BRUXISMO DEL SUEÑO. ACTUALIZACIÓN SOBRE MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS , DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Romero-Garcia, A.[1]; Torres Hortelano, J.M.[2]; Correa, L.[3]

1. **DDS, PhD**. Profesor Colaborador Universidad de Valencia. Diplomate American Board of Orofacial Pain. Research Committee Member. American Academy of Dental Sleep Medicine. Práctica exclusive en Disfunción Craneomandibular, Dolor Orofacial y Medicina Oral del Sueño en Valencia. Spain.

2. **DDS, PhD.** Diplomate American Board of Orofacial Pain. Práctica exclusiva en Disfunción Craneomandibular, Dolor Orofacial y Medicina Oral del Sueño en clínica Kranion. Alicante.

3. **BDS, MS**. Diplomate, American Board of Dental Sleep Medicine Associate Professor and Division Head, Dental Sleep Medicine Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Oral Medicine and Craniofacial Pain Tufts University School of Dental Medicine. Boston. USA.

RESUMEN

El bruxismo del sueño es un trastorno del movimiento relacionado con el sueño que se caracteriza por la presencia de movimientos involuntarios de actividad rítmica muscular masticatoria, asociados (ARMM) a fenómenos de microdespertar y, de modo ocasional, a la presencia de ruidos de rechinamiento dentario.

Es importante resaltar que, durante muchos años, el bruxismo fue considerado una actividad parafuncional de la esfera orofacial íntimamente relacionada con el desgaste dental, el fracaso de restauraciones dentales, la presencia de mialgia a nivel de los músculos masticatorios y el dolor de la articulación temporomandibular. Así pues, durante muchos años el diagnóstico del bruxismo del sueño ha recaído dentro del ámbito de la Odontología debido en gran medida a las innegables repercusiones negativas que el bruxismo origina en el aparato masticatorio. En la actualidad, y debido a los estudios realizados en laboratorios del sueño y al aumento del conocimiento sobre los mecanismos etiopatogénicos implicados, su diagnóstico está claramente relacionado con la Medicina del sueño.

En este aspecto, el mayor avance ha sido sin duda el reconocimiento de que los mecanismos etiopatogénicos involucrados en el bruxismo de la vigilia y el bruxismo del sueño parecen ser del todo distintos. Esto ha provocado un cambio en los criterios diagnósticos, el diseño y la orientación de los estudios de investigación y el manejo terapéutico del mismo. En el presente trabajo se realiza una revisión y actualización sobre los factores de riesgo, los mecanismos etiopatogénicos más aceptados, los medios y criterios diagnósticos más comúnmente empleados y las modalidades terapéuticas más extendidas.

Palabras clave: Bruxismo, parafunción, desgaste dental, apretamiento dentario, trastorno respiratorio relacionado con el sueño.

ABSTRACT:

Bruxism is a sleep-related movement disorder characterized by the presence of involuntary movements of the rhythmic muscular masticatory activity associated to arousal phenomena and occasionally to dental grinding noise.

It is important to note that, for many years, bruxism was considered a parafunctional activity at the orofacial sphere, closely related to dental wear, failure of dental restorations, myalgia at the masticatory muscles, and temporomandibular joint pain.

Therefore, for many years the diagnosis of bruxism was reduced to the scope of Odontology, due to the undeniable negative repercussions that bruxism originates at the masticatory system. Nowadays, and according to the studies performed at sleep laboratories and to the increased knowledge of the pathogenic mechanisms involved, its diagnosis is clearly related to Sleep Medicine.

In this respect, the greatest advance was the recognition of the different nature of the etiopathogenic mechanisms involved in bruxism during sleep or while awake. This has led to major changes in diagnostic criteria, in research studies design and aims and in the therapeutic management of the disorder.

In the present work we revise and actualize risk factors, most accepted pathogenic mechanisms, commonly used diagnostic methods and criteria and the therapeutic options more widely accepted.

Key words: Bruxism, parafunction, dental wear, respiratory sleep disorder.

1.- INTRODUCCIÓN

En la 2.ª y más reciente Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (1) , el bruxismo del sueño es definido como una actividad motora orofacial caracterizada por episodios de apretamiento y/o rechinamiento dentario durante el sueño, acompañada de fenómenos de microdespertar y a menudo asociada a la presencia de ruidos de rechinamiento dentario

Estaría incluido por tanto en el capítulo de trastornos del movimiento relacionados con el sueño, no considerándose en lo sucesivo como una parasomnia. (2)

Es importante realizar una distinción entre el hábito de apretamiento dentario durante la vigilia, de los episodios de rechinamiento dentario durante el sueño, dado que ambos fenómenos obedecen a etiologías distintas y tienen mecanismos fisiopatológicos diferentes (2,3).

Del mismo modo, también resulta conveniente sustituir los términos bruxismo diurno y nocturno por los más apropiados de bruxismo del sueño y bruxismo de la vigilia, dado que muchos pacientes no duermen durante la noche, del mismo modo que otros "no viven" o realizan sus actividades habituales durante el día (3).

Por otro lado, de forma habitual la definición de bruxismo ha sido ligeramente diferente en función de que se aplicara en el campo de la Odontología o de la Medicina. Dentro del ámbito odontológico y según la Academia Americana de Dolor Orofacial en su definición del 2008 (4), el bruxismo se define como una actividad parafuncional diurna o nocturna caracterizada precisamente por episodios inconscientes de apretamiento, rechinamiento o frotamiento dentario, entendiéndose como actividad parafuncional toda aquella actividad motora orofacial, sin propósito funcional, característica del aparato masticatorio, como la masticación, el habla o la deglución.

Sin embargo, cuando la misma definición se aplica al ámbito médico, el bruxismo del sueño es clasificado de primario y, por lo tanto, como un trastorno del movimiento relacionado con el sueño cuando los episodios se producen en ausencia de cualquier condición médica o trastorno del sueño previo, o bien del uso de medicación o drogas de recreo. Se clasifica, por otro lado, como secundario, si los episodios de rechinamiento dentario se presentan en pacientes con una condición médica o psiquiátrica concomitante, como epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, disquinesia oral tardía o distonía oromandibular, enfermedad de Hunginton, síndrome de Rett, mioclonus, depresión o ansiedad (5,6). Se considera bruxismo iatrogénico cuando la presencia de actividad oromotora parafuncional orofacial es inducida o desencadenada por el uso de fármacos o drogas, o bien por la retirada de los mismos (7,8).

El patrón típico de actividad electromiográfica (EMG), característico del bruxismo del sueño, está constituido por episodios repetitivos y recurrentes de Actividad Rítmica Muscular Masticatoria (ARMM) en el músculo masetero y temporal, que por lo general están asociados con fenómenos de microdespertar (9).

Los episodios de ARMM tienen una frecuencia de 1 Hz y ocurren de modo cíclico a lo largo de la noche (2). Los episodios de ARMM se consideran como una actividad fisiológica de los músculos mandibulares durante el sueño, y están presentes en hasta un 60% de la población adulta, no considerándose por lo tanto como patológicos (10,11).

Muchas otras formas de actividad de la musculatura orofacial pueden observarse durante el sueño, como la deglución, sonrisas, succión labial, tos y el mioclonus. Estas actividades constituyen hasta el 85% de la actividad muscular durante el sueño en los músculos masetero y temporal en individuos sanos, pero tan solo un 30% en los pacientes con bruxismo del sueño (12,13).

Sin embargo, en pacientes con bruxismo del sueño los episodios de ARMM son tres veces más frecuentes que en los sujetos de control y están asociados a la presencia de ruidos de rechinamiento dentario hasta en un 45% de los casos (10, 12, 13).

2.- EPIDEMIOLOGÍA DEL BRUXISMO

Dado que en los estudios sobre amplias muestras de pacientes se hace imposible el conseguir un registro objetivo de las variables fisiológicas mediante el estudio con polisomnografía completa en todos ellos, los datos epidemiológicos recogidos se sustentan en el empleo de cuestionarios, registros de auto-reporte o la evaluación de hallazgos clínicos (p.ej., presencia de desgaste dental) (8).

Esto supone una gran limitación puesto que algunos hallazgos clínicos, como la atricción o el desgaste, no son patognomónicos del proceso. Por otro lado, muchos estudios epidemiológicos no distinguen de modo claro entre el bruxismo de la vigilia y el bruxismo del sueño, que tienen de hecho unos mecanismos fisiopatológicos diferentes.

De este modo, muchos de los estudios de auto-reporte de bruxismo se hacen en muestras de pacientes con situaciones de morbilidad previa, algunas de las cuales pueden influir en la prevalencia de este trastorno. Así, ciertas situaciones de índole psiquiátrica (p.ej., ansiedad), neurológica, la parálisis cerebral, el síndrome de Down, la presencia de dolor orofacial, los trastornos del sueño y ciertas condiciones geriátricas pueden tener influencia en el grado de presentación y prevalencia del bruxismo del sueño (14,15,16).

Todo ello nos debe de llevar a ser cautos a la hora de interpretar los resultados que se desprenden de dichos estudios epidemiológicos.

El bruxismo del sueño es un trastorno frecuente. Según diferentes estudios, se presenta con una prevalencia media de alrededor del 8% en la población general. Así mismo, parecen existir diferencias significativas en cuanto a la edad en que se presenta, con rangos que van de un máximo del 40% en niños menores de 11 años, un 13% en sujetos de entre 18-29 años y un descenso a niveles de hasta tan solo un 3% en individuos mayores de 60 años (8, 14, 15, 17, 18). Es decir, la prevalencia parece que tiende a disminuir con la edad. Sin embargo, este último dato tiene que ser interpretado con cautela, puesto que con el aumento de edad, aumentan también el número de pacientes portadores de prótesis completa, así como el uso de medicación, lo que puede suprimir o disminuir el bruxismo o bien incidir en la reducción de su percepción por parte del paciente (16).

En cualquier caso, no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la presentación por sexos.

Hay que tener en cuenta también que la alta prevalencia de este fenómeno en la literatura puede verse influenciada por dos hechos. Uno es la detección de ciertas situaciones de comorbilidad que se relacionan con el bruxismo y que pueden afectar a su incidencia en la población general; el otro es el fallo anteriormente citado a la hora de realizar la distinción entre el bruxismo de la vigilia y el bruxismo del sueño.

Es importante destacar en este sentido que el bruxismo del sueño es a menudo coexistente con el de la vigila, de este modo casi 1/3 de los pacientes que reportan bruxismo del sueño, también son conscientes de la presencia de este hábito durante la vigilia (3,19).

Por otro lado, el bruxismo de la vigilia está caracterizado sobre todo por la presencia de episodios de apretamiento dentario, más que de rechinamiento, y tiende a aumentar con la edad, con una prevalencia estimada del 12% en niños y hasta de un 20% en la población adulta (20,21).

Por los motivos citados es conveniente que, en lo sucesivo, los estudios epidemiológicos introduzcan estas variables de modo sistemático, para, de este modo, poder determinar unos niveles de incidencia en la población general que puedan tener algún grado de significación en los mecanismos etiopatogénicos implicados.

3.- MEDIOS Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Por todos los aspectos citados anteriormente, la evaluación y el diagnóstico del bruxismo del sueño sigue constituyendo un reto para el clínico general.

Aunque la evaluación se base generalmente en la presencia de ruidos de rechinamiento dentario durante el sueño y la presencia de signos y síntomas clínicos, tan solo los datos obtenidos de los registros electromiográficos de la actividad de la musculatura masticatoria pueden confirmar el diagnóstico de bruxismo (8).

Pese a que durante los últimos años se ha disparado el desarrollo de dispositivos portátiles de uso ambulatorio, el "gold standard" para el diagnóstico del bruxismo del sueño sigue siendo la polisomnografía (PSG) completa realizada en laboratorio del sueño bajo registros de audio y vídeo. La fiabilidad de los diversos dispositivos portátiles no ha sido suficientemente testada y validada. Aun así, el elevado coste y el consumo de tiempo que suponen el empleo de la PSG completa animan al desarrollo de dispositivos que puedan medir de modo rápido, fiable y reproducible la actividad

bruxista y que puedan ser utilizados de modo habitual con fines diagnósticos, terapéuticos y de investigación (22,23).

La evaluación clínica exhaustiva de la cavidad oral puede ayudar a la identificación de ciertos signos o síntomas clínicos que podrían considerarse indicadores de la presencia de hábitos de rechinamiento o de apretamiento dentario. Estos signos y síntomas clínicos incluyen: hipertrofia de los músculos masetero y temporal, indentaciones en los bordes laterales de la lengua, presencia de desgaste dental, dolor a la palpación de la musculatura masticatoria o las articulaciones temporomandibulares y presencia de cefaleas matutinas. Figuras 1 y 2 (22,24,25). Por este motivo, estos signos han sido los adoptados por la Academia Americana de Medicina del Sueño como criterios para el diagnóstico clínico del bruxismo

Así pues el diagnóstico clínico del bruxismo del sueño debería basarse en los criterios diagnósticos propuestos por la AASM (American Academy of Sleep Medicine). Estos criterios diagnósticos se centran en los hallazgos derivados de la historia clínica y del examen o exploración del paciente, y son los siguientes (1):

Historia clínica

- Reporte por parte del paciente, padre, hermano o compañero de cama de sonidos de rechinamiento dentario durante el sueño al menos entre 3-5 noches a la semana durante los últimos 3-6 meses.

Examen clínico

- Presencia de desgaste dental anormal (en ausencia de otra patología o para la edad del paciente).

- Hipertrofia de los músculos maseteros bajo apretamiento dentario voluntario y controlado.

- Fatiga, molestia o dolor en la musculatura masticatoria (y/o dolor transitorio matutino en los músculos de la masticación o cefaleas).

- Dicha actividad muscular masticatoria no puede ser explicada por otro trastorno del sueño concurrente, enfermedad médica o neurológica o uso o retirada de medicación para el manejo de algún trastorno.

Figura 1

La hipertrofia de la musculatura maseterina se convierte en uno de los signos más significativos de la presencia de bruxismo de la vigilia o	Desgate dental en la dentición permanente de un adulto debido a la presencia de BS en ausencia de otras patologías de carácter dental que la justifiquen. Es importante en estos casos realizar un

del sueño, resultado de la hiperactividad sostenida de la musculatura masticatoria.	diagnóstico diferencial de las distintas patologías que puedan causar pérdida de tejidos duros dentarios (erosión química, etc.).

Figura 2

Desgaste generalizado de la dentición con presencia de atricción generalizada y pérdida de guías caninas.	Vista oclusal de la misma boca donde se puede apreciar un degaste de las caras oclusales con presencia de cúspides negativas.

El empleo de cuestionarios de auto-reporte de episodios de apretamiento y/o rechinamiento dentario son útiles para evaluar la presencia o ausencia de bruxismo. Consisten en autoevaluaciones subjetivas y por lo tanto tienen una validez limitada. Su principal ventaja es la capacidad de registrar información subjetiva de modo eficiente en largas muestras de población (25). Entre sus inconvenientes está el hecho de que los signos y síntomas, así como la percepción, varían sustancialmente a lo largo del tiempo, lo cual conduce a menudo a una sub o sobreestimación del fenómeno.

Por ejemplo, y aunque la presencia de ruidos típicos del rechinamiento dentario son patognomónicos de bruxismo, no todos los episodios de ARRM los presentan, del mismo modo que muchos pacientes, padres, hermanos o familiares no son conscientes de la presencia de los mismos. Por otro lado, aquellos pacientes que duermen solos pueden no ser conscientes de la presencia de este hábito (26, 27).

En el caso de los trastornos del sueño, existen cuestionarios validados con propósitos clínicos y de investigación (Escala de Epworth, Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg) que pueden proporcionar al clínico una estimación del riesgo de comorbilidad entre el bruxismo del sueño y otros trastornos del sueño, como síndrome de piernas inquietas o trastornos respiratorios relacionados con el sueño (2,8).

Durante el examen clínico, el odontólogo o profesional de la salud a cargo del diagnóstico del bruxismo debería proceder a la identificación de los factores de riesgo (indicadores de riesgo) tanto para el bruxismo como para otros trastornos médicos (psiquiátricos, neurológicos…) o del sueño (en concreto los trastornos respiratorios relacionados con el sueño) (8).

El riesgo de presentar trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRRS) aumenta con la presencia de retrognatia, macroglosia, hipertrofia adenotonsilar y presencia de gradación en clasificación de Mallampati tipos III y IV. Alguno de estos factores se asocian con un riesgo aumentado de padecer bruxismo del sueño y de TRRS (8).

Es importante resaltar que ninguno de los signos o síntomas clínicos anteriores constituye por sí solo una prueba directa de presencia de bruxismo en el momento actual.

De este modo, la cuantificación del grado de desgaste de la dentición debería incluir algunos parámetros que puedan estar relacionados con el diagnóstico diferencial de la

pérdida de tejidos duros dentarios (dieta, edad, densidad y características del esmalte, ph salivar, hábitos nocivos, ingesta de líquidos y bebidas carbonatadas, sequedad de boca producida por ingesta de determinados fármacos, pérdida de piezas y estabilidad oclusal, patrón masticatorio individual etc.). Por otro lado, el establecimiento del grado de actividad parafuncional y funcional presente y pasada resulta del todo imposible de objetivar mediante métodos exclusivamente clínicos, por lo cual el establecimiento de la presencia de "bruxismo actual" con base en este criterio se nos antoja, cuanto menos, aventurado (24,25).

