mediana posterior al uso terapéutico de CPAP de 7.5 (rango de 8 – 18.5); p 0.03.

La mediana de IAH pre CPAP fue de 43 (rango de 27.5 – 55.5) y un IDO de 45.2 (rango de 30.3 – 59.5) con una mediana de SpO2 promedio de 86% (rango 80% - 89%).

Dentro de la evaluación de síntomas sinonasales y obstrucción nasal, se encontró una escala de NOSE pre CPAP con una mediana de 10 (rango de 3 – 14) y post CPAP de 8 (rango de 4 – 10); p 0.13, y un SNOT-22 pre CPAP con una mediana de 30 (rango de 11 – 50) y post CPAP de 18.5 (rango de 8 – 39.5); p 0.0012.

VARIABLE	Pre CPAP	Post CPAP	p
<b>Epworth</b>	12 (5 – 20)	7.5 (8 – 18.5)	0.03
<b>IAH</b>	43 (27.5 – 55.5)		
<b>SpO2 promedio</b>	86% (80% – 89%)		
<b>T90</b>	87% (75% – 99%)		
<b>IDO</b>	45.2 (30.3 – 59.5)		
<b>NOSE</b>	10 (3 – 14)	8 (4 – 10)	0.13
<b>SNOT-22</b>	30 (11 – 50)	18.5 (8 – 39.5)	0.0012

Respecto al uso terapéutico de CPAP, la mediana de uso (horas) fue de 5.18 (rango de 2.84 – 6.32), la mediana de días de uso mayor a 4 horas fue de 2 (rango 1 – 4), la mediana del total de días de uso fue de 7 (rango de 6.5 – 7), la mediana del P95 de presión (H<sub>2</sub>O) fue de 11.2 (rango de 9.2 – 15), la mediana del P95 de fuga fue de 6 (rango de 2.4 – 9.6), la mediana de días de uso subjetivo fue de 7 (rango de 7 – 7), y la mediana de horas por noche subjetivas fue de 6 (rango de 6 – 7).

VARIABLE	RESULTADO
<b>Mediana de uso (horas)</b>	5.18 (2.84 – 6.32)
<b>Días de uso &gt;4 horas</b>	2 (1 – 4)
<b>Total de días de uso</b>	7 (6.5 – 7)
<b>P95 de presión (H<sub>2</sub>O)</b>	11.2 (9.2 – 15)
<b>P95 de fuga</b>	6 (2.4 – 9.6)
<b>Días de uso subjetivo</b>	7 (7 – 7)
<b>Horas por noche subjetivas</b>	6 (6 – 7)

En las mediciones de nNO pre CPAP se observó una mediana de medición 1 derecha pre CPAP de 1200 ppb (rango de 761.3 – 1604) y mediana post CPAP de 782 (rango de 486 – 1487.6), mediana de medición 2 derecha pre CPAP de 1103.7 ppb (rango de 803 – 1562) y mediana post CPAP de 757.4 ppb (rango de 497 – 1242), mediana de medición 3 derecha pre CPAP de 1113 ppb (rango de 839 – 1570) y mediana post CPAP de 854 ppb (rango de 556 – 1399), y una mediana del promedio de medición derecha pre CPAP de 1169 ppb (rango 804 - 1579) y mediana post CPAP de 746 ppb (rango de 488 – 1370); p 0.03, asimismo se observó una mediana de medición 1 izquierda pre CPAP de 1103.7 ppb (rango de 925 – 1502) y mediana post CPAP de 910 ppb (rango de 512 – 1830), mediana de medición 2 izquierda pre CPAP de 1189 ppb (rango de 818 – 1477) y mediana post CPAP de 951 ppb (rango de 510 – 1902.1), mediana de medición 3 izquierda pre CPAP de 1114.1 ppb (rango de 894 – 1503) y mediana post CPAP de 935 ppb (rango de 535 – 2096.4), así como una mediana de medición promedio izquierda pre CPAP de 1107 ppb (rango de 897 – 1464) y mediana post CPAP de 931 ppb (rango de 519 – 1943); p ;0.29. La mediana de la medición promedio de ambas fosas nasales pre CPAP fue de 1191 ppb (rango de 931 – 1391.5) y la mediana post CPAP de 850.5 ppb (rango de 650 – 1635); p 0.04.