Algunos autores, con buen criterio, intentan realizar una clasificación del bruxismo del sueño en bruxismo presente (en el momento actual) y bruxismo pasado. En nuestra modesta opinión, tan solo estudios longitudinales con estudios de polisomnografía completa bajo registros de audio y vídeo serían apropiados para mantener tal clasificación. Dado que los episodios de bruxismo se referirían a la memoria que por parte del paciente (o cónyuge, compañero de habitación, hermano, etc.) cuenten sobre dicho hábito, y habida cuenta de los innegables factores (p.ej., memoria pasada autopercibida) que pueden tener lugar en la entrevista con el paciente, se nos antoja imposible que el establecimiento de episodios de bruxismo pasado pueda tener fiabilidad alguna, sobre todo en pacientes de nueva aparición en nuestras consultas.

Por otro lado, no deberíamos perder de vista que incluso la realización de registros electromiográficos de la actividad bruxista pueden ofrecer una enorme variabilidad de resultado entre una noche y otra (aproximadamente hasta en un 25%) y que pueden depender de varios factores. De hecho, la variabilidad de episodios de bruxismo del sueño con presencia de rechinamiento dentario se ha llegado a estimar incluso en un 50% (2,25,27).

Todo esto nos lleva a la conclusión de que, aunque el diagnóstico de sospecha, por motivos puramente operativos, se realice en la consulta odontológica basándose en unos signos que afectan a la cavidad oral y al aparato masticatorio, el diagnóstico de confirmación debería realizarse siempre con un control de la actividad electromiográfica de la musculatura masticatoria y, por tanto, con los medios diagnósticos apropiados.

Además de los cuestionarios de evaluación y los métodos de evaluación clínica, se han desarrollado varios instrumentos diagnósticos con propósito clínico o de investigación, como los dispositivos intraorales y los métodos de registro de actividad muscular.

La actividad bruxista puede estimarse mediante el uso de dispositivos intraorales (férulas u ortosis oclusales), bien mediante la observación de las facetas de desgaste (presencia, distribución, patrón de desgaste, evolución en el tiempo), o bien por la medición de la fuerza oclusal ejercida, mediante el empleo de sensores de fuerza embebidos en la resina acrílica de la férula para la cuantificación del número y duración de los contactos oclusales mediante un dispositivo computarizado extraoral. (25,28).

En cuanto a los métodos de registro de la actividad muscular, los sistemas de registro electromiográfico portátiles fueron desarrollados a principios de los años 70. Estos sistemas pueden estimar la actividad muscular masticatoria mediante la medición, durante periodos de tiempo, del número, intensidad y magnitud de los eventos bruxistas con una precisión aceptable.

Aunque se han propuesto criterios específicos para la detección de actividad bruxista con sistemas de registro portátil de electromiografía (EMG), su validez en amplias muestras de población no ha sido todavía establecida en la actualidad (25).

Los resultados obtenidos con ambos sistemas pueden no registrar de modo fiable el estado de bruxismo en un momento determinado, dado el elevado grado de variabilidad

del registro entre las distintas noches, así como el grado de incomodidad que generan ambos métodos de registro (presencia de cables y electrodos en la cara del paciente, o de una férula en el interior de la boca, que puede reducir o exacerbar la actividad bruxista).

Otra de las limitaciones de estos dispositivos de registro EMG portátil es que tienden a sobreestimar la actividad relacionada con el bruxismo al carecer de registros de audio y vídeo. Ciertos estudios, como el realizado por Duktra y cols., han demostrado que en los pacientes bruxistas hasta un 30% de la actividad muscular mandibular presente NO es específica de los episodios de bruxismo. Los dentistas que utilicen este tipo de registros EMG para el diagnóstico de bruxismo deberían ser conscientes de la posibilidad de la presencia de un trastorno del sueño concomitante (p.ej., movimientos periódicos de miembros) (8, 25, 29).

Recientemente se han desarrollado dos dispositivos en miniatura que registran la actividad electromiográfica de la musculatura elevadora mandibular: Bitestrip® y Grindcare®. El primero se coloca como un sensor a nivel del músculo masetero y registra actividad electromiográfica nocturna durante un periodo de unas 5-6 horas. El segundo, además de registrar la actividad electromiográfica del temporal anterior, puede ser utilizado como dispositivo de *biofeedback* (30,31).

En la actualidad, la validez diagnóstica de dichos dispositivos en grupos de pacientes con y sin bruxismo debe ser todavía demostrada por estudios independientes.

Figura 3

Figura 3		
El Bitestrip® es un método de cuantificación de los episodios de bruxismo nocturno. Su facilidad de empleo en entorno ambulatorio no supera la escasa validación del método frente a dispositivos más fiables.	El Grindcare® permite su uso como dispositivo de registro de episodios de apretamiento dentario en ámbito ambulatorio mediante unos electrodos colocados a nivel del músculo temporal. Tampoco está suficientemente validado y se suele emplear más como dispositivo de *biofeedback*	La electromiografía completa es el único medio fiable de registro de la ARMM que caracteriza a los episodios de bruxismo del sueño y que permite su cuantificación de un modo objetivo

El estudio mediante polisomnografía completa con registro de audio y vídeo y atendida durante toda la noche por un técnico de laboratorio del sueño en medio hospitalario (registros poligráficos tipo I) se ha convertido en el "gold standard" para el diagnóstico de trastornos del sueño (2).

Permite la evaluación de diferentes parámetros fisiológicos del sueño (EEG, EMG, ECG, electrooculograma, esfuerzo respiratorio y abdominal, saturación de oxígeno, flujo respiratorio), mientras que el registro de audio y vídeo permiten la detección de episodios de ARMM –orofaciales y otros tipos de actividad muscular durante el sueño (2, 25)–.

Los criterios diagnósticos validados para el diagnóstico de bruxismo en un laboratorio del sueño muestran niveles de sensibilidad de un 72% y de especificidad del 94% (26).

Pese a que el estudio de polisomnografía completa (tipo I) no se emplea de modo rutinario para el diagnóstico de bruxismo del sueño excepto para propósitos de investigación, el clínico debería adoptar la estrategia de remitir al paciente a un laboratorio del sueño cuando exista la sospecha de coexistencia de otro trastorno del sueño (apnea del sueño, epilepsia relacionada con el sueño, trastorno de comportamiento en sueño REM, trastornos neurológicos o movimientos periódicos de miembros) (32, 33).

En el caso en concreto del bruxismo del sueño se han desarrollado unos criterios diagnósticos de investigación mediante la cuantificación y clasificación de los episodios de ARMM en el estudio polisomnográfico (2, 25,26).

Dichos criterios diagnósticos son los siguientes:

1.- La amplitud media del registro EMG debe ser como mínimo el 10% de actividad de máximo apretamiento voluntario diurno.

2.- Existen diferentes tipos de episodios de ARMM:

- *Episodio fásico:* como mínimo 3 brotes de actividad EMG de una duración entre ≥0.25 segundos y <2 segundos.

- *Episodio tónico:* 1 brote de actividad EMG que dura >2 segundos.
- *Episodios mixtos:* presencia de brotes tanto tónicos como fásicos.

En cualquier caso y para ser considerados parte de un mismo episodio de bruxismo, los brotes deben de estar separados por <2 segundos.

El diagnóstico de bruxismo se debe de realizar en base a:

- *El índice de ARMM:* número de episodios de ARMM por hora de sueño.
- *El índice de brotes:* número de brotes de actividad electromiográfica por hora de sueño.
- *El índice de tiempo de bruxismo (%)*: tiempo total "bruxando"/tiempo total del sueño x 100.
- *Sonidos de rechinamiento dentario:* al menos 1 episodio de ARMM con presencia de ruido de rechinamiento dentario.

El diagnóstico positivo de bruxismo del sueño se realiza en base a la frecuencia de episodios de EMG con historia positiva de rechinamiento dentario o la confirmación en el laboratorio del sueño. En estos casos el mejor nivel de fiabilidad se obtiene con PSG con registro de audio-vídeo y la *presencia de al menos dos episodios* de ARMM con ruidos de rechinamiento dentario.

El bruxismo, en base a estos criterios se clasifica como:

BAJA FRECUENCIA DE BRUXISMO: cuando el índice de ARMM es ≥2 y <4

ALTA FRECUENCIA DE BRUXISMO: cuando el índice de ARMM es ≥4 o el índice de brotes es ≥25.

4.- MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS y FISIOPATOLOGÍA DEL BRUXISMO

Es importante hacer la distinción entre FACTORES DE RIESGO (factores que se derivan de estudios de carácter longitudinal como parte de una relación causal que incremente de modo directo la probabilidad de que una enfermedad se manifieste) y de INDICADORES DE RIESGO.

Estos últimos están derivados de estudios seccionales cruzados, son considerados más como factores potenciales de riesgo y tan solo sugieren ciertas asociaciones.

Dada la ausencia de estudios longitudinales en el bruxismo del sueño, la mayoría de los factores etiológicos relacionados con el bruxismo del sueño deberían ser considerados como indicadores de riesgo.

Entre los indicadores de riesgo descritos por Lobbezoo y cols. (16, 34, 35), encontramos indicadores de tipo central o periférico. Un listado de dichos indicadores de riesgo se muestra en la tabla adjunta.

Tabla 1. Indicadores de riesgo de padecer bruxismo del sueño y su nivel de evidencia disponible. Adapatación de Lobezzo *et al.* 2009.

Indicadores de riesgo descritos en la literatura y su nivel de evidencia	Nivel de evidencia
Factores morfológicos	
* Anatomía del esqueleto orofacial	Ausencia
* Morfología de la articulación/oclusión	Ausencia
Psicosociales	
* Stress y ansiedad	Creciente
* Factores de personalidad (competitividad)	Creciente
Factores biológicos y fisiológicos	
* Lesión traumática	Presente
* Factores genéticos (Herencia)	Creciente
* Microdespertares	Presente
* Trastornos respiratorios relacionados con el sueño	Presente
* Compuestos neuroquímicos (catacolaminas	Presente
Factores exógenos	
* Medicación (ISRS etc…)	Presente
* Drogras de recreo (Éxtasis…)	Presente
* Alcohol, cafeína, tabaco	Presente

La etiología exacta y la fisiopatología del bruxismo del sueño siguen en la actualidad siendo una incógnita, y no puede afirmarse con rotundidad que exista un único factor causal asociado. Sin embargo, la información derivada de los estudios realizados en laboratorios del sueño ha comenzado a aportar en las últimas décadas un poco más de luz en el conocimiento de ciertos fenómenos que parecen estar ligados al desarrollo de esta actividad oromotora durante el sueño.

En la actualidad, la etiología del bruxismo nocturno puede considerarse multifactorial, y muchos estudios demuestran que está regulada centralmente, probablemente a nivel del tronco de encéfalo. Los episodios de bruxismo del sueño tienen lugar sin una aparente

participación cortical, a diferencia de otros fenómenos como la masticación, y se ven íntimamente relacionados con episodios de microdespertar y de activación del sistema nervioso simpático (8, 16, 34).

Aunque en el pasado el estrés emocional y los factores periféricos a nivel dental (presencia de interferencias o prematuridades oclusales) eran considerados factores etiológicos importantes, en la actualidad la evidencia del papel de dichos factores en la génesis del bruxismo del sueño es cuanto menos escasa (8, 16).

Los principales factores relacionados con la génesis del bruxismo del sueño son los siguientes:

Factores genéticos

Existen ciertos datos que parecen sugerir la presencia de un factor genético en la etiopatogenia del bruxismo del sueño. Hasta la fecha, dichos datos proceden de cuestionarios sobre amplias muestras de población y sobre estudio de gemelos (6, 23).

Así, en más del 80% de los casos estudiados, el bruxismo del sueño presente en la infancia parece persistir en la edad adulta. Entre el 20-50% de los pacientes con bruxismo del sueño tienen un pariente directo que también refiere el haber rechinado los dientes en algún momento de su vida. En un estudio sobre gemelos, se encontró más concordancia de este trastorno en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos. Los niños de padres que padecen bruxismo del sueño parecen tener también una predisposición mayor al desarrollo de este hábito que los niños de padres sin bruxismo del sueño o de pacientes que tan solo presentan hábito de apretamiento diurno (8,36, 37).

No obstante, es muy importante reseñar que a día de hoy la evidencia sobre el papel de los factores genéticos en el bruxismo del sueño es muy escasa. Serán necesarios estudios realizados sobre muestras de población con diagnósticos realizados en laboratorio del sueño y posteriormente estudios genéticos sobre el ADN obtenido por muestras de sangre de individuos o familias candidatas. Sin embargo, la dificultad para la obtención de muestras amplias requerirá la realización de estudios multicéntricos y del control estricto de otras variables que puedan influir en los resultados (23).

Por otro lado no debemos de olvidar que el bruxismo del sueño se presenta de modo concomitante con ciertas parasomnias como el hablar durante el sueño, etc… y se ha sugerido que el efecto genético compartido puede llegar a ser de hasta un 30% (8,36, 37,38).

Así pues, es probable que los estudios que se realicen en un futuro no aporten evidencia de que un único gen sea el responsable de la aparición de este trastorno, sino que el polimorfismo genético sea responsable en ciertos casos de la aparición de un cierto hábito o actividad motora diurna o nocturna, no exclusivamente del bruxismo nocturno (23) .

Además, es importante también destacar el hecho de que los estudios genéticos que se realicen en un futuro deberán tener en cuenta el papel de la influencia del entorno familiar, puesto que se ha demostrado que ciertos niños tienden a imitar los comportamientos paternos y pueden aprender a apretar los dientes al ver a sus padres reaccionar ante eventos estresantes, ira o frustración.

Compuestos neuroquímicos

Dado que muchos compuestos neuroquímicos y neurotransmisores están involucrados en el origen y modulación de los movimientos mandibulares durante el sueño, la alteración de los mismos se ha postulado como uno de los factores etiológicos del bruxismo del sueño (8).

De este modo, todos los neurotransmisores que juegan un papel en la regulación de los ciclos de sueño-vigilia, la respuesta al estrés y la actividad vegetativa se han visto sometidos al escrutinio de la comunidad científica a la hora de determinar su posible papel en la génesis del bruxismo del sueño.

A mediados del siglo XX y dada su importancia reconocida en el origen de los trastornos del movimiento de tipo degenerativo como la enfermedad de Parkinson, se propuso que la dopamina podía estar implicada en la génesis del bruxismo del sueño (39,40).

No obstante, el tratamiento con L-dopa, un percusor dopaminérgico, tan solo ha mostrado efectos limitados a la hora de controlar el bruxismo del sueño, del mismo modo que la bromocriptina, un agonista dopaminérgico. Los niveles de dopamina, de hecho, no son muy elevados durante el sueño, pero pueden verse ligados a los fenómenos de activación cortical o microdespertar (39,40,41,42,43,44).

El papel de la adrenalina y noradrenalina en el origen del bruxismo del sueño ha sido también ampliamente debatida, debido a su relación con el aumento de actividad simpática a nivel cardíaco que precede a los episodios de bruxismo del sueño. De este modo, el tratamiento con clonidina, un agonista adrenérgico, consigue disminuir los episodios de bruxismo hasta en un 60% (46). Se postula que la actividad noradrenérgica es crítica en los minutos previos a la transición del sueño no REM a la fase REM, uno de los momentos en los que se producen los episodios de bruxismo del sueño.

Fármacos análogos del ácido gamma-aminobutírico (GABA), como el clonazepam y diazepam, se han mostrado eficaces a la hora de disminuir los episodios de bruxismo del sueño, pese a sus elevados efectos colaterales. Esto ha despertado un interés en el papel del GABA en la modulación de los episodios de bruxismo del sueño. Sin embargo, la relación parece ser puramente indirecta, pues el GABA está relacionado con prácticamente todos los sistemas neuronales de control de la vigilia, el sueño y la activdad motora (46).

La evidencia del papel de la serotonina en el origen de la ARMM en pacientes con bruxismo del sueño también es limitada. De hecho, el tratamiento con fármacos como antidepresivos tricíclicos, que regulan sus niveles en el SNC, no parece afectar significativamente a los niveles de bruxismo del sueño. Sin embargo, otros estudios han mostrado que la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, paroxetina, etc.) eran capaces de desencadenar o agravar los episodios de bruxismo del sueño en algunos pacientes y que su efecto se podía revertir tras la administración de buspirona (8,23,47).

Dado que los datos recabados en torno al papel de los diferentes neurotransmisores en el origen del bruxismo del sueño hacen referencia a evidencias indirectas derivadas de reportes de casos donde se muestra la respuesta a una determinada medicación, es necesario que se realicen estudios prospectivos y ensayos clínicos controlados y randomizados antes de obtener conclusiones al respecto (8).

Fenómenos de microdespertar

La mayoría de los fenómenos de ARMM (75-88%) se presentan asociados a fenómenos de microdespertar (8,23). Estos fenómenos son definidos como breves despertares del sueño con una duración de entre 3-10 segundos, caracterizados por un incremento de la actividad EEG, cardíaca, autonómica y muscular, sin retorno completo a un estado de consciencia. Estos fenómenos de microdespertar se producen de modo normal entre 6-14 veces por hora a lo largo de la noche, como respuesta de un cerebro "durmiente" a estímulos externos e internos (47,48).