MEDICIÓN	Pre CPAP	Post CPAP	p
<b>1 derecho</b>	1200 (761.3 – 1604)	782 (486 – 1487.6)	
<b>2 derecho</b>	1103.7 (803 – 1562)	754.4 (497 – 1242)	
<b>3 derecho</b>	1113 (839 – 1570)	854 (556 – 1399)	
<b>Promedio derecho</b>	<b>1169 (804 – 1579)</b>	<b>746 (488 – 1370)</b>	<b>0.03</b>
<b>1 izquierdo</b>	1103.7 (925 – 1502)	910 (512 – 1830)	
<b>2 izquierdo</b>	1189 (818 – 1477)	951 (510 – 1902.1)	
<b>3 izquierdo</b>	1114.1 (894 – 1503)	935 (535 – 2096.4)	
<b>Promedio izquierdo</b>	<b>1107 (897 – 1464)</b>	<b>931 (519 - 1943)</b>	<b>0.29</b>
<b>Promedio ambos lados</b>	<b>1191 (931 – 1391.5)</b>	<b>850.5 (650 - 1635)</b>	<b>0.04</b>

Se analizó la relación entre el uso del CPAP y los valores de óxido nítrico nasal por medio de correlación de Spearman, observando una correlación entre la mediana de apego y el nNO derecho de -0.26, mediana de apego y nNO izquierdo de -0.05, mediana de apego y nNO total de -0.13, y mediana de apego y diferencia total de -0.17. La correlación entre el promedio de apego y el nNO derecho fue de -0.31, promedio de apego y nNO izquierdo de 0.05, promedio de apego y nNO total de -0.13, y promedio de apego y diferencia total de -0.34. La correlación entre el SNOT-22 y el nNO derecho fue de 0.1, SNOT-22 y nNO izquierdo de -0.07, SNOT-22 y nNO total de -0.07, y SNOT-22 y diferencia total de 0.19. La correlación entre NOSE y nNO derecho fue de -0.02, NOSE y nNO izquierdo de -0.02, NOSE y nNO total de -0.02, y NOSE y la diferencia total de 0.25. La correlación entre el IAH y nNO derecho fue de -0.7, IAH y nNO izquierdo de -0.01, IAH y nNO total de -0.05, e IAH y la diferencia total de 0.28.

	nNO DERECHO	nNO IZQUIERDO	nNO TOTAL	DIFERENCIA TOTAL
<b>Mediana de apego</b>	-0.26	-0.05	-0.13	-0.17
<b>Promedio de apego</b>	-0.31	0.05	-0.13	-0.34
<b>SNOT-22</b>	0.1	-0.07	-0.07	0.19
<b>NOSE</b>	-0.02	-0.02	-0.02	0.25
<b>IAH</b>	-0.07	-0.01	-0.05	0.28

Al dividir en grupos, se observó una mediana de óxido nítrico nasal previo al uso de CPAP de 1300.5 (rango de 836 – 1847.6) y una mediana de óxido nítrico nasal de 1703 (rango de 5.9 – 2620.5) en el grupo de mal apego; p 0.0.97.

	<b>nNO PRE</b>	<b>nNO post</b>	<b>p</b>
<b>Mal apego</b>	1300.5 (836 – 1847.6)	1703 (5.9 – 2620.5)	<b>0.0097</b>
<b>Buen apego</b>	1113.25 (952 – 1293.5)	800 (622 - 1147)	<b>0.74</b>

Al analizar las horas de uso, se encontró que 16 pacientes (64%) tuvieron una mediana de uso >4 horas y 9 de ellos (36%) tuvieron una mediana de uso <4 horas.

<b>Mediana</b>	<b>n</b>	<b>Proporción</b>
<b>Mediana de uso &gt;4 horas</b>	16	64%
<b>Mediana de uso &lt;4 horas</b>	9	36%

## DISCUSIÓN

La apnea obstructiva del sueño es una patología de gran prevalencia a nivel mundial, así como a nivel nacional debido a las características demográficas y antropométricas de nuestra población, en la cual, en la gran mayoría de los casos, no es diagnosticada debido a la poca noción de esta entidad en la población general. Debido a la morbilidad que genera, y a la incidencia cada vez mayor de ésta, la importancia de su diagnóstico temprano, asegurando un adecuado apego al tratamiento con CPAP, es de vital importancia. Los altos costos y la escasa disponibilidad tanto de recursos materiales como de recursos humanos para su diagnóstico nos obligan a buscar diferentes herramientas para su tamizaje, así como para la monitorización del apego al tratamiento, razón por la cual presentamos la información obtenida del protocolo realizado en búsqueda de la relación del nNO con el tratamiento de la apnea del sueño con CPAP y la relación con el apego de este en la población adulta.

Al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de Wilcoxon, se observó un cambio significativo en el puntaje de la Escala de Somnolencia de Epworth posterior a la semana de uso del CPAP, hallazgo que ya ha sido demostrado previamente en diferentes estudios. En el metaanálisis realizado por Patel et al., se demostró una mediana de reducción de 2.9 puntos comparada con placebo ( $p < 0.001$ ) (26). Asimismo, se observó un cambio significativo en el SNOT-22, el cual contiene 8 preguntas relacionadas con la calidad del sueño, así como el NOSE, que contiene una pregunta relacionada al mismo, por lo que la mejoría calidad del sueño del paciente podría explicar estos resultados.

Se ha reportado que al inicio del uso del CPAP puede haber exacerbaciones importantes de la sintomatología nasal, la cual podría deberse a que el uso de una interfaz nasal incrementa la hiperreactividad de la vía aérea en pacientes con AOS ya que la compresión de la vía aérea genera una respuesta inflamatoria (27,28), lo cual no se observó en este estudio, encontrando en estos pacientes una mejoría de estos síntomas posterior la semana de uso del equipo.

Como se ha observado en otros estudios, el apego al uso del CPAP a largo plazo está directamente relacionado con el uso  $>4$  horas durante las primeras dos semanas(29,30)EL P95 de presión concuerda con lo reportado en estudios previamente publicados (31,32), asimismo el P95 de fuga se consideró aceptable.

Respecto al uso del CPAP, no se observaron diferencias significativas del uso reportado con el uso objetivo del dispositivo en cuanto a la mediana de horas de

uso y al total de días del uso, considerando en base a estos valores un éxito en el uso del CPAP. El apego mayor a 4 horas en nuestra población fue del 68%.

En el análisis de las mediciones del óxido nítrico nasal a través de la t de Student pareada. en general se observó un cambio significativo en los valores medidos posterior al uso del CPAP. Se observó una diferencia significativa en todo el grupo y, al separar por grupos con base al apego, definiendo este como una mediana de uso por noche más de 4 horas por noche y uso de más de 5 días por semana, no se observó una disminución de los valores de nNO pre y post uso de CPAP en el grupo de no apego, observando incluso un aumento en los niveles de nNO, mientras que en el grupo con buen apego se observó una disminución significativa en los valores de nNO medidos posterior al uso del CPAP.

Al realizar la prueba de correlación por medio de r de Spearman, con el objetivo de buscar una relación entre la mediana de apego y el nNO previo al comienzo del uso del equipo, entre el promedio del apego y el nNO previo al uso del CPAP, el SNOT-22 previo a usar el equipo, la medición del nNO y el NOSE previo al uso del equipo, y el IAH y sin encontrar alguna relación significativa. De igual manera, se buscó una correlación entre el nNO total previo y posterior al uso del equipo, con el fin de determinar si existe una relación de estos valores con el uso del CPAP, encontrando una diferencia significativa entre estos al separar por grupos entre apego y no apego. En el grupo de no apego no se encontró diferencia a la baja, observando incluso un aumento en los niveles de nNO. En el grupo con buen apego se observó una diferencia significativa de los niveles de nNO previo y posterior al uso del CPAP por una semana