Los episodios de ARMM se presentan con más frecuencia en los estadios 1-2 del sueño NREM y en los cambios de un estadio del sueño a otro, especialmente en la transición del sueño NREM al sueño REM.

El papel de los fenómenos de microdespertar en la génesis del bruxismo del sueño se ha visto reforzado con la realización de un estudio experimental donde se inducían fenómenos de microdespertar mediante el uso de sensores de vibración. Este estudio demostró que en un 80% de los sujetos de experimentación, los fenómenos de microdespertar inducidos se acompañaban de fenómenos de rechinamiento dentario. Sin embargo, este fenómeno ocurría solamente en los pacientes diagnosticados de bruxismo del sueño pero no en el grupo control (23).

Actividad del sistema nervioso simpático a nivel cardíaco

Los resultados obtenidos de estudios realizados en laboratorios del sueño han puesto en evidencia el papel innegable que juega el sistema nervioso autónomo en el origen del

bruxismo del sueño. Así se ha demostrado que el inicio de los episodios de ARMM se asocian a una cascada de eventos fisiológicos que tienen lugar de modo más o menos constante junto con los anteriormente citados fenómenos de microdespertar (2, 49):

1.- Entre 4-8 minutos antes del inicio de la ARMM, se produce un incremento de la activación del sistema nervioso simpático a nivel cardíaco, junto con un descenso de la actividad parasimpática

2.- Aproximadamente 4 segundos antes de la ARMM, se produce un incremento de la actividad cortical a nivel cerebral, como queda registrado en el EEG (fenómenos de microdespertar).

3.- Aproximadamente un segundo antes del inicio de los fenómenos de ARMM, se producen varios fenómenos concomitantes:

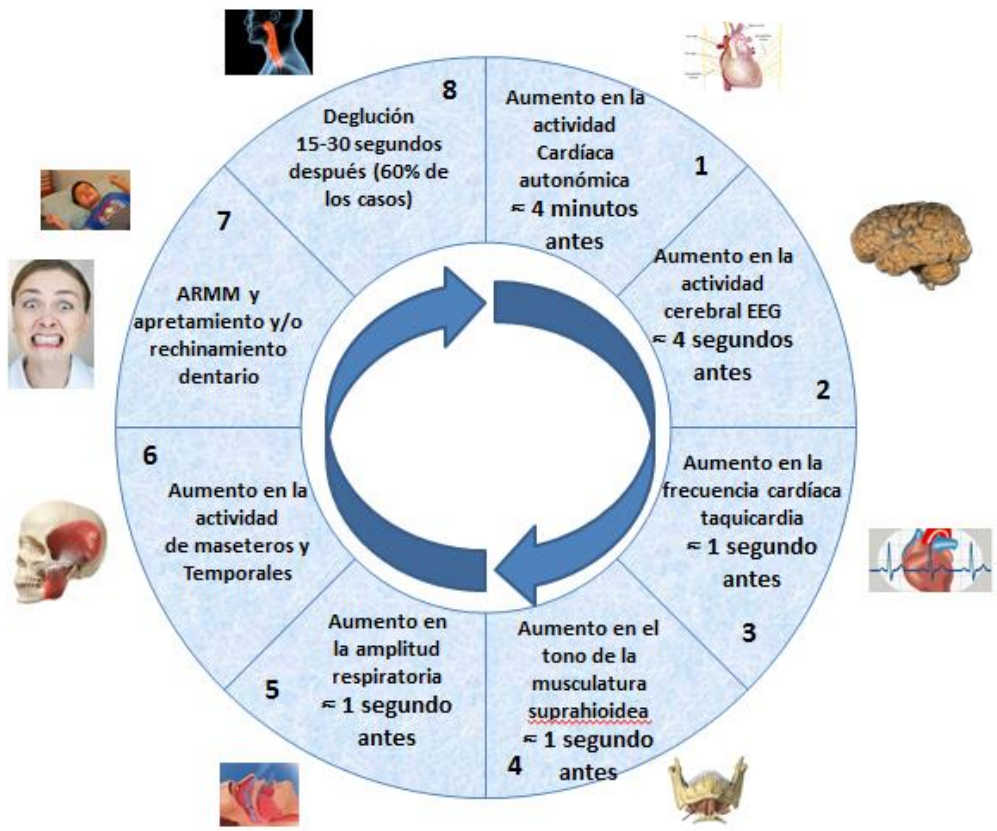
- Un aumento de la frecuencia cardíaca de aproximadamente un 25%.
- Un incremento de la actividad electromiográfica de los músculos responsables de la apertura de la boca y de la apertura de la vía aérea superior (fundamentalmente la musculatura suprahioidea).
- Un aumento de la amplitud respiratoria que se muestran como dos respiraciones profundas.
- Un aumento de la presión sanguínea tanto sistólica como diastólica.

4.- Se produce entonces un incremento del tono de la musculatura elevadora mandibular (maseteros y temporales) con la aparición del episodio de ARMM, con presencia o no de rechinamiento dentario

5.- Hasta en un 60% de los casos dicho fenómeno de ARMM será seguido por un fenómeno de deglución durante los 5-15 segundos siguientes al episodio de ARMM.

Una representación de dicha cascada de eventos puede observarse en la figura 4

Figura 4: Cascada de eventos fisiopatológicos que tienen lugar antes del desencadenamiento de la actividad rítmica muscular masticatoria (ARMM), que constituye los episodios de bruxismo del sueño. Adaptado de Lavigne G. *et al.* JOR. 2008.



El papel de la activación del sistema nervioso simpático en la génesis del bruxismo del sueño se ha visto reforzada con los hallazgos de algunos estudios en los cuales la

administración de clonidina reducía la probabilidad de aparición de fenómenos da ARMM en más de un 60% de los casos (46).

Factores exógenos

Varias condiciones médicas o factores exógenos se han visto asociados a la presencia de bruxismo del sueño o de actividades oromotoras durante el sueño o la vigilia.

Cuando el bruxismo del sueño se asocia con la presencia de algún tipo de enfermedad médica o con la ingesta de determinados fármacos o drogas de recreo, el bruxismo del sueño es considerado como secundario o yatrogénico (16,50,51).

Las enfermedades médicas y/o neurológicas que se han visto más frecuentemente asociadas al bruxismo del sueño son trastornos del movimiento como (síndrome de Hungtinton o enfermedad de Parkinson), demencia, epilepsia, síndrome de déficit de atención-hiperactividad, reflujo gastroesofágico, otros trastornos del sueño como parasomnias (habla durante el sueño, sonambulismo, enuresis, trastorno del comportamiento en el sueño REM), movimiento periódico de miembros o síndrome de piernas inquietas. Así mismo, el bruxismo del sueño se presenta asociado con frecuencia con la presencia de cefaleas, dolor orofacial y trastornos respiratorios relacionados con el sueño (51,52,53).

Está aún por determinar si la relación entre el bruxismo del sueño y estos trastornos es simplemente una situación de prevalencia coincidente de dos situaciones médicas paralelas o independientes o si una situación puede desencadenar o provocar agravamiento de la otra (8).

Entre los factores o sustancias exógenas, el consumo de tabaco, alcohol, cafeína, ciertos medicamentos como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y drogas de recreo como el éxtasis se han visto asociados a la aparición de episodios de bruxismo del sueño (8,16, 53).

Factores psicológicos y estrés emocional

Ciertos aspectos de índole psicosocial, como la ansiedad o el estrés emocional, se han visto con frecuencia asociados al bruxismo del sueño (54).

En pacientes bruxómanos, tanto niños como adultos, se ha puesto de manifiesto un aumento de los niveles de catecolaminas en la orina en relación con los niveles encontrados en grupos control. Estos resultados se han relacionado con un aumento de los niveles de estrés emocional que activarían el eje hipotalámico-suprarrenal responsable de la liberación de catecolaminas (55).

Sin embargo, en otros estudios que utilizaron criterios fundados en el DSM-IV para definir los niveles de ansiedad, no se encontraron resultados significativos que pusieran de relevancia este hecho (8,23).

Más recientemente, hallazgos de estudios basados en cuestionarios sugieren que los pacientes bruxistas tienen un déficit en sus estrategias de adaptación a la hora de afrontar el estrés, parecen tener mayores niveles de ansiedad y presentar un tipo A de personalidad: perfeccionismo y elevadas expectativas en el cumplimiento de sus obligaciones y objetivos (8, 56).

Estos factores psicosociales se han relacionado sobre todo con el hábito de apretamiento diurno. De hecho, el apretamiento dentario puede considerarse un hábito adaptativo o

un comportamiento reactivo aprendido (para afrontar el estrés, la ansiedad y los requerimientos sociales) (8, 57).

Hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios en relación con la influencia de los factores psicológicos y el estrés emocional están basados en el empleo de cuestionarios y, por lo tanto, deberían ser interpretados con cautela en ausencia de estudios objetivos en laboratorios del sueño que confirmaran el diagnóstico de bruxismo del sueño.

En un estudio realizado con EMG portátil, tan solo el 8% de los sujetos estudiados mostró una relación entre eventos estresantes, acontecidos el día anterior al registro, con el diagnóstico por EMG de bruxismo nocturno. En otro estudio tampoco se encontró relación entre el grado de ARMM y los niveles de ansiedad y estrés. De hecho, el grupo con menor frecuencia de ARMM reportaba mayores niveles de estrés y mayor grado de dolor mandibular la mañana siguiente, lo que contradice la hipótesis de que un aumento del estrés causa un aumento de la actividad bruxista (58).

A la hora de entender las causas del bruxismo, hay que reconocer la dificultad de aislar el papel del estrés y la ansiedad de los cambios concomitantes en el sistema nervioso autónomo y la excitabilidad motora y de un estado alterado de "vigilancia fisiológica". El alto grado de heterogeneidad entre los marcadores biológicos y psicosociales pueden evitar una descripción simple y válida de la relación causal entre estrés, ansiedad y bruxismo (23).

Situaciones de comorbilidad

El bruxismo del sueño se ha observado con frecuencia en situación de comorbilidad con gran cantidad de trastornos médicos, como síndrome de déficit de atención, trastornos

del movimiento (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Hungtinton…), demencia, epilepsia y reflujo gastroesofágico. El bruxismo del sueño se ha visto asociado con frecuencia a otros trastornos del sueño como parasomnias, movimiento periódico de miembros, síndrome de piernas inquietas y otros trastornos respiratorios relacionados con el sueño (2,8).

Como ya hemos citado anteriormente, se necesita evaluar si se trata de pura coincidencia temporal de dos situaciones o trastornos que se presentan de modo paralelo, o bien si alguno de estos trastornos agrava o causa el otro (8).

Dado el innegable interés que presentan en la actualidad para el campo de la Medicina del sueño los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, creemos interesante el hacer una mención especial a esta situación de comorbilidad.

Bruxismo y trastornos respiratorios relacionados con el sueño

En cuanto a la relación del bruxismo con los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (síndrome de resistencia de vías aéreas superiores o apnea del sueño), y pese a que con relativa frecuencia se presenten como situaciones comórbidas, los estudios realizados hasta el momento no aclaran una posible relación causa-efecto, moviéndonos en el terreno de las meras hipótesis (23,59,60).

El hecho de que la mayoría de los episodios de bruxismo se produzca en una posición de decúbito supino (al igual que otros trastornos respiratorios relacionados con el sueño) y que el uso de dispositivos de avance mandibular que produzcan una apertura de la vía aérea o el empleo de dispositivos de presión continua positiva controlada (CPAP) reduzcan también la frecuencia de episodios de ARMM (60, 61,62), avalan una estrecha

relación entre ambos procesos. Estos hallazgos avalan la hipótesis de que los episodios de ARMM podrían constituir una actividad oromotora que ayudara a reinstaurar la competencia y, por lo tanto, conseguir una reapertura de la vía aérea superior tras un episodio obstructivo durante el sueño. En este sentido, algunos autores propugnan que en esos casos el bruxismo no debería ser considerado una parafunción, sino más bien una función protectora que ayuda a la supervivencia gracias al efecto de mantenimiento y reapertura de la vía aérea superior (23,61,62). Así pues, los episodios de apnea obstructiva y los episodios de microdespertar que van unidos a los mismos estarían relacionados con la génesis de los episodios bruxistas.

Otra hipótesis alternativa considera los episodios de ARMM como un evento fisiológico motor para mejorar la lubrificación de las estructuras orofaríngeas durante el sueño, precisamente cuando los niveles de deglución y de flujo salivar están altamente disminuidos (61). De hecho, ciertos estudios demuestran que los pacientes bruxómanos raramente degluten durante el sueño (lo cual iría ligado a una disminución del flujo salivar) y que más del 50% de los episodios de rechinamiento dentario concluyen con un movimiento de deglución prolongado (2,8,23,61).

En este sentido, y debido a la existencia de ciertos estudios en los cuales los niveles elevados de ARMM están asociados a poco o nulo grado desgaste dental, hay que tomar siempre en cuenta otros factores a la hora de evaluar el desgaste dental relacionado con el bruxismo del sueño, por ejemplo, el reflujo gastroesofágico, que en muchos casos acompaña a los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (63).

En la tabla adjunta se muestran las situaciones de comorbilidad que se asocian con mayor frecuencia al bruxismo del sueño (Tabla 2).

Tabla 2: Situaciones de comorbilidad más frecuentemente asociadas a la presencia de bruxismo del sueño. Adaptado de De Carra C. *et cols.* Dent Clin North Am 2012; 56: 387-413

Bruxismo del sueño y comorbilidades
Parasomnias * Eneuresis * Sonambulismo * Hablar en sueño * Comportamiento en sueño REM
Otros trastornos relacionados con el sueño * Trastorno respiratorio relacionado con el sueño * Epilepsia relacionada con el sueño * Movimiento periódico de miembros * Síndrome de piernas inquietas * Reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño
Trastornos médicos o psicológicos * Hipertrofia adenotonsilar * Alergias * Síndrome de deficit de atención/hiperactividad * Cefaleas * Dolor orofacial y trastoronos temporomadibulares * Stress y ansiedad * Trastornos del movimiento (Enfermedad de Parkinson, Distonía oromandibular) * Trastornos neurológicos y psiquiátricos (Depresión, demencia)
Otros hábitos o parafunciones * Tics * Apretamiento dentario diurno * Mordisqueamiento de lengua, labios, objetos, onicofagia

5.- TRATAMIENTO DEL BRUXISMO DEL SUEÑO

Antes de comentar las distintas opciones terapéuticas del bruxismo, es importante distinguir entre el bruxismo del sueño (BS) y el bruxismo diurno o de vigilia, ya que son entidades con diferentes etiología, diagnóstico y tratamiento. También es importante saber si estamos ante un cuadro de bruxismo primario, sin causa aparente reconocible, o ante un cuadro de bruxismo secundario a alguna enfermedad (coma, ictus, parálisis cerebral), a la ingesta de fármacos (antipsicóticos, cardioactivos, etc.) o la toma regular de drogas (anfetaminas, cocaína, éxtasis, etc.).

Así mismo, a la hora de tratar los efectos patológicos que puede provocar el BS sobre las estructuras del aparato masticatorio, en especial a nivel dental (desgaste, movilidad, hipersensbilidad), es importante saber si estamos ante un cuadro de bruxismo presente o se trata de un cuadro de bruxismo que tuvo lugar en el pasado, a veces de difícil diferenciación.

El abordaje terapéutico está orientado a prevenir, controlar y disminuir los efectos patológicos que tiene el BS sobre el aparto estomatognático, no habiendo en la actualidad ninguna terapia que se haya mostrado efectiva para eliminar de forma permanente el hábito bruxista.

Información al paciente y control de los factores de riesgo

Nuestra primera aproximación terapéutica en un paciente con BS será la educación, explicándole al paciente, de forma amplia y sencilla, en qué consiste su enfermedad, así como las ventajas y limitaciones de las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad (64). Con el fin de controlar los factores exógenos relacionados con el BS,

mejorar su capacidad de afrontamiento de la enfermedad, disminuir el estrés y facilitar la relajación muscular, iniciaremos nuestro tratamiento aplicando estrategias de modificación de conducta que incluyan el control de factores de riesgo reconocibles (consumo excesivo de tabaco, alcohol, cafeína y drogas), la educación relacionada con la higiene del sueño y las técnicas de relajación (65,66). Así mismo, también se han propuesto otras técnicas que no han sido adecuadamente testadas en ensayos clínicos y que incluyen la hipnosis, el *biofeedback* y la terapia cognitivo-conductual.

En cuanto a los factores de riesgo, cabe mencionar el hábito de tabaquismo. En comparación con los paciente no fumadores, la acción estimuladora de la nicotina sobre el sistema dopaminérgico hace que los episodios de bruxismo nocturnos sean cinco veces más frecuentes (67) y la sintomatología orofacial asociada sea tres veces más frecuente en los pacientes fumadores. El consumo de alcohol también se ha relacionado con el BS, aunque para que se considere un factor de riesgo debe haber una ingesta mínima de cuatro copas de alcohol al día (68). Así mismo, la excesiva ingesta de café (seis o más tazas de café al día) también se ha relacionado con un mayor riesgo de rechinamiento dental durante la noche (69).

Aunque la etiopatogenia y la fisiopatología del BS parecen tener una base neurofisiológica central (actividad de neurotransmisores, microdespertares, etc.) ajena a la voluntad del paciente, se ha demostrado que la colaboración del paciente en la observación del hábito y su implicación en el automanejo del mismo mediante técnicas de autorrelajación son elementos que pueden ayudar a disminuir la frecuencia y actividad muscular masticatoria durante la vigilia, lo cual favorece la relajación muscular y la disminución de los episodios bruxistas durante el sueño (70,71,72).

Férulas oclusales

Las férulas oclusales (también conocidas como férulas de relajación, ortosis oclusales, protectores o mordedores nocturnos, etc.) son dispositivos ortopédicos intraorales removibles, normalmente fabricados con resina acrílica dura, que suele ser de cobertura total (cubriendo todas las piezas dentarias de la arcada maxilar o mandibular) y con un determinado esquema oclusal con la arcada dentaria antagonista.

Un estudio realizado entre dentistas americanos en 1995 encontró que anualmente se prescriben casi tres millones de férulas oclusales en EE.UU., muchas de ellas para controlar el desgaste dental asociado al hábito bruxista (73).

Sin embargo, sigue habiendo controversias en el mecanismo de acción de la férula, y la falta de estudios clínicos randomizados y controlados a largo plazo hace que no exista suficiente evidencia científica que soporte el uso de las férulas oclusales para tratar el BS, y que sólo se considere un tratamiento paliativo que sirve para neutralizar los efectos que tiene el BS sobre las estructuras del aparato estomatognático (74).

La evidencia científica sugiere que el uso de las férulas oclusales durante la noche no ha demostrado su utilidad en la disminución, a medio y largo plazo, de la actividad muscular masticatoria durante el sueño (75). Algunos estudios han demostrado una disminución de entre el 40-50% en el índice de los episodios rítmicos de actividad masticatoria (RMMA) relacionados con el BS, aunque el efecto parece ser transitorio y vuelve a aumentar al cabo de un corto periodo de tiempo, habiendo mucha variabilidad entre pacientes (76).

En cuanto a la duración de los episodios bruxistas, se ha demostrado (77) que la actividad media del hábito bruxista es de 11,4 minutos por noche en los pacientes con BS y de 3,1 minutos por noche en los pacientes no bruxistas. Sin embargo, el uso de

férulas no disminuyó la duración de los episodios bruxistas, aunque los pacientes referían por la mañana un mayor confort mandibular durante el tiempo que las llevaron (76).

Así mismo, parece ser que hasta un 20% de los pacientes con BS que llevan férulas oclusales rígidas de arco completo muestran un aumento de la actividad muscular durante el sueño, siendo este aumento más evidente con el uso de férulas blandas, donde el porcentaje puede llegar a ser del 50% (78).

Figura 5

Ortosis (férula) oclusal de arco completo para el control de los efectos nocivos del bruxismo del sueño sobre el aparato masticatorio	El BS persiste aún llevando la férula dado que el paciente sigue mostrando un progresivo desgaste de la misma. Esto sirve como elemento diagnóstico indirecto de la presencia de BS

En los ensayos clínicos controlados de Duve (76) y Van der Zaag (79) se utiliza la polisomnografía para valorar la eficacia de la férula oclusal de arco completo al compararla con un grupo control que utiliza como placebo una férula palatina sin apoyo oclusal. Ambos tipos de férulas disminuyeron en casi un 50% de los casos la frecuencia de la actividad bruxista, lo que demostraría la falta de relación entre el bruxismo y la oclusión dental. Sorprende que un tercio de los pacientes mostrara un aumento de la actividad bruxista, coincidiendo con los resultados de otro estudio similar hecho por Sjoholm (80). Sin embargo, en el estudio de Harada (81), con EMG, no se encuentra que exista este empeoramiento a corto plazo.

Respecto a la arquitectura del sueño, se observó que el uso de las férulas no afecta al número de microdespertares, aunque un tercio de los pacientes mostraron una tendencia a la disminución del sueño No-REM (76).

El uso de férulas con contacto oclusal restringido a los dientes anteriores (por ejemplo, el NTI –Nociceptive Trigeminal Inhibition System–), en comparación con las férulas de arco completo, parece que han demostrado una mayor efectividad, a corto plazo, para disminuir la actividad EMG de la musculatura elevadora mandibular durante el sueño (82), aunque ninguno de los dos tipos de férulas ha podido demostrar, a medio y largo plazo, una disminución de los patrones RMMA polisomnográficos relacionados con el BS (83).

En el estudio clínico controlado, randomizado y cruzado de Landry *et al.* (84), se hacen estudios polisomnográficos de 13 pacientes bruxistas antes y después de haber llevado dispositivos de avance mandibular (DAM) y férulas oclusales tradicionales, demostrándose que los dispositivos de avance mandibular (DAM) son más eficaces en la disminución de los episodios bruxistas. Así, las férulas oclusales conseguían una reducción del 42% en los episodios de bruxismo por hora, frente al 77% de los DAM. Sin embargo, son necesarios un mayor número de estudios a largo plazo que confirmen dicha efectividad y estudien la posible aparición de efectos secundarios que pueden tener este tipo de férulas (85,86).

Por lo tanto, la indicación de la férulas oclusales relacionada con el bruxismo se limita a situaciones clínicas en las que el BS cursa con sintomatología dolorosa muscular y para prevenir le efectos patológicos que las fuerzas oclusales parafuncionales tienen sobre las piezas dentarias, el periodonto y las restauraciones odontológicas. Así mismo, los DAM estarían más indicados en pacientes bruxistas que además refieran ronquidos o apnea obstructiva del sueño.

Tratamiento farmacológico del bruxismo

En la etiología de los movimientos parafuncionales relacionados con el BS existen multitud de hallazgos que confirman la participación del SNC a nivel del sistema adrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico, donde parece existir una supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos D2 a nivel de las neuronas del complejo nigroestriado, con especial importancia del cuerpo estriado y el lóbulo frontal cerebral (87,88,89,90,91).

Para entender el efecto que tienen ciertas drogas sobre el BS es necesario entender la complejidad del proceso fisiológico que regula y modula el sistema extrapiramidal, haciendo especial mención de las interconexiones que existen en el núcleo del rafe entre las neuronas serotoninérgicas y dopaminérgicas, así como las posteriores proyecciones al córtex prefrontal. Según algunos autores (92), la hiperactividad muscular masticatoria tendría su origen en un desequilibrio neuroquímico ocasionado en los ganglios basales, principalmente debido a una preponderancia del sistema dopaminérgico, acompañada de una hipofunción de los circuitos colinérgicos y gabaérgicos.

Son muchos los fármacos que han sido empleados, experimental o clínicamente, para tratar el BS, haciendo especial mención a los relajantes musculares benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos, los anticonvulsivantes, los betabloqueantes, los fármacos dopaminérgicos, los antidepresivos y los agonistas de los adrenoceptores alfa2 y la toxina botulínica.

Estos fármacos pueden ayudar a controlar el BS, aunque su uso debe limitarse a situaciones puntuales de agudización del hábito bruxista, siempre dentro de un abordaje integral y multidisciplinar que tenga en cuenta sus efectos secundarios potenciales, así como la tolerancia y dependencia que pueden desarrollar por su uso continuado.

Las **benzodiazepinas** (BZD) son drogas que actúan como agentes agonistas de los receptores GABA-A, modulando y favoreciendo la acción del GABA (ácido gamma-amino-butírico)**,** que es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC con acciones sedativas, ansiolíticas, anticonvulsivantes, miorrelajantes y amnésicas. Las BZD se diferencian unas de otras por su afinidad específica a las distintos tipos de subunidades alfa que tiene el receptor GABA-A, aunque también se ha descrito afinidad específica a receptores benzodiacepínicos BZ1 y BZ2, situados también a nivel del receptor GABA-A, estando el receptor BZ1 más relacionado con los mecanismos del sueño y el BZ2 más relacionado con las funciones motoras, sensoriales y de memoria. Hay pocos estudios controlados que valoren la efectividad de las benzodiacepinas en el tratamiento del BS, aunque un reciente estudio, placebo y controlado, demostró una reducción de la actividad bruxista en un 40% con la administración de una dosis única de 1 mg de *clonazepam* una hora antes de ir a dormir (93).

La **buspirona** es una droga ansiolítica, no relacionada químicamente ni con las BZD ni con los barbitúricos, con la ventaja de no producir somnolencia, no interaccionar con el alcohol y con un bajo perfil adictivo, pero con un mecanismo de acción lento que retrasa su efecto ansiolítico en 15 o más días. Es un agonista serotoninérgico, interactuando con los receptores 5-HT1A, aunque también se ha demostrado cierta afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 (94). Ha demostrado efectividad para controlar el BS relacionado con la toma regular de antidepresivos inhibidores selectivos de la recapturación de serotonina (SSRI) (94)

Los **antidepresivos** son drogas comúnmente utilizadas para controlar los trastornos depresivos, aunque algunos de ellos también son utilizados para tratar el dolor crónico, incluyendo el dolor neuropático y el dolor miofascial, independientemente que el paciente tenga o no depresión. Sin embargo, se ha demostrado que los SSRI, en especial

la *fluoxetina* y la *paroxetina*, incrementan el apretamiento y el rechinamiento dentario relacionado con el BS (95,96,97). Aunque la *amitriptilina* es el antidepresivo tricíclico más comúnmente utilizado para el control del dolor crónico craneofacial de origen muscular, no ha demostrado que sea efectivo para disminuir los niveles de bruxismo (98,99). La *Venlafaxina*, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNs), caracterizada por tener un rápido inicio de acción terapéutica, también se ha relacionado con el BS (100).

Los **neurolépticos** o **antipsicóticos** son fármacos que comúnmente, aunque no exclusivamente, se usan para el tratamiento de la psicosis, bloqueando los receptores de la vía de la dopamina en el cerebro y con efectos colaterales que incluyen ganancia de peso, agranulocitosis y la aparición tardía de disquinesia y distonías con contracciones musculares involuntarias y repetitivas de la musculatura, en especial, de la zona craneofacial y cervical (101). Es importante recalcar que estas alteraciones motoras pueden llegar a ser irreversibles si no se tratan a tiempo y que muchas veces los primeros síntomas que se manifiestan son la aparición de bruxismo o el empeoramiento de un bruxismo ya existente. La *clorpropamida* es uno de los neurolépticos que mayor incidencia de problemas motores refiere, pudiendo aparecer durante el periodo de uso de la medicación o por una interrupción abrupta de la misma (102). El aumento considerable de radicales libres en los ganglios basales por el uso prolongado de estos medicamentos parece ser la causa de sus efectos adversos motores (103,104). El propanolol ha demostrado su eficacia en el control del bruxismo relacionado con la toma de neurolépticos (105).

Los **agentes adrenérgicos**. Los *fármacos beta bloqueantes* son antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (receptores beta-1 y beta-2) con importantes efectos cardiovasculares y comúnmente utilizados en el tratamiento de la hipertensión, la

cardiopatía isquémica y las arritmias. Debido a la relación existente entre el sistema nervioso autónomo simpático y el bruxismo (aumento del ritmo cardiaco durante los episodios de bruxismo), el propanolol ha demostrado ser efectivo para controlar el bruxismo (106), aunque es posible que la afinidad cruzada que tiene este tipo de medicación con varios receptores serotoninérgicos también esté relacionada con su efectividad para controlar el BS (107). Por otro lado, los *fármacos alfa-adrenérgicos* son agonistas selectivos de los receptores alfa-2, con efectos sobre la presión arterial y ritmo cardiaco, que han demostrado una disminución de la actividad simpática durante el sueño. La *clonidina,* uno de los fármacos alfa-adrenérgicos más utilizados, ha demostrado que es más eficaz que el propanolol en disminuir el tono simpático en los minutos precedentes al inicio del bruxismo (107), aunque su asociación a cambios en la estructura del sueño (menos sueño REM) y la presencia de severa hipotensión matutina hacen que su uso en el tratamiento del BS sea controvertido (108,109).

Los **fármacos dopaminérgicos**. Un estudio funcional en pacientes bruxistas usando tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) ha revelado la existencia de una marcada asimetría en la densidad de los receptores dopaminérgicos D2 a nivel del complejo neuronal nigroestriado (97). Estudios con polisomnografía y marcadores radioactivos (109,110,111) demostró que la *bromocriptina* (agonista D2 que actúa a nivel central y periférico y que es utilizado en los trastornos hipofisarios y la enfermedad de Parkinson) mostró una disminución significativa de los valores EMG en pacientes bruxistas, en comparación con el grupo placebo. Otro estudio polisomnográfico en un paciente con gran bruxismo que tenía fracturas frecuentes en su rehabilitación protésico-dental implantosoportada, demostró que la toma de *pergolide* (agonista D1/D2) provocaba una clara mejoría en sus niveles de bruxismo, que incluso se mantenía hasta un año después de haber retirado la medicación (112).

Los **antiepilépticos** son fármacos comúnmente utilizados en el dolor orofacial neuropático y en las alteraciones neuromotoras como la epilepsia. Series de casos clínicos (113) han insinuado una mejora en los niveles de bruxismo con la toma de *gabapentina* (sin acciones gabaérgicas, uniéndose a la subunidad proteica alfa2-delta de los canales de calcio dependientes del voltaje confinados en el SNC), *tiagabina* (114) (con acciones gabaérgicas, al inhibir la recapturación del neurotransmisor GABA) y el *topiramato* (115) (con acciones gabaérgica e inhibidora de los receptores del glutamato y de la anhidrasa carbónica).

La **toxina botulínica tipo A** es un fármaco que produce parálisis muscular mediante el bloqueo de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. En un estudio clínico randomizado y doble ciego con 12 pacientes bruxistas se demostró una reducción de la actividad electromiográfica y de los eventos bruxistas en los pacientes infiltrados con toxina botulínica, aunque los autores concluyen que su efecto sobre el BS se debe más a su acción inhibitoria muscular periférica que a su posible acción sobre el SCN (116,117).

Para terminar, cabe mencionar que la efectividad y seguridad del uso de los fármacos descritos en el tratamiento del BS debe ser contrastado con un mayor número de estudios clínicos controlados y aleatorizados.

Tabla 3 . Resumen de los tratamientos más comúnmente empleados para el bruxismo del sueño junto con sus niveles de evidencia Adaptado de Carra et al. 2012

OPCIONES TERAPÉUTICAS DEL BRUXISMO DEL SUEÑO	EFECTO	NIVEL EVIDENCIA	COMENTARIOS
Férulas oclusales			
▪ **Férula blanda oclusal**	Neutro	Moderado	Uso limitado de tiempo. Puede aumentar la actividad EMG.
▪ **Férula rígida de arco completo**	Positivo	Moderado	Puede empeorar los TRS
▪ **Dispositivo avance mandibular**	Positivo	Moderado	Uso limitado de tiempo

▪ **Férula rígida de contacto anterior (férula NTI)**	Positivo	Moderado	Uso limitado de tiempo: mordida abierta anterior
Tratamientos dentales			
▪ **Tratamiento oclusales (tallado selectivo, prótesis u ortodoncia)**	Cuestionable	Bajo	Sobretratamiento. Debe evitarse
Manejo del comportamiento			
▪ **Educación, explicando las causas y factores de riesgo**	Cuestionable	Bajo	
▪ **Eliminación de los factores de riesgo diurnos (café, alcohol, tabaco)**	Positivo	Bajo	
▪ **Técnicas que faciliten la relajación física y mental (higiene del sueño, respiración abdominal, yoga, meditación)**	Cuestionable	Bajo	
▪ **Biofeedback**	Cuestionable	Bajo	
▪ **Terapia cognitivo-conductual**	Cuestionable	Bajo	
Farmacoterapia			
Ansiolíticos y Miorrelajantes			
▪ **Clonazepam**	Positivo	Moderado	Riesgo de dependencia
▪ **Busporina**	Positivo	Serie de casos	
Antidepresivos			
▪ **Amitriptilina**	Sin efecto	Serie de casos	
▪ **SSRI (fluoxetina y paroxetina)**	Empeora	Moderado	
▪ **ISRNs (venlafaxina)**	Empeora	Serie de casos	
Neurolépticos			
▪ **Clorpropamida**	Empeora	Alto	
Cardioactivos			
▪ **Beta-bloqueantes (propanolol)**	Mejora	Moderado	Riesgo de hipotensión
▪ **Alfa-adrenérgicos (clonidina)**	Mejora	Moderado	Riesgo de hipotensión
Dopaminérgicos			
▪ **Pergolide**	Mejora	Serie de casos	
▪ **Levadopa**	Modesto	Moderado	
▪ **Bromocriptina**	Modesto	Serie de casos	
Antiepilépticos			
▪ **Gabapentina**	Modesto	Serie de casos	
▪ **Tiagabina**	Modesto	Serie de casos	
▪ **Topiramato**	Modesto	Serie de casos	
Toxina botulínica	Sin efecto	Serie de casos	Mejora la hipertrofia muscular asociada al BS

CONCLUSIONES

Ante un paciente que se presente en la consulta con bruxismo del sueño es importante determinar qué actitud terapéutica vamos a seguir, dado que nuestro objetivo irá casi

siempre orientado a prevenir y tratar los efectos patológicos que tiene este sobre el aparato masticatorio.

Quizás un elemento a tomar en consideración es la toma de conciencia de un cambio de paradigma en cuanto al enfoque del bruxismo del sueño con respecto al bruxismo de la vigilia. Del mismo modo es sumamente importante realizar el diagnóstico diferencial del bruxismo primario o idiopático del bruxismo secundario o iatrogénico.