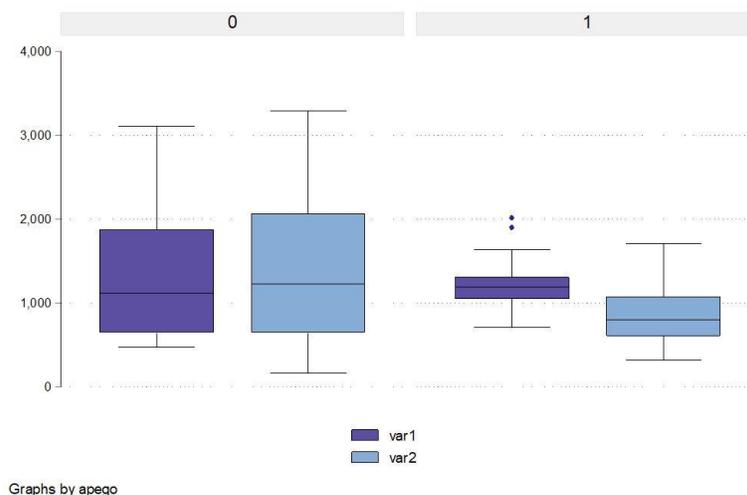


Figura 5. División por grupos de no apego y grupo de apego

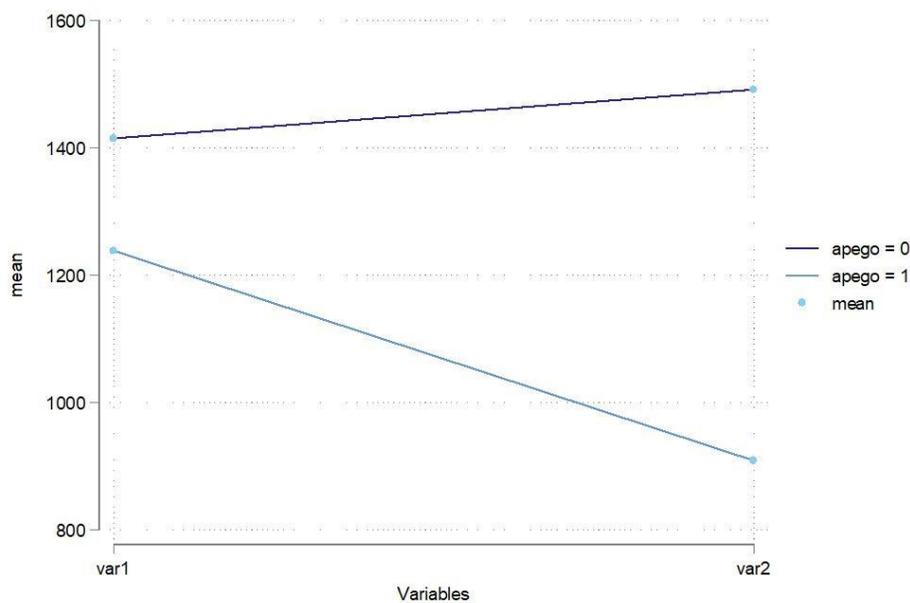


Figura 6. Medición de nNO pre y post CPAP, separando por grupo de no apego y grupo de apego

No se observó una relación entre niveles de nNO previo al uso de CPAP y el grado de apego en la semana de uso del equipo, el cual fue uno de los objetivos principales del estudio ya que, de encontrarse una relación entre estos, se podría predecir qué pacientes tendrían tendencia al mal apego al CPAP, pudiendo así realizar intervenciones tempranas para asegurar un buen apego.

Las limitaciones para su aplicación en el contexto clínico como tamizaje o como medida de apego son la poca disponibilidad de estos equipos, los grandes costos y el escaso personal médico capacitado en la aplicación de estas pruebas, por lo que es necesario el desarrollo de tecnologías de medición de óxido nítrico más rentables.

## CONCLUSIONES

La apnea obstructiva del sueño es una entidad con una alta prevalencia y una pobre noción de esta en la población mexicana. La afección que produce en la calidad del sueño y la calidad de vida en general, así como su implicación cardiovascular y metabólica, hacen de vital importancia realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos, así como asegurar el adecuado apego al mismo. El diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño requiere grandes inversiones de recursos humanos y económicos, complicando el abordaje diagnóstico en una población con alta prevalencia de AOS, por lo que son necesarias herramientas que valoren de forma objetiva el riesgo de presentar esta patología.

El estándar de referencia en el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño es el CPAP, y el apego al uso de este dispositivo ha sido el escollo desde sus inicios, por lo que las principales líneas de investigación de la apnea obstructiva del sueño están enfocadas en el desarrollo de tecnologías y estrategias para valorar de forma objetiva y mejorar la adherencia al tratamiento.

Dentro de la fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño se ha sugerido que, secundario al colapso repetitivo de la vía aérea superior, se genera inflamación crónica local, aumentando el riesgo de obstrucción de esta durante el sueño, generando interés en poder determinar un marcador de inflamación de la vía aérea el cual pueda usarse para la monitorización del apego y la inflamación de la vía aérea superior.

El óxido nítrico nasal es un gas libre de radicales que es producido por el cuerpo y está involucrado en múltiples funciones, y su concentración se ve afectada al alza y a la baja por diversos mecanismos patológicos. A través de investigaciones recientes se ha determinado que la medición específica del óxido nítrico nasal pudiera funcionar como un marcador de inflamación de la vía aérea superior, suponiendo así una posible herramienta de tamizaje para la inflamación de la vía aérea superior debido a la apnea obstructiva del sueño.

En este protocolo se reclutaron a 25 pacientes adultos con diagnóstico reciente de apnea obstructiva del sueño de moderado a grave, sin uso previo de CPAP. Se midieron las concentraciones de óxido nítrico nasal previo a la prueba terapéutica y una semana posterior a la misma, observando una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que presentaron un adecuado apego al uso del dispositivo con tan solo una semana de uso. No se observó una relación entre la gravedad de la AOS y los niveles de óxido nítrico nasal. Estos resultados son de

gran interés ya que dan pie a observar a más largo plazo y en poblaciones más grandes los cambios de las concentraciones del óxido nítrico nasal en pacientes en tratamiento con CPAP, pudiendo así determinar su utilidad como herramienta de tamizaje y de seguimiento en pacientes con apnea obstructiva del sueño.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosen CA. Bailey's Head & Neck Surgery Otolaryngology. 6th Ed. Gray ST, Ha PK, Limb CJ, Park SS, Richter GT, editores. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2022.
2. Review C. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea A Review. JAMA. 2020;323:1389–400.
3. 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. Vol. 13, Journal of Clinical Sleep Medicine. American Academy of Sleep Medicine; 2017. p. 479–504.
4. Benjafield A V., 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. el 1 de agosto de 2019;7(8):687–98.
5. Guerrero-zúñiga S, Torre-bouscoulet L. Los trastornos del sueño en México. A propósito de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Vol. 78, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax; Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas; Sociedad Cubana de Neumología; Sociedad Paraguaya de Neumología; Sociedad Boliviana de Neumología. 2018. p. 183–5.
6. Guerrero-Zúñiga S, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Torre-Bouscoulet L, Reyes-Zúñiga M, Shamah-Levy T, et al. Prevalence of sleep symptoms and risk of obstructive sleep apnea in Mexico. Salud Publica Mex. el 1 de mayo de 2018;60(3):347–55.
7. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA - Journal of the American Medical Association. el 14 de abril de 2020;323(14):1380–400.
8. Faria AC, da Costa CH, Rufino R. Sleep apnea clinical score, Berlin questionnaire, or Epworth sleepiness scale: Which is the best obstructive sleep apnea predictor in patients with COPD? Int J Gen Med. el 25 de agosto de 2015;8:275–81.
9. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults [Internet]. Vol. 94. 2016. Disponible en: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
10. Doneh B. Epworth sleepiness scale. Vol. 65, Occupational Medicine. Oxford University Press; 2015. p. 508.
11. Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, Collop N, Kirsch D, Mcardle N, et al. Metrics of sleep apnea severity: Beyond the apnea-hypopnea index. Sleep. el 1 de julio de 2021;44(7).
12. Hung CJ, Kang BH, Lin YS, Su HH. Comparison of a home sleep test with in-laboratory polysomnography in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. Journal of the Chinese Medical Association. el 1 de julio de 2022;85(7):788–92.

13. Shaukat R, Gamal Y, Ali A, Mohamed S. Adherence to Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Cureus*. el 15 de junio de 2022;
14. Van Zeller M, Severo M, Santos AC, Drummond M. 5-years APAP adherence in OSA patients - Do first impressions matter? *Respir Med*. diciembre de 2013;107(12):2046–52.
15. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, John Kimoff R, 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. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019;15(2):301–34.
16. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: A flattened curve. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. el 19 de agosto de 2016;45(1).
17. Zhang D, Xiao Y, Luo J, Wang X, Qiao Y, Huang R, et al. Measurement of fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*. 2019;23(3):785–93.
18. Lundberg JO. Nitric oxide and the paranasal sinuses. Vol. 291, *Anatomical Record*. 2008. p. 1479–84.
19. Struben VMD, Wieringa MH, Feenstra L, De Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. Vol. 61, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006. p. 665–70.
20. Spector BM, Shusterman DJ, Zhao K. Nasal nitric oxide flux from the paranasal sinuses. Vol. 23, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 22–8.
21. Chua AP, Aboussouan LS, Minai OA, Paschke K, Laskowski D, Dweik RA. Long-term continuous positive airway pressure therapy normalizes high exhaled nitric oxide levels in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. el 15 de junio de 2013;9(6):529–35.
22. Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C, et al. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep and Breathing*. agosto de 2008;12(3):207–15.
23. Guzmán-Valderrábano C, Madrid-Mejía W, Troncoso-Huitrón P, Silva-Cerón M, Cid-Juárez S, Hernández-Morales V, et al. Measurement of nasal nitric oxide: Recommendations and procedure. *Neumología y Cirugía de Torax(Mexico)*. 2020;79(1):53–8.
24. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Vol. 171, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. p. 912–30.
25. Shapiro AJ, Dell SD, Gaston B, O'Connor M, Marozkina N, Manion M, et al. Nasal nitric oxide measurement in primary ciliary dyskinesia a technical paper on standardized testing protocols. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):E1–12.
26. Battan G. Effect of CPAP Therapy in Improving Daytime Sleepiness In Moderate and Severe OSA [Internet]. Vol. 10, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. Disponible en: [www.jcdr.net](http://www.jcdr.net)