En el bruxismo de la vigilia el paciente acude por lo general a la consulta del odontólogo, que será el encargado de su manejo clínico. Sin embargo, el odontoestomatólogo que se enfrenta a un paciente con bruxismo de la vigilia no debería perder de vista dos aspectos. Por un lado, es importante descartar que el bruxismo que presente el paciente sea signo de una enfermedad o proceso subyacente (enfermedad neurológica, psiquiátrica, ingesta regular de medicación o drogas, etc.), en cuyo caso la remisión al especialista apropiado para su tratamiento pertinente es más que aconsejable. Por otro lado, existe un alto grado de concordancia entre la presencia de bruxismo de la vigilia con el bruxismo del sueño, siendo este último aspecto también importante de cara a futuras intervenciones diagnósticas o terapéuticas

En el caso del BS, el paciente puede acudir al odontoestomatólogo por alguna de las manifestaciones clínicas en el aparato masticatorio o la esfera orofacial, o bien ser detectado y diagnosticado en una Unidad del Sueño por el especialista.

En el caso de que el paciente acuda primariamente al odontoestomatólogo, es del todo indispensable un conocimiento profundo por parte del mismo tanto de las situaciones médicas o medicamentosas que pudieran estar involucradas en su origen, como de las situaciones de comorbilidad que con frecuencia se ven asociadas con el BS. En este último caso, cobran especial relevancia los trastornos respiratorios relacionados con el

sueño, dado que por su elevada tasa de morbilidad-mortalidad deberían ser diagnosticados cuanto antes.

Por ello es determinante una actitud proactiva por parte del odontoestomatólogo a la hora de referir al paciente a una Unidad del Sueño para que se realice un diagnóstico pormenorizado del problema del paciente, y de este modo se pueda, en el caso apropiado, proceder a su tratamiento por el especialista. Así pues, un aspecto importante en el manejo terapéutico del BS es el estudio y tratamiento de las alteraciones del sueño, ya que la mejora en la cantidad y calidad del mismo conlleva una disminución de los episodios bruxistas.

En el caso de que el BS sea detectado por el especialista en Medicina del sueño es importante la colaboración estrecha con el odontoestomatólogo. Dado que este será en última instancia el encargado de la realización de procedimientos para prevenir los efectos nocivos del BS en el aparato masticatorio del paciente, el odontólogo habitual debería tener una formación mínima en Medicina del sueño y un conocimiento de las situaciones de comorbilidad que acompañan con frecuencia a este proceso y que hacen que a menudo el tratamiento sea multidisciplinar. Dicho de otro modo, la reevaluación periódica del paciente y el control en la Unidad del Sueño deberían ser también adoptados como procedimientos si no rutinarios, al menos habituales.

Es importante reseñar que el empleo de férulas oclusales de modo sistemático debería ser cuanto menos cuestionado, puesto que algunas de ellas, en determinadas situaciones, pueden agravar episodios cuando no bruxistas, sí de trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Es también importante que el odontoestomatólogo que se encargue del tratamiento tenga una formación específica en disfunción craneomandibular y dolor orofacial, dado que a menudo estos pacientes son detectados no solo por la presencia de desgaste dental, sino por la presencia de síntomas en el

aparato masticatorio (dolor en la musculatura, artralgia, cefaleas, bloqueos articulares etc…), que deberían ser correctamente diagnosticados y/o tratados.

Por otro lado, nunca debe perderse de vista que hasta que se desarrollen dispositivos de monitorización portátil con una fiabilidad testada, el diagnóstico de certeza del BS debería ser realizado en la Unidad del Sueño. Esto permitirá detectar alteraciones del sueño concomitantes al BS que dichos dispositivos no son, a día de hoy, capaces de detectar. Todo ello redundaría en un mejor diagnóstico y atención de nuestros pacientes.

Este último aspecto cobra una mayor relevancia cuando hablamos de investigación, puesto que los criterios de diagnóstico del BS se basan en los estudios polisomnográficos y por tanto deben de ser realizados en una Unidad del Sueño, siendo el "gold standard" diagnóstico a día de hoy la polisomnografía completa bajo registro de audio y vídeo.

Nuestra primera aproximación terapéutica en un paciente con BS será la educación, mediante la explicación al paciente de forma amplia y sencilla en qué consiste su enfermedad, así como las ventajas y limitaciones de las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Debemos conseguir un adecuado nivel de concienciación por parte del paciente para que controle de forma eficaz los posibles factores de riesgo (ingesta de tabaco, alcohol, café, drogas y medicación), mejore su higiene del sueño y sea capaz de aplicar técnicas que promuevan la relajación física y mental (respiración abdominal, yoga, meditación, relajación muscular progresiva de Jacobson, etc.). En el caso en concreto del bruxismo de la vigilia, los dispositivos de *biofeedback* se han mostrado especialmente útiles.

En los casos de BS asociado a dolor matutino en la musculatura masticatoria (debido a una co-contracción muscular o una irritación muscular de inicio retardado) o cuando se

observen signos de sobrecarga dental (desgaste dental, abfracciones, sensibilidad dental, etc.), puede estar indicado el uso nocturno de una férula oclusal rígida de arco completo, aunque si existen otros factores de riesgo relacionados con el SAHOS (retrognatia, macroglosia, Mallampati tipos III y IV, hipertrofia adenoamigdalar, tamaño de cuello superior a 42 cm o IMC superior a 28 kg/m^2) estaría más indicado utilizar un DAM. En el caso que detectemos factores de riesgo de presencia de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, la confección de este tipo de dispositivos de avance mandibular debería ir supeditado al diagnóstico previo por parte del especialista en Medicina del sueño.

En los casos de BS asociado a ansiedad, niveles elevados de estrés diurno o insomnio psicofisiológico, además de la terapia cognitivo-conductual, podría estar indicada la farmacoterapia con clonazepam o propanolol, siempre durante cortos periodos de tiempo. Así mismo, en aquellos casos en los que el BS se asocie a bruxismo diurno con importante contractura e hipertrofia de la musculatura maseterina y temporal que no pueda ser controlada por medios conservadores, podría estar indicada la infiltración con toxina botulínica. En ambos casos es importante realizar una valoración global del paciente y una determinación de la relación beneficio riesgo.

En cualquier caso, la priorización de las necesidades del paciente debería constituir la base de nuestra actuación clínica y por ello, ante la presencia de una patología concomitante con elevado índice de morbilidad-mortalidad como son los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, el tratamiento de estos últimos debe ser considerado como prioritario, dejando para un segundo lugar la protección del resto de estructuras orofaciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Sleep Medicine (2005b).: International Classification of Sleep Disorders. AASM, Westchester,IL.

2. LAVIGNE GJ, MANZINI C, KATO T (2005).: Sleep Bruxism. In: MHR Kryger, T Roth, WC Dement (Eds.), Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp. 946–959.

3. GLAROS AG.: Incidence of diurnal and nocturnal bruxism. J Prosthet Dent., 1981; 45: 545–549.

4. DE LEEUW R.: Orofacial pain. Guidelines for assessment, diagnosis and management. 4th edition. Chicago: Quintessence; 2008.

5. LAVIGNE G, KATO T.: Usual and unusual orofacial motor activities associated with tooth wear. Int J Prosthodont., 2005;18:291–292.

6. KATO T, THIE NM, MONTPLAISIR JY et al.: Bruxism and orofacial movements during sleep. Dent Clin North Am., 2001b: 45: 657–684.

7. KATO T, BLANCHET PJ.: Orofacial movement disorders is sleep In:Lavigne GJ, Cistulli PA, Smith MT, editors. Sleep medicine for dentists. A practical overview. Hanover Park (IL): Quintessence Publishing Co, Inc; 2009. p. 117–24.

8. CARRA MC, HUYHH N, LAVIGNE G.: Sleep bruxism: A comprehensive overview for the Dental Clinician interested in Sleep Medicine. Dent Clin N Am.: 2012: 387-413.

9. KATO T, ROMPRE P, MONTPLAISIR JY, et al.: Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal. J Dent Res., 2001; 80(10):1940–4.

10. LAVIGNE GJ, ROMPRE PH, POIRIER G, et al.: Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. J Dent Res., 2001; 80(2):443–8.

11. DE LAAT A, MACALUSO GM.: Sleep bruxism as a motor disorder. Mov Disord., 2002; 17(Suppl 2): S67–9.

12. KATO T, THIE NM, MONTPLAISIR JY, et al.: Bruxism and orofacial movements during sleep. Dent Clin North Am., 2001; 45(4):657–84.

13. DUTRA KM, PEREIRA FJ JR, ROMPRE PH, et al.: Oro-facial activities in sleep bruxism patients and in normal subjects: a controlled polygraphic and audio-video study. J Oral Rehabil., 2009; 36(2): 86–92.

14. LAVIGNE GJ, MONTPLAISIR JY.: Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. Sleep, 1994; 17(8): 739–43.

15. OHAYON MM, LI KK, GUILLEMINAULT C.: Risk factors for sleep bruxism in the general population. Chest, 2001; 119(1): 53–61.

16. LOBBEZOO F, AARAB G, VAN DER ZAAG J.: Definitions, Epidemiology and Etiology of Sleep bruxism. In: Lavigne GJ, Cistulli PA, Smith MT, editors. Sleep medicine for dentists. A practical overview. Hanover Park (IL): Quintessence Publishing Co, Inc; 2009. p. 117–24.

17. CHEIFETZ AT, OSGANIAN SK, ALLRED EN, et al.: Prevalence of bruxism and associated correlates in children as reported by parents. J Dent Child (Chic), 2005; 72(2): 67–73.

18. HUBLIN C, KAPRIO J, PARTINEN M et al.: Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort. J Sleep Res., 1998; 7: 61–67.

19. CARLSSON GE, EGERMARK I, MAGNUSSON T.: Predictors of bruxism, other oral parafunctions, and tooth wear over a 20-year follow-up period. J Orofac Pain, 2003; 17(1):50–7.

20. STRAUSZ T, AHLBERG J, LOBBEZOO F, et al.: Awareness of tooth grinding and clenching from adolescence to young adulthood: a nine-year follow-up. J Oral Rehabil. 2010; 37(7): 497–500.

21. CARRA MC, HUYNH N, MORTON P, et al.: Prevalence and risk factors of sleep bruxism and wake-time tooth clenching in a 7- to 17-yr-old population. Eur J Oral Sci., 2011; 119(5): 386–94.

22. KOYANO K, TSUKIYAMA Y, ICHIKI R, et al.: Assessment of bruxism in the clinic. J Oral Rehabil., 2008; 35(7): 495–508.

23. LAVIGNE GJ, KHOURY S, ABE S, et al.: Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. J Oral Rehabil., 2008; 35(7): 476–94.

24. PERGAMALIAN A, RUDY TE, ZAKI HS, et al.: The association between wear facets, bruxism, and severity of facial pain in patients with temporomandibular disorders. J Prosthet Dent., 2003; 90(2): 194–200.

25. KOYANO K, TSUKIYAMA Y.: Clinical approach to diagnosis of sleep bruxism. In: Lavigne GJ, Cistulli PA, Smith MT, editors. Sleep medicine for dentists. A practical overview. 1st edition. Hanover Park (IL): Quintessence Publishing Co, Inc; 2009. p. 109–16.

26. LAVIGNE GJ, ROMPRE´ PH, MONTPLAISIR JY (1996).: Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. J Dent Res., 75: 546–552.

27. LAVIGNE GJ, GUITARD F, ROMPRE PH et al.: Variability in sleep bruxism activity over time. J Sleep Res., 2001a: 10: 237–244.

28. PIERCE CH, GALE EN.: Methodological considerations concerning the use of the Bruxcore plates to evaluate nocturnal bruxism. J Dent Res., 1989; 68: 1110-1114.

29. DUTRA KM, PEREIRA FJ JR, ROMPRE´ PH et al. (2009). Oro-facial activities in sleep bruxism patients and in normal subjects: a controlled polygraphic and audio-video study. J Oral Rehabil., 36: 86–92.

30. SHOCHAT T, GAVISH A, ARONS E et al. Validation of the Bitestrip screener for sleep bruxism. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod., 2007; 104: e32-e39.

31. JADIDI F, CASTRILLION E, SVENSSON P.: Effect of conditioning electrical stimuli on temporalis electromyographic activity during sleep. J Oral Rehab., 2007; 34: 152-159.

32. IKEDA T, NISHIGAWA K, KONDO K, et al.: Criteria for the detection of sleep associated bruxism in humans. J Orofac Pain., 1996; 10(3): 270–82.

33. GALLO LM, LAVIGNE G, ROMPRE P, et al.: Reliability of scoring EMG orofacial events: polysomnography compared with ambulatory recordings. J Sleep Res., 1997; 6(4): 259–63.

34. LOBBEZOO F, NAEIJE M.: Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. J. Oral Rehab., 2001; 28: 1085-1091.

35. LOBBEZOO F, VAN DER ZAAG J, NAEIJE M.: Bruxism: Its multiple causes and its effects on dental implants. An updated review. J Oral Rehab., 2006; 33: 293-300.

36. HUBLIN C, KAPRIO J, PARTINEN M, et al.: Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort. J Sleep Res., 1998; 7(1): 61–7.

37. HUBLIN C, KAPRIO J.: Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. Sleep Med Rev., 2003; 7(5): 413–21.

38. FARACO J, MIGNOT E.: Genetics of sleep and sleep disorders in humans. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 5th edition. St Louis (MO): Elsevier Saunders; 2011. p. 184–98.

39. MAGEE KR. Bruxism related to levodopa therapy. JAMA, 1970; 214(1):147.

40. LAVIGNE GJ, SOUCY JP, LOBBEZOO F, et al.: Double-blind, crossover, placebocontrolled trial of bromocriptine in patients with sleep bruxism. Clin Neuropharmacol., 2001; 24(3): 145–9.

41. LOBBEZOO F, SOUCY JP, MONTPLAISIR JY, et al.: Striatal D2 receptor binding in sleep bruxism: a controlled study with iodine-123-iodobenzamide and single-photonemission computed tomography. J Dent Res., 1996; 75(10):1804–10.

42. LOBBEZOO F, LAVIGNE GJ, TANGUAY R, et al.: The effect of catecholamine precursor L-dopa on sleep bruxism: a controlled clinical trial. Mov Disord., 1997; 12(1): 73–8.

43. LOBBEZOO F, SOUCY JP, MONTPLAISIR JY, et al.: Striatal D2 receptor binding in sleep bruxism: a controlled study with iodine-123-iodobenzamide and single-photonemission computed tomography. J Dent Res., 1996; 75(10): 1804–10.

44. MCCARLEY RW. Neurobiology of REM and NREM sleep.: Sleep Med., 2007; 8(4): 302–30.

45. LOBBEZOO F, SOUCY JP, MONTPLAISIR JY, et al.: Striatal D2 receptor binding in sleep bruxism: a controlled study with iodine-123-iodobenzamide and single-photonemission computed tomography. J Dent Res., 1996; 75(10): 1804–10.

46. HUYNH N, LAVIGNE GJ, LANFRANCHI PA, et al.: The effect of 2 sympatholytic medications– propranolol and clonidine–on sleep bruxism: experimental randomized controlled studies. Sleep., 2006; 29(3): 307–16.

47. KATO T, ROMPRE P, MONTPLAISIR JY, et al.: Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal. J Dent Res 2001;80(10):1940–4.

48. CARRA MC, ROMPRE PH, KATO T, et al.: Sleep bruxism and sleep arousal: an experimental challenge to assess the role of cyclic alternating pattern. J Oral Rehabil., 2011; 38(9): 635–42.

49. LAVIGNE GJ, HUYNH N, KATO T, et al.: Genesis of sleep bruxism: motor and autonomic-cardiac interactions. Arch Oral Biol., 2007; 52(4): 381–4.

50. TAN EK, JANKOVIC J, ONDO W.: Bruxism in Huntington's disease. Mov Disord., 2000; 15(1):171–3.

51. SRIVASTAVA T, AHUJA M, SRIVASTAVA M, et al.: Bruxism as presenting feature of Parkinson's disease. J Assoc Physicians India, 2002; 50: 457.

52. KWAK YT, HAN IW, LEE PH, et al.: Associated conditions and clinical significance of awake bruxism. Geriatr Gerontol Int., 2009; 9(4): 382–90.

53. MADRID G, MADRID S, VRANESH JG, et al.: Cigarette smoking and bruxism. Percept Mot Skills, 1998; 87(3 Pt 1): 898.

54. MANFREDINI D, LOBBEZOO F.: Role of psychosocial factors in the etiology of bruxism. J Orofac Pain, 2009; 23(2): 153–66.

55. SERAIDARIAN P, SERAIDARIAN PI, DAS NEVES CAVALCANTI B, et al.: Urinary levels of catecholamines among individuals with and without sleep bruxism. Sleep Breath, 2009; 13(1): 85–8.

56. SCHNEIDER C, SCHAEFER R, OMMERBORN MA, et al.: Maladaptive coping strategies in patients with bruxism compared to non-bruxing controls. Int J Behav Med., 2007; 14(4): 257–61.

57. GIRAKI M, SCHNEIDER C, SCHAFER R, et al.: Correlation between stress, stresscoping and current sleep bruxism. Head Face Med., 2010; 6:2.

58. ROMPRE PH, DAIGLE-LANDRY D, GUITARD F et al. (2007).: Identification of a sleep bruxism subgroup with a higher risk of pain. J Dent Res., 86: 837–842.

59. EFTEKHARIAN A, RAAD N, GHOLAMI-GHASRI N.: Bruxism and adenotonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol., 2008; 72(4): 509–11.

60. OKSENBERG A, ARONS E.: Sleep bruxism related to obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure. Sleep Med., 2002; 3(6): 513–5.

61. THIE NM, KATO T, BADER G, et al.: The significance of saliva during sleep and the relevance of oromotor movements. Sleep Med Rev., 2002; 6(3): 213–27.

62. HUYNH N, MANZINI C, ROMPRE PH, et al.: Weighing the potential effectiveness of various treatments for sleep bruxism. J Can Dent Assoc., 2007; 73(8): 727–30.

63. CARRA MC, BRUNI O: Huynh Topical review: Sleep bruxism, headaches, and sleep disordered breathing in children and adolescents. J. Orofac Pain, 2012; 26: 267-276.

64. LOBBEZOO F, VAN DER ZAAG J, VAN SELMS MK, et al.: Principles for the management of bruxism. J Oral Rehabil., 2008; 35: 509-23.

65. SCHNEIDER C, SCHAEFER R, OMMERBORN MA, et al.: Maladaptive coping strategies in patients with bruxism compared to non-bruxing controls. Int J Behav Med., 2007; 14: 257-61.

66. KATO T, THIE NM, HUYNH N, et al.: Topical review: sleep bruxism and the role of peripheral sensory influences. J Orofac Pain., 2003; 17: 191-213.

67. LAVIGNE GL, LOBBEZOO F, ROMPRE PH, et al.: Cigarrete smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. Sleep 1997; 20: 290-293.

68. MADRID G, VRENESH JG, HICKS RA.: Cigarrete smoking and bruxism. Percept Mot Skills, 1998; 87: 898.

69. HARTMANN E.: Bruxims. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, ed 2. Philadelphia: Elservier Saunders, 1994: 598-602.

70. OHAYON MM, LI KK, GUILLEMINAULT C.: Risk factors for sleep bruxism in general population. Chest, 2001; 119: 53-61.

71. TREACY K.: Awareness/relaxation training and transcutaneous electrical neural stimulation in the treatment of bruxism. J Oral Rehabil., 1999; 26: 280-287.

72. SHULMAN K.: Teaching patients how to stop bruxing habits. J Am Dent Assoc., 2001; 132(9): 1275-7.

73. PIERCE CJ, WEYANT RJ, BLOCK HM et al.: Dental splint prescription patterns: a survey. J Am Dent Assoc., 1995; 126: 248-254.

74. KLASSER GD, GREENE CS.: Oral appliances in the management of temporomandibular disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 2009; 107: 212-23.

75. MACEDO CR, SILVA AB, MACHADO MA.: Occlusal splints for treating sleep bruxism (tooth grinding). Cochrane Database Syst Rev., 2007; 4: CD005514.

76. DUBE C, ROMPRE PH, MANZINI C, et al.: Quantitative polygraphic controlled study on efficacy and safety of oral splint devices in tooth-grinding subjets. J Dent Res., 2004; 83(5)398-403.

77. KYDD WL, DALY C.: Duration of nocturnal tooth contact during bruxism. J Prosthet Dent., 1985; 53: 717-721.

78. OKESON JP.: The effects of hard and soft occlusal splints on nocturnal bruxism. J Am Dent Assoc., 1987; 114(6): 788-91.

79. VAN DER ZAAG J, LOBBEZOO F, WICKS DJ, et al.: Controlled assessment of the efficacy of occlusal stabilization splints on sleep bruxism. J Orofac Pain., 2005; 19: 151-8.

80. SJÖHOLM T, LEHTINEN I, POLO O.: The effect of mouth guard on masseter muscle activity during sleep. J Sleep Res., 2002; 11 (Suppl 1): 209-210.

81. HARADA T, ICHIKI R, TSUKIYAMA Y, et al.: The effect of oral splint devices on sleep bruxism: a 6-weekobservation with an ambulatory electromyographic recording device. J Oral Rehabil., 2006; 33: 482-8.

82. BAAD-HANSEN L, JADIDI F, CASTRILLON E, et al.: Effect of a nociceptive trigeminal inhibitory splint on eletromyographic activity jaw closing muscles during sleep. J Oral Rehabil., 2007; 34: 105-111.

83. AL-ANI MZ, DAVIES SJ, GRAY RJ, et al. Stabilisation splint therapy for tempromandibular pain dysfunction syndrome. Cochrane Database Syst Rev., 2004; 1: CD002778.

84. LANDRY ML, ROMPRÉ PH, MANZINI C.: Reduction of sleep bruxism using a mandibular advancement device: an experimental controlled study. Int J Prosthodont., 2006; 19: 549-56.

85. MARTINEZ-GOMIS J, WILLAERT E, NOGUES L, et al.: Five years of sleep apnea treatment with a mandibular advancement device. Side effects and technical complications. Angle Orthod., 2010; 80(1): 30-6.

86. DE ALMEIDA FR, LOWE AA, TSUIKI S, et al.: Long-term compliance and side effects of oral appliances used for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome. J Clin Sleep Med. 2005; 1(2):143-52

87. SUNDÉN-KURONEN B.: Experimental dyskinesias of the jaw: central and oral induction of the periodontal-masseteric reflex in the rat. Proc Finn Dent Soc., 1984; 80(supl):1-40

88. LOBBEZOO F, SOUCY JP, MONTPLAISIR JY, et al.: Striatal D2 receptor binding in sleep bruxism: a controlled study with iodine-213-iodobenzamide and single-photon-emission computed tomography. J Dent Res., 1996; 75: 1804-1810.

89. SUNDÉN-KURONEN B. POHTO P. ALANEN E.: Influence of central dopaminergic and oral sensory stimulation on the tone of the rat masseter muscle. Acta Odonto Scand., 1983a; 41:159-166

90. DICKINSON S.L., GADIE B., TULLOCH I.F.: a1 and a2 adrenoreceptor antagonists differentially influence locomotor and stereotyped behaviour induced by amphetamine and apomorphine in the rat. Psychopharmacology, 1988; 96: 251-527

91. CHEN WH, LU YC, LUI CC, LIU JS.: A proposed mechanism for diurnal/nocturnal bruxism: hypersensitivity of presynaptic dopamine receptors in the frontal lobe. J Clin Neurosci., 2005; 12: 161-3.

92. NISHIOKA G.J., MONTGOMERY M.T.: Masticatory muscle hiperactivity in termporomandibular disorders: is it an extrapiramidally expressed disorder? JADA, 1988; 116: 514-520.

93. SALETU A, PARAPATICS S, SALETU B et al.: On the pharmacotherapy of sleep bruxism: placebo-controlled polysomnographic and psychometric studies with clonazepam. Neuropsychobiology, 2005; 51: 214-225.

94. TUNNICLIFF G.: Molecular basis of buspirone´s anxiolytic action. Pharmacol Toxicol., 1991; 69: 149-156.

95. ELLISON JM, STANZIANI P.: SSRI-associated nocturnal bruxism in four patients. J Clin Psychiatry, 1993; 54(11): 432-4.

96. STEIN DJ, VAN GREUNEN G, NIEHAUS D.: Can bruxism respond to serotonin reuptake inhibitors? J Clin Psychiatry, 1998; 59(3):133.

97. LOBBEZOO F, VAN DENDEREN RJA, VERHEIJ JGC, et al.: Reports of SSRI-associated bruxims in the family physician´s office. J Orofac Pain, 2001; 15: 340-346.

98. RAIGRODSKI AJ, CHRISTENSEN LV, MOHAMED SE.: The effect of four - week administration of amitryptyline on sleep bruxism: a double blind crossover clinical study. Cranio, 2001; 19: 21-25.

99. MOHAMED SE, CHRISTENSEN LV, PENCHAS J.: A randomized double-blind clinical trial of the effect of amitriptyline on nocturnal masseteric motor activity (sleep bruxism). Cranio, 1997; 15: 326-32. PMid: 9481995.

100. JAFEE MS, BOSTWICK JM.: Buspirone as an antidote to velafaxine-induced bruxism. Psychosomatics, 2000; 41: 535-536.

101. KIRIAKAKIS V, BHATIA KP, QUINN NP, et al.: The natural history of tardative dystonia: a long-term follow-up study of 107 cases. Brain, 1998; 121: 2053-2066.

102. WIRSHING W.: Movement disorders associated with neuroleptic treatment. J Clin Psychiatry, 2001; 62(Suppl 21): 15-18.

103. CADET JL, LOHR JB.: Possible involvement of free radicals in neuroleptic induced movement disorders: evidence from treatment of tardive dyskinesia with vitamin E. Ann N Y Acad Sci., 1989; 570: 176-185.

104. LOHR JB.: Oxygen radicals and neuropsychiatric illness - some speculations. Arch Gen Psychiatry., 1991; 48: 1097-1106.

105. AMIR I, HERMESH H, GAVISH A.: Bruxism secondary to antipsychotic drug exposure: a positive response to propanolol. Clin Neuropharmacol., 1997; 20: 86-89.

106. SJOHOLM TT, LEHTINEN I, PIHA SJ.: The effect of propanolol on sleep bruxism: hypothetical considerations based on a case study. Clin Auton Res., 1996; 6(1): 37-40.

107. HUYNH N, LAVIGNE GJ, LANFRANCHI PA.: The effect of two sympatholytic medications - propranolol and clonidine on sleep bruxism: experimental randomized controlled studies. Sleep, 2006; 29: 307-316.

108. CARRA MC, MACALUSO GM, ROMPRE PH, et al.: Clonidine has a paradoxical effect on cyclic arousal and sleep bruxism during NREM sleep. Sleep, 2010; 33(12): 1711-6.

109. MARTHOL H, REICH S, JACKE J, et al.: Enhanced sympathetic cardiac modulation in bruxism patients. Clin Auton Res., 2006; 16(4): 276-80.

110. LOBBEZOO F, SOUCY JP, HARTMAN NG, et al.: Effects of the D2 receptors agonist bromocriptine on sleep bruxism: report of two single-patients clinical trials. J Dent Res., 1997; 76: 1610-1614.

111. LAVIGNE GJ, SOUCY JP, LOBBEZOO F, et al.: Double-blind, crossover, placebocontrolled trial of bromocriptine in patients with sleep bruxism. Clin Neuropharmacol., 2001; 24: 145-9.

112. VAN DER ZAAG J, LOBBEZOO F, VAN DER AVOORT PG, et al.: Effects of pergolide on severe sleep bruxism in a patient experiencing oral implant failure. J Oral Rehabil., 2007; 34(5): 317-22.

113. BROWN ES, HONG SC.: Antidepresant-induced bruxism: succefully treated with gabapentin. J Am Dent Assoc., 1999; 130: 1467-1469.

114. KAST RE.: Tiagabine may reduce bruxism and associated temporomandibular joint pain. Anesth Prog., 2005; 52: 102-104.

115. MOWLA A, SABAYAN B.: Topiramate for bruxism: report of 2 cases. J Clin Psychopharmacol., 2010; 30(3): 346-347.

116. LEE SJ, MCCALL WD JR, KIM YK, et al.: Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil., 2010; 89(1): 16-23.

117. GUARDA-NARDINI L, MANFREDINI D, SALAMONE M et al.: Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: placebo-controlled pilot study. Cranio, 2008; 26: 126-135.

PARADA CARDIORRESPIRATORIA EN UN PACIENTE CON SAHS

Autores: Carolina Gotera Rivera*, Patricia Lazo Meneses*, Deisy Barrios Barreto*, Jonathan Cámara Fernández*, Eva Manas Baena*, Antonio Pedrera Mazarro^.

*Unidad de Sueño. ^Unidad de Neurofisiología Clínica.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España**.**

RESUMEN: El Síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) se contempla como una enfermedad crónica. Sin embargo, algunos pacientes con SAHS pueden presentar episodios agudos, en relación con alteraciones en la repolarización ventricular, como arritmias potencialmente mortales, parada cardiorrespiratoria e incluso muerte súbita. La repolarización ventricular se ha evaluado mediante mediciones de la onda T y el intervalo QT. El incremento de mortalidad en pacientes con SAHS, especialmente durante la noche, obliga a identificar parámetros predictores de trastornos de la repolarización miocárdica, así como evaluar un tratamiento eficaz en este tipo de pacientes donde la parada cardiorrespiratoria, puede ser el primer síntoma de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: apnea del sueño, parada cardiorrespiratoria, intervalo QT, muerte súbita.

ABSTRACT: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common chronic respiratory sleep disorder; however, patients with OSAS may occasionally present with severe cardiac arrhythmias and sudden cardiac death caused by electrical disturbances during ventricular repolarization. The assessment of ventricular repolarization has been evaluated by using T wave and QT interval measurements. Increased mortality in patients with OSAS, particularly at night, emphasizes the importance of identifying possible parameters by which OSAS could affect myocardial electrical stability and requires the study of an effective treatment in this kind of patients where the cardiac arrest, could be the first symptom of this disease.

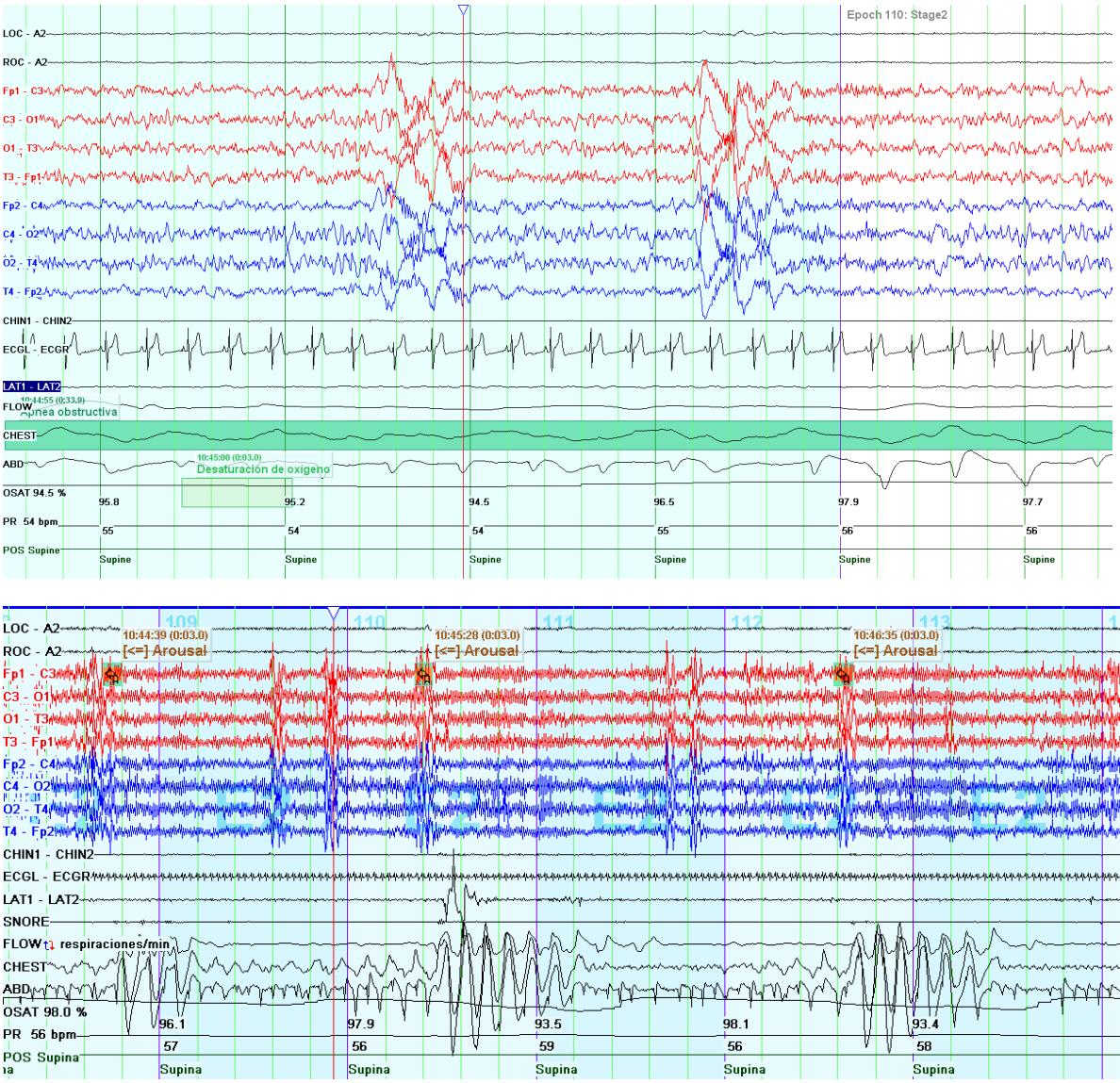
CASO CLINICO

Se trata de un varón de 72 años con obesidad tipo 2 (índice de masa corporal de 34.6 kg/m^2), sin hábitos tóxicos, hipertenso controlado con tratamiento dietético, nefrectomizado sin repercusión en su función renal. Refiere somnolencia diurna (valorada por la escala de Epworth de 18/24), acompañada de clínica altamente sugerente de síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (roncopatía y pausas nocturnas presenciadas). Un mes antes de su ingreso, presentó un episodio de pérdida súbita de conciencia, siendo atendido por el equipo de atención domiciliaria, que, al no poder intubarle, le colocan mascarilla laríngea y

le realizan resucitación cardiopulmonar avanzada. A su llegada a urgencias, se procede a intubación orotraqueal e ingreso en unidad de cuidados intensivos. Durante su ingreso en la unidad de cuidados intensivos presentó buena evolución, por lo que se extuba, tras lo cual presenta dificultad respiratoria severa con edema de glotis, realizándose traqueostomía urgente con evolución posterior favorable. Se descartó patología cerebral vascular y cardiaca asociadas al episodio. Se procedió a darle el alta, con cierre de traqueostomía por segunda intención y posterior estudio de sueño por el servicio de Neumología.

Se realiza el estudio de sueño con la traqueostomía cerrada, mediante polisomnografía convencional (PSG), que revela presencia de SAHS severo (Fig.1) (Índice apnea-hipopnea: 44, con predominio de apneas obstructivas; saturación más baja de 62%, con un porcentaje de tiempo de saturación inferior al 90% (T90%) del 34,5 e índice de desaturación del 3% por hora (ODI) de 68,6; el registro del electroencefalograma estuvo exento de anomalías tanto en vigilia como durante el sueño.) Se indica tratamiento con CPAP y seguimiento ambulatorio en un mes.

Figura No. 1: Polisomnografía convencional con presencia de apneas obstructivas y mixtas, EEG normal.

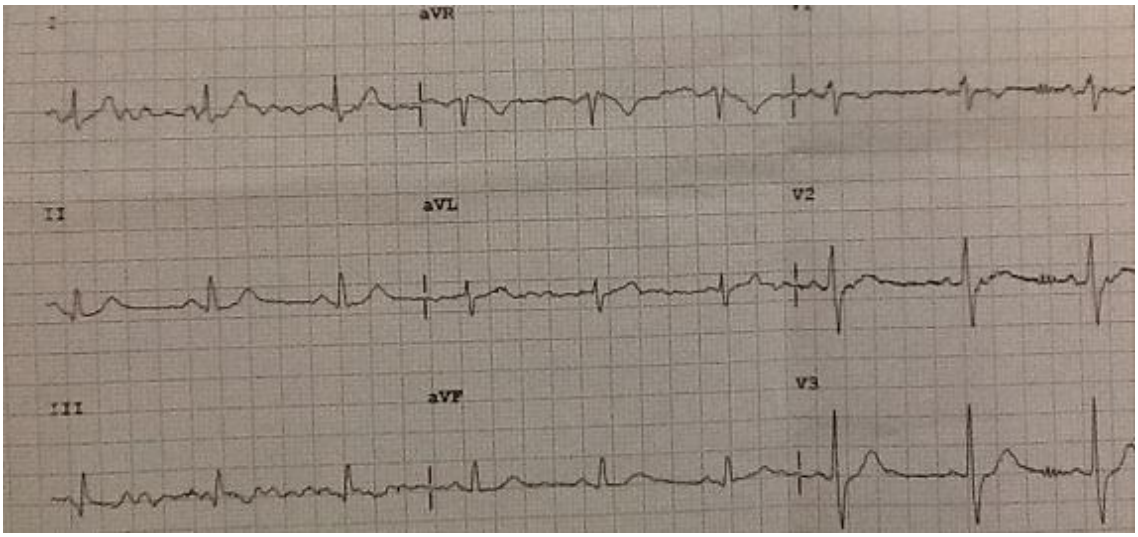


Veinte días después de instaurar el tratamiento con CPAP, presenta de forma súbita, en horas de la tarde, un episodio de bajo nivel de conciencia acompañado de apnea y cianosis. Es trasladado nuevamente al servicio de urgencias en estado comatoso y con respiración agónica, que precisa reanimación cardiopulmonar avanzada y colocación de mascarilla laríngea. A su llegada al hospital presenta acidosis respiratoria severa. Se intenta intubación orotraqueal, sin éxito, por lo que se decide realizar nueva traqueostomía urgente y nuevo

ingreso en unidad de cuidados intensivos.

En el examen físico solo destaca saturación O2 con FiO2 de 0,5% del 100% y una llamativa hipoplasia mandibular, Mallampati 4/4. Resto, sin alteraciones. Se realizó analítica completa, TAC cerebral, angioTC de tórax y ecocardiograma transtorácico sin hallazgos destacables. El ECG realizado en urgencias demostró una alteración de la repolarización (Fig 2).

Fig No.2, Electrocardiograma realizado en urgencias.



Pregunta n.º 1:

¿Cuál es la causa de los repetidos episodios de paradas cardiorespiratorias presentadas por este paciente?

Alteraciones de la repolarización cardiaca.

Uso insuficiente del tratamiento con CPAP.

Asociación del SAHS severo y las anomalias craneofaciales.

Todas las anteriores.

Respuesta: d

El SAHS es un factor importante en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares. En nuestro paciente se asocian, además de las alteraciones de la repolarización cardiaca, las anomalías craneofaciales y el SAHS severo.

La muerte súbita es una manifestación extrema de la insuficiencia cardiopulmonar aguda, que pudiera asociarse a la presencia de SAHS. Estudios recientes demuestran que la presencia de muerte súbita es más frecuente en personas con SAHS sin tratamiento con CPAP (1). Asimismo, un estudio realizado por Gami y col. con 10.701 pacientes con SAHS seguidos durante 5 años, encontró una asociación con el índice de apnea-hipoapnea del sueño (IAH) y la severidad de las desaturaciones nocturnas con la muerte súbita (2). Las arritmias ventriculares malignas se han descrito como las desencadenantes de la muerte súbita en pacientes con SAHS (3,4), sobre todo en pacientes con una reserva cardiopulmonar alterada, debido a desaturaciones oximétricas reiteradas e hipoxemia mantenida que provoca el aumento de la cascada de citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo y actividad simpática, con elevación de la presión arterial y aumento de la poscarga, provocando finalmente disfunción endotelial, daño directo a las células del sistema de conducción cardiaca, y afectando negativamente a la función ventricular.

Asimismo, el incremento de la presión intratorácica producida por la apnea, aunado al fallo de los mecanismos de alarma y/o microdespertares, provocan que la apnea se prolongue y la hipoxemia e hipercapnia secundarias puedan causar daño cerebral y miocárdico irreversible (5).

Pregunta n.º 2

¿Qué alteración electrocardiográfica se observa en la Fig. 2?

Arritmia sinusal.

Bloqueo AV de 1.er grado.

QT corregido prolongado.

Bloqueo trifasicular.

Respuesta: c

En el electrocardiograma de nuestro paciente, realizado en la sala de urgencias, se observa una prolongación del intervalo QT corregido para su frecuencia cardiaca (QTc 509 mms). Los parámetros electrocardiográficos más representativos de la repolarización ventricular son el intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca (QTc), la dispersión del QT (QTd) y el intervalo Tpico-Tfinal (TpTe). El intervalo QT representa el intervalo de despolarización y repolarización ventricular. La dispersión del intervalo QT se define como la diferencia entre el QT máximo y el mínimo en un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones y refleja variaciones regionales de la repolarización ventricular. La prolongación de estos parámetros implica un signo de inestabilidad eléctrica en la conducción cardiaca, favoreciendo la aparición de arritmias ventriculares y muerte súbita

(6). Investigaciones recientes han establecido que los episodios de apnea en pacientes con SAHS producen alteración de parámetros de repolarización ventricular, en ausencia de patología cardiovascular, objetivando correlación entre la presencia de SAHS moderado-severo y el índice Tp-e/QTc (7,8). Por otra parte, se ha observado una prolongación del QTc durante el episodio de apnea y una normalización durante la hiperventilación posterior, así como un incremento del QTd en relación con la severidad del SAHS (9). Estos hallazgos se han demostrado incluso en personas sanas en las cuales se evidenció una prolongación del QTc y del intervalo Tp-Te, al simular episodios de apnea obstructiva, efecto no objetivado al desarrollar apneas centrales (10).

Estudios recientes afirman que la alteración de la repolarización ventricular en pacientes con SAHS se podría corregir al instaurar el tratamiento con CPAP (11). En nuestro paciente, tras la traqueotomía, se corrigió el SAHS severo y la alteración de la repolarización en ECG control.

Pregunta n.º 3

¿Cuál es el procedimiento diagnóstico más recomendado para determinar la causa de lo ocurrido en el paciente?

Polisomnografía convencional.

Poligrafía respiratoria.

Estudio electrocardiográfico.

Diario de sueño.

Respuesta: a

En el caso de nuestro paciente, ante el antecedente de la primera parada cardiorrespiratoria asociada a una alta sospecha de SAHS, se solicitó una polisomnografía convencional (PSG), ya que nos proporciona un registro continuo que nos permite evaluar la cantidad y calidad del sueño, así como la identificación de los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica. Consta de electroencefalograma, electromiograma mentoniano, pulsioximetría, flujo aéreo nasobucal mediante cánula nasal y termistor, ronquido, movimientos toracoabdominales y electrocardiograma (12). En nuestro paciente, la valoración de la actividad neurofisiológica era fundamental para descartar patología subyacente que pudiera estar en relación con los eventos de pérdida súbita de consciencia. El registro PSG reveló un SAHS severo con predominio de apneas obstructivas, con un electroencefalograma (EEG) normal durante todas las épocas de sueño así como en vigilia.

La poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) registra variables cardiorrespiratorias sin evaluar el electroencefalograma, constituye un sistema aceptado como abordaje diagnóstico en el SAHS y tiene la ventaja de que puede realizarse en el domicilio del paciente y ser más económico (12).

El estudio electrocardiográfico por medio de dispositivos de registro continuo, tipo Holter, igualmente son necesarios para el estudio de nuestro paciente asociado a la PSG. El diario de sueño consiste en el registro por parte del paciente del horario de sueño en un periodo de

tiempo determinado, pero, por razones obvias, no es recomendable en el caso de nuestro paciente.

DISCUSIÓN:

El Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) se define como "un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios, secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño". Estos episodios se miden con el índice de apnea-hipoapnea (IAH). Un IAH >5 asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico (12). El SAHS es una patología común y se ha estimado que afecta a un 2-4% de mujeres y al 4-6% de los varones de mediana edad (13).

El SAHS ha sido implicado como un factor importante en la patogénesis de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares (14-15). Diversos estudios sugieren que el SAHS puede estar causalmente relacionado con el desarrollo de arritmias cardiacas, tales como extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular (FA), arritmias ventriculares, bloqueo auriculoventricular y paro sinusal (6,16). La asociación de muerte súbita y SAHS aún no está completamente establecida. Se plantea que los episodios repetidos de hipoxemia causados por las apneas alteran el tono simpático con aumento en la dispersión y falta de

homogeneidad eléctrica en los ventrículos durante la repolarización cardiaca, valorados por un aumento en la duración del intervalo QT y la onda T en el electrocardiograma (ECG), siendo este un mecanismo potencial para el desarrollo de arritmias ventriculares (17). El aumento de la longitud del intervalo QT y de la onda T se relaciona de forma proporcional con la severidad del SAHS, lo que sugiere que el riesgo de parada cardiorrespiratoria y muerte súbita aumenta con la gravedad del SAHS (11). En nuestro paciente, la ausencia de patología cerebral y cardiaca nos hace plantear la hipótesis de la asociación de la parada cardiorrespiratoria asociada a alteraciones de la repolarización cardiaca presente en los momentos que el paciente se encuentra sin tratamiento con CPAP, como se objetiva en el primer electrocardiograma realizado a su llegada a urgencias, donde se manifiesta una prolongación del QTc.

En nuestro paciente, debido a la hipoplasia mandibular, SAHS severo y asociación de hallazgos electrocardiográficos, se valoró en conjunto con el servicio de cirugía maxilofacial la opción de corrección quirúrgica de la hipoplasia mandibular (Fig. 3). Actualmente se encuentra pendiente de realizar estudio polisomnográfico de control tras la cirugía.

Fig No. 3, véase la llamativa hipoplasia mandibular, observada en nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. DOHERTY LS, KIELY JL, SWAN V, MCNICOLAS WT.: Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. Chest., 2005; 127: 2076-2084.

2. GAMI AS, OLSON EJ, SHEN WK, WRIGHT RS, BALLMAN KV, HODGE DO, et al.: Obstructive Sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: A longitudinal study of 10,701 adults. J Am Coll Cardiol., 2013 Jun 12 [Epub ahead of print].

3. MEHRA R, BENJAMIN EJ, SHAHAR E, et al; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med., 2006; 173: 910-916.

4. MONAHAN K, STORFER-ISSER A, MEHRA R, et al.: Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. J Am Coll Cardiol., 2009; 54: 1797-1804.

5. CARR G, MOKHLESI B, GEHLBACH B.: Acute Cardiopulmonary Failure From Sleep-Disordered Breathing. Chest, 2012; 141: 798- 808.

6. NAMTVEDT SK, RANDBY A, EINVIK G, HRUBOS-STRØM H, SOMERS VK, ROSJO H, OMLAND T.: Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus Sleep Apnea Project). Am J Cardiol., 2011; 108: 1141-1146 .

7. DURSUNOGLU D, DURSUNOGLU N, EVRENGUL H et al.: QT interval dispersion in obstructive sleep apnea syndrome patients without hypertension. Eur Respir J., 2005; 25: 677-81.

8. KILICASLAN F, TOKATLI A, OZDAG F, UZUN M, UZ O, ISILAK Z, et al.: Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. Pacing Clin electrophysiol., 2012; 35: 966-72.

9. AYTEMIR K, DENIZ A, YAVUZ B, et al.: Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome. Respir Med., 2007; 101: 1277 -1282.

10. CAMEN G, CLARENBACH C, STOWHAS A, ROSSI V, SIEVI N, STRADLING J, KOHLER M.: The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects. Eur J Appl Physiol., 2013 113: 489 -496.

11. ROSSI VA, STOEWHAS AC, CAMEN G, STEFFEL J, BLOCH KE, STRADLING

JR, KOHLER M.: The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. Eur Heart J., 2012 Sep; 33:2206-12.

12. DURAN CANTOLLA J, PUERTAS-CUESTA FJ, PIN-ARBOLEDAS G, SANTA MARIA-CANO J, el Grupo Español de Sueno (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Arch Bronconeumol., 2005; 41: 1-110.

13. YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S.: The occurrence of sleep-disorders breathing among middle-age adults. NEnglJMed., 1993; 328: 1230-5.

14. BRADLEY TD, FLORAS JS.: Sleep apnea and heart failure: part I. Obstructive sleep apnea. Circulation, 2003; 107: 1671-1678.

15. NIETO FJ, YOUNG TB, LIND BK, SHAHAR E, SAMET JM, REDLINE S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA, 2000; 283: 1829-36.

16. GUILLEMINAULT C, CONNOLLY SJ, WINKLE RA.: Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol., 1983; 52: 490-494.

17. VOIGT L, SALMAN A, HAQ C, MITRE A, LOMBARDO G, KASSOTIS J.: Effect of obstructive sleep apnea on QT dispersion: A potencial mechanism of sudden cardiac death. Cardiology, 2001; 118: 68-73.

TÍTULO: CEFALEA Y SUEÑO

Autores:
Roberto López-Bernabé
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia)

Juan José Ortega-Albás
Servicio de Neurofisiología, Unidad de Sueño
Hospital General Universitario de Castellón

Luís García Alonso
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia)

Autor responsable de la correspondencia:
Roberto López-Bernabé
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital General Universitario Morales Meseguer
Av Marques de los Velez s/n
CP 30008, Murcia.

Correo electrónico: roberto.lopez@commurcia.es

CEFALEA Y SUEÑO

RESUMEN

Introducción: la relación entre cefalea y sueño es conocida desde hace muchos años. El sueño y la cefalea tienen una fuerte interacción bidireccional, y comparten elementos anatómicos y fisiológicos. La intención de la presente revisión es presentar los distintos tipos de cefaleas relacionadas con el sueño y su aproximación fisiopatológica.

Desarrollo: exponemos los distintos tipos de cefaleas relacionadas con el sueño, es decir aquellas que ocurren durante la noche o en las primeras horas de la mañana, la migraña, la cefalea en racimo, la hemicránea crónica paroxística y la cefalea hípnica. También, desarrollamos el síndrome de la cabeza que explota o síndrome del estallido cefálico, puesto que en la práctica clínica debe ser valorado en el diagnóstico diferencial de las cefaleas relacionadas con el sueño.

Conclusión: se necesita una mayor investigación en el tema para establecer conclusiones, esclarecer los mecanismos fisiopatológicos entre cefalea y sueño, así como entender cómo los cambios en la biología del sueño provocan dolor de cabeza y por qué los distintos tipos de cefaleas afectan a la biología del sueño.

PALABRAS CLAVE: Cefalea, cefalea en racimo, cefalea hípnica, hemicránea crónica paroxística, migraña, síndrome de cabeza que explota, sueño.

CEPHALALGIA AND SLEEP

ABSTRACT

Introduction: the link between cephalalgia and sleep has been known for many years. Sleep and cephalalgia have a strong bidirectional interaction and share anatomical and physiological aspects. The intention of this paper is to present the different types of cephalalgias related with sleep and their physiopathological closeness.

Discussion: different types of cephalalgia related with sleep will be exposed. That is, cephalalgia that occurs at night time or first time in the morning: migraine, cluster headache, chronic hemicrania continua and hypnic headaches. We also review the exploding head syndrome since it should be assessed in differential diagnosis when looking at sleep-related cephalalgias.

Conclusions: further research is needed on this subject in order to establish conclusions, to clarify physiopathological mechanisms between cephalalgia and sleep and to understand how changes in sleep biology cause headaches and why different types of cephalalgias affect sleep biology.

KEY WORDS: cephalalgia, cluster headache, hypnic headache, chronic hemicrania continua, migraine, exploding head syndrome, sleep.

INTRODUCCIÓN

La relación entre cefalea y sueño es conocida desde hace muchos años. Lieving en 1873 observó por primera vez que la cefalea estaba unida al sueño (1), y posterior es la

primera descripción de una cefalea asociada a una fase del sueño, en concreto al sueño REM (2). Algunos tipos de cefalea, como la cefalea en racimos, emergen desde una fase de sueño fisiológico, y otros como la migraña o la cefalea tensional se incrementan con las alteraciones del sueño.

El dolor de cabeza es una de las quejas más frecuentes de dolor en atención sanitaria. Basta recordar que el 90% de los adultos refiere haber tenido cefalea algún día del año precedente; el 50-60% sufre cefaleas con una periodicidad variable; el 12-13% de la población es migrañosa y el 4-5% de la población general sufre cefaleas prácticamente a diario (3).

El sueño y la cefalea tienen una fuerte interacción bidireccional, se superponen epidemiológicamente y comparten elementos anatómicos y fisiológicos (4,5).

La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-2) (6) reconoce como *cefaleas relacionadas con el sueño*, es decir aquellas que ocurren durante la noche o en las primeras horas de la mañana, la migraña, la cefalea en racimo, la hemicránea crónica paroxística y la cefalea hípnica.

También clasifica dentro del grupo de *otras parasomnias* el síndrome de cabeza que explota o síndrome del estallido cefálico ("exploding head syndrome").

La *cefalea* también puede ser una manifestación clínica *secundaria* a otro trastorno de sueño, a saber:

- la cefalea matutina o intrasueño del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), que frecuentemente tiene carácter opresivo y mejora con el paso de las horas.

-la cefalea asociada al insomnio, atribuible a sueño insuficiente.

-la ligada a la narcolepsia, difícil de definir para el paciente, pero que en ocasiones se acompaña de mareo y/o sensación de inestabilidad.

-la secundaria a la privación de sueño.

-la cefalea matutina de predominio bitemporal característica del bruxismo, debida a la repetitiva contracción de los músculos temporales durante la noche, y expresión directa de este trastorno motor durante el sueño.

La intención de la presente revisión es presentar los distintos tipos de *cefaleas relacionadas* con el sueño y su aproximación fisiopatológica.

DESARROLLO

1. MIGRAÑA

La migraña es un tipo de cefalea primaria que incluye una variedad de síntomas neurológicos que pueden ocurrir antes, durante o después de la cefalea, o incluso sin la presencia de dolor de cabeza propiamente dicho. Los síntomas pueden tener origen cortical (visuales, sensitivos, etc…), diencefálico o troncoencefálico (sed, hambre, etc…), o incluso no ser claramente localizables topográficamente.

Existen diversos tipos de migraña, que no son motivo de esta revisión, recogidos por la *International Headache Society* (IHS) en la reciente publicación de la Clasificación Internacional de Cefaleas de 2013 (ICHD-3) (7).

La migraña es más frecuente en mujeres en edad fértil, la padece el 12% de la población general, y el componente familiar aparece hasta en 60% de los casos (3).

Respecto al sueño es conocido que los ataques de migraña se incrementan con los trastornos e irregularidades en el ciclo vigilia-sueño (8). Además existe asociación cronobiológica con el ciclo menstrual en mujeres (9), y existe evidencia de un fenotipo

circadiano de migraña. Se ha visto que determinados pacientes sufren un marcado incremento de los ataques durante las primeras horas de la mañana, con un pico de inicio entre las 8am y las 10am, y una disminución marcada en la frecuencia de los ataques entre las 8pm y las 4am. El ritmo circadiano de la migraña es similar al que presenta el infarto de miocardio, la agregabilidad plaquetaria y los niveles de cortisol y de catecolaminas plasmáticas. Estas asociaciones sugieren que una alteración en el tono vasomotor pueda ser el causante del inicio del ataque de migraña (10,11).

Respecto a la ocurrencia de los ataques nocturnos en relación con el sueño no REM o REM, existe controversia (12-14).

2. CEFALEA EN RACIMOS

La cefalea en racimos (*cluster headache* en la literatura anglosajona) se encuentra incluida dentro del grupo de cefalalgias trigémino-autonómicas, y presenta una prevalencia baja (0,1% de la población). Predomina en varones (relación hombre/mujer 4/1), con un pico de incidencia en los 40-49 años (15).

Los ataques pueden ocurrir a cualquier hora del día, aunque hay una estrecha asociación con el sueño. La clínica clásica incluye que el inicio del ataque suceda unos 90 minutos tras el comienzo del sueño, coincidiendo con el primer REM (12). Los ataques suelen tener una incidencia horaria similar y guardan cierta ciclicidad, reflejando la naturaleza cronobiológica de los mismos, como de hecho puede comprobarse en los registros actigráficos y en el calendario de sueño.

Existe una evidencia que sugiere que el hipotálamo juega un papel importante en la patogénesis de la cefalea en racimos puesto que, coincidiendo con el ataque, se han

objetivado niveles alterados de distintas hormonas de secreción cíclica y regulación hipotalámica (16), aunque todavía se requiere una mayor investigación en este sentido.

3. HEMICRÁNEA CRÓNICA PAROXÍSTICA

La hemicránea crónica paroxística presenta síntomas similares a la cefalea en racimos, con la diferencia de que los ataques son de menor duración, se presentan con mayor frecuencia, y predomina en el sexo femenino.

Los ataques consisten en dolor de cabeza unilateral e intenso, que se acompaña de clínica autonómica, la duración es de 2 a 45 minutos, y pueden ocurrir varios episodios en 24 horas.

Los ataques suelen ser nocturnos, despiertan a la paciente y guardan estrecha relación con el sueño REM (17). También se denomina *"REM-sleep locked headache"*.

4. CEFALEA HÍPNICA

La cefalea hípnica (CH) es una cefalea primaria rara, que se caracteriza por ataques estrictamente relacionados con el sueño. También se denomina *cefalea del reloj despertador*. La entidad fue descrita por Raskin en el año 1988 (18) y únicamente hay 225 casos publicados de CH idiopática del adulto (19). Los criterios diagnósticos según la ICHD-3 son la presencia de ataques de cefalea recurrente que se presentan únicamente durante el sueño, provocan despertar, ocurren con una frecuencia de 10 días o más por mes durante más de 3 meses, duración superior a 15 minutos llegando hasta las 4 horas tras el despertar, no se acompañan de síntomas autonómicos y no cumplen criterios de otro tipo de cefalea según la ICHD-3 (7).

En un principio se pensó que los ataques se producían durante el sueño REM, pero posteriormente se ha visto que la cefalea hípnica no guarda relación clara con ninguna fase del sueño, puesto que se han documentado ataques en un mismo paciente durante distintas fases de sueño no REM y durante el sueño REM, realizando estudios seriados de vídeo-polisomnografía (20).

La fisiopatología de la CH todavía no está establecida. Debido a la ritmicidad nocturna (circadiana) de los ataques, se piensa que el hipotálamo juega un papel importante. Del mismo modo debe pensarse que el núcleo supraquiasmático (SNC) también se encuentre implicado en la fisiopatología de la CH, puesto que ambos representan una red de conexiones relacionadas con el control del ritmo circadiano y el procesamiento del dolor respectivamente (21).

Recientemente se ha encontrado, en estudios de Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cerebral, una reducción en el volumen de la sustancia gris del hipotálamo posterior en pacientes con CH, que enfatiza la importancia de esta estructura para la regulación del sueño y el control del dolor (22).

5. EL SÍNDROME DE CABEZA QUE EXPLOTA ("EXPLODING HEAD SYNDROME")

Si bien ya hemos referido que en la ICSD-2 el *exploding head syndrome* (síndrome del estallido cefálico, EHS) se halla incluido en el catálogo de *otras parasomnias* (6), en la práctica clínica debe ser valorado en el diagnóstico diferencial de las cefaleas relacionadas con el sueño. Aunque no se corresponde con un dolor de cabeza *sensu estricto*, provoca tal alarma en el paciente que tiende a describirlo inadecuadamente

como tal, sobre todo en los primeros episodios, e incluso hace pensar al clínico que pueda haber ocurrido una hemorragia subaracnoidea.

Para la *American Headache Society*, el concepto de cefaleas inusuales sería aplicable a aquellas cuya prevalencia es inferior al 1% y de las que existen pocos casos publicados (23). Entre las cefaleas inusuales relacionadas con el sueño se encontrarían el EHS y la CH. (24).

El EHS fue descrito por Armstrong-Jones en 1920, como un "chasquido del cerebro", relacionándolo el autor con la neurosis (25). Los ataques de EHS pueden ocurrir en vigilia relajada, en la transición vigilia-sueño o en despertares durante la noche (26,27), presentando por tanto un patrón característico de las parasomnias, y considerándose un fenómeno benigno de etiología desconocida.

Clínicamente se describen como ruidos cefálicos en forma de golpes estruendosos, explosión de una bomba o disparo de una escopeta; no se trata por tanto de una cefalea realmente, aunque en los primeros episodios el paciente lo percibe como tal. No hay dolor, sino ruido en el centro o en la parte posterior del cerebro, como si "fuera a estallar". En ocasiones se acompañan de sensación de luces de flash. Existen descripciones de casos de EHS seguidos de parálisis de sueño (28,29). Aunque pueden ser de grado moderado, los eventos suelen tener tal intensidad que el paciente los percibe como desagradables e incluso terroríficos, y se acompañan de una gran preocupación, sudoración profusa, taquicardia, respiración entrecortada, etc.

El patrón de presentación es variable, desde ataques aislados a repetitivos, llegando incluso a superar los 7 episodios por noche durante varias noches por semana (27).

Desde el punto de vista polisomnográfico (PSG) se han objetivado ataques de EHS en vigilia relajada (provocando reacción de alertamiento o sin ella) (30), en transición desde fase N1 a vigilia (31) y durante las fases N1 y N2 establecidas (32).

Fisiopatológicamente existe la teoría que el EHS está provocado por un retraso en la reducción de actividad de ciertas áreas de la formación reticular troncoencefálica en el momento en que el individuo transiciona de la vigilia al sueño (28). Al inicio del sueño, la actividad neuronal en la formación reticular troncoencefálica decrece de forma notable y, como si se tratara de un interruptor de luz, apaga las partes motora, sensitiva, visual y auditiva de los hemisferios cerebrales. Si se produce un retraso en la reducción de actividad de las áreas seleccionadas troncoencefálicas que provocan el apagado, pueden producirse fenómenos alarmantes, como oír un ruido intenso, visionar una luz brillante, o experimentar una brusca y significativa mioclonía (33).

Por otro lado, la observación de un caso de EHS y cefalea aguda idiopática, que se resolvieron con el calcio-antagonista nifedipino, permite a Jacome especular que su origen pueda deberse a una disfunción transitoria de los canales de calcio (34).

CONCLUSIONES

Todavía queda mucho por investigar y descubrir sobre las cefaleas relacionadas con el sueño y sus interacciones con el mismo.

Existe suficiente evidencia de que la cefalea en racimos y la cefalea hípnica (CH) son trastornos cronobiológicos con una fuerte asociación con el sueño y , desde el punto de vista anatómico, relacionados con el hipotálamo y con el núcleo supraquiasmático como principal marcapasos del ritmo circadiano.

La CH representa la unión más evidente entre cefalea y sueño desde el punto de vista clínico. Entender la fisiopatología de la misma nos ayudaría a entender la relación anatómica y biológica biunívoca entre ambos.

Respecto a los estudios vídeo-polisomnográficos (V-PSG) los consideramos necesarios en los casos de cefalea de presentación en las primeras horas de la mañana para descartar otra patología del sueño como causa de la misma (SAHS fundamentalmente).

Por otro lado, el tratamiento de la cefalea no se puede realizar sin tener en cuenta la higiene del sueño, así como la posible existencia de otros trastornos del sueño asociados. Un cuestionario de sueño básico debería formar parte de la evaluación clínica en los casos de cefalea crónica.

Se necesita una mayor profundización en la investigación para establecer conclusiones, esclarecer los mecanismos fisiopatológicos entre cefalea y sueño, así como entender cómo los cambios en la biología del sueño provocan dolor de cabeza y por qué los distintos tipos de cefaleas afectan a la biología del sueño.

REFERENCIAS

1. LIVING E. ON MEGRIM, SICK.: Headaches and Some Allied Disorders. Londres: J & A Churchill, 1873.
2. KAYED K, GODTLIBSEN OB, SJAASTAD O.: Chronic paroxysmal hemicrania IV: "REM sleep locked" nocturnal headache attacks. Sleep, 1978 Sep; 1(1): 91-5.
3. Actitud diagnóstica y terapéutica en la cefalea, Recomendaciones 2006, Grupo de Estudio de Cefalea de la SEN © 2006 Ediciones Ergon, S.A.
4. PAIVA T, BATISTA A, MARTINS P, MARTINS A.: The relationship between headaches and Sleep Disturbances. Headache, 1995 Nov-Dec; 35(10): 590-6
5. BRENNAN KC, CHARLES A.: Sleep and headache. Sem Neurol., 2009; 29: 406-418.
6. The International Classification of Sleep Disorders 2nd ed. Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL; 2005.
7. The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia 33(9): 629-808.
8. FUKUI PT, GONCALVES TR, STRABELLI CG, LUCCHINO NM, MATOS FC, SANTOS JP, et al.: Trigger factors in migraine patients. Arqu Neuropsiquiatr., 2008; 66: 494-9.
9. MARTIN VT, BEHBEHANI M.: Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis. Headache, 2006; 46(3): 365-386.
10. SOLOMON GD.: Circadian rhythms and migraine. Cleve Clin J Med., 1992; 59 (3): 326-329.
11. FOX AW, DAVIS RL.: Migraine chronobiology. Headache, 1998; 38 (6): 436-441.

12. DEXTER JD, WEITZMAN ed.: The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. Neurology, 1970; 20(5): 513-518.
13. DEXTER JD.: The relationship between stage III+IV+REM sleep and arousals with migraine. Headache, 1979; 19(7): 364-369.
14. GODER R, FRITZER G, KAPSOLALYVAS A.: Polysomnographic findings in nights preceding a migraine attack. Cephalalgia, 2001; 21(1): 31-37.
15. FISCHERAM, MARZINIAK M, GRALOW I.: The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. Cephalalgia, 2008; 28: 614-618.
16. LEONE M, BUSONE G.: A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. Cephalalgia, 1993; 13: 309-317.
17. KEYED K, SJAASTAD O.: Nocturnal and early morning headaches. Ann Clin Res., 1985; 17: 243-6.
18. RASKIN NH.: The hypnic headache syndrome. Headache, 1988; 28:534-536.
19. HOLLE D, NAEGEL S, OBERMANN M.: Hypnic Headache. Cephalalgia, 2013; 33:1349-57.
20. HOLLE D, WESSENDORF TE, ZAREMBA S, NAEGEL S, DIENER HC, KATSARAVA Z, et al.: Serial Polysomnography in hypnic headache. Cephalalgia, 2011 Feb; 31(3): 286-90.
21. OBERMANN M, HOLLE D.: Hypnic Headache. Expert Rev. Neurother, 2010; 10(9), 1391-1397.
22. HOLLE D, NAEGEL S, KREBS S, GAUL C, GIZEWSKI E, DIENER HC, et al.: Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache. Ann Neurol., 2011 Mar; 69(3): 533-9.
23. QUEIROZ LP.: Unusual Headache Syndromes. Headache, 2013; 53: 12-22.

24. EVANS RW.: Case studies of uncommon headaches. Neurol Clin., 2006; 24: 347-362.

25. ARMSTRONG-JONES R.: Snapping of the brain. Lancet, 1920; ii: 720

26. KALLWEIT U, KHATAMI R, BASSETTI CL.: Exploding head syndrome – more than "snapping of the brain?" *Sleep Med*., 2008; 9: 589.

27. PEARCE JM.: Clinical features of the exploding head syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989; 52: 907-910

28. Evans RW.: Exploding head syndrome followed by sleep paralysis: A rare migraine aura. Headache., 2006; 46: 682-683.

29. PÉREZ-PÉREZ H, PÉREZ-LORENSU PJ, JUAN-HERNÁNDEZ P.: Parálisis del sueño hipnopómpica con alucinaciones y síndrome de estallido cefálico: una asociación infrecuente. Rev Neurol., 2010; 51: 255-256.

30. SACHS C, SVANBORG E.: The exploding head syndrome: Polysomnographic recordings and therapeutic suggestions. Sleep,1991; 14: 263-266.

31. PALIKH GM, VAUGHN BV.: Topiramate responsive exploding head syndrome. J Clin Sleep Med., 2010; 6 : 382-383.

32. OKURA M, TANIGUCHI M, MURAKI H, SUGITA H, OHI M.: Case of exploding head syndrome. Brain Nerve,2010; 62 :85-88.

33. EVANS RW, PEARCE JM.: Exploding head syndrome. Headache, 2001; 41**:** 