27. Almendros I, Acerbi I, Vilaseca I, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Continuous positive airway pressure (CPAP) induces early nasal inflammation. *Sleep*. el 1 de enero de 2008;31(1):127–31.
28. Ghadiri M, Grunstein RR. Clinical side effects of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea. Vol. 25, *Respirology*. Blackwell Publishing; 2020. p. 593–602.
29. Shaukat R, Gamal Y, Ali A, Mohamed S. Adherence to Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Cureus*. el 15 de junio de 2022;
30. Popescu G, Latham M, Allgar V, Elliott MW. Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use [Internet]. 2001. Disponible en: [www.thoraxjnl.com](http://www.thoraxjnl.com)
31. Kessler R, Weitzenblum E, Chaouat A, Iamandi C, Alliotte T. Evaluation of unattended automated titration to determine therapeutic continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. el 1 de marzo de 2003;123(3):704–10.
32. Hertegonne KB, Volna J, Portier S, De Pauw R, Van Maele G, Pevernagie DA. Titration procedures for nasal CPAP: Automatic CPAP or prediction formula? *Sleep Med*. octubre de 2008;9(7):732–8.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chua AP, Aboussouan LS, Minai OA, Paschke K, Laskowski D, Dweik RA. Long-term continuous positive airway pressure therapy normalizes high exhaled nitric oxide levels in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013 Jun 15;9(6):529–35.
2. Fortuna AM, Miralda R, Calaf N, González M, Casan P, Mayos M. Airway and alveolar nitric oxide measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2011;105(4):630–6.
3. Jalilmirmohammadi S, Mehrparvar AH, Safaei S, Samimi E, Torab Jahromi M. The association between exhaled nitric oxide and sleep apnea: The role of BMI. *Respir Med* [Internet]. 2014;108(8):1229–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.010>
4. Sabato R, Guido P, Salerno FG, Resta O, Spanevello A, Barbaro MPF. Airway inflammation in pts affected by OSA 2006. 2006;102–5.
5. Ip MSM, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KWT, Fung PCW, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2166–71.
6. Duong-Quy S, Hua-Huy T, Tran-Mai-Thi HT, Le-Dong NN, Craig TJ, Dinh-Xuan AT. Study of Exhaled Nitric Oxide in Subjects with Suspected Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study in Vietnam. *Pulm Med*. 2016;2016.
7. Zampogna E, Spanevello A, Lucioni AM, Facchetti C, Sotgiu G, Saderi L, et al. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure in patients with Obstructive Sleep Apnoea. A ten year real life study. *Respir Med* [Internet]. 2019;150(February 2019):95–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.017>
8. Freedman N. Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Choosing the Best Positive Airway Pressure Device. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2017;12(4):529–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.07.003>
9. Rodrigues MM, Gabrielli MFR, Garcia Junior OA, Pereira Filho VA, Passeri LA. Nasal airway evaluation in obstructive sleep apnoea patients: volumetric tomography and endoscopic findings. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Oct 1;46(10):1284–90.
10. Moxness MHS, Bugten V, Thorstensen WM, Nordgård S. Sinonasal Characteristics in Patients with Obstructive Sleep Apnea Compared to Healthy Controls. *Int J Otolaryngol*. 2017;2017:1–7.
11. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, Karatza M, Magkou C, Kopaka M, et al. Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *European Respiratory Journal*. 2011 Mar 1;37(3):587–94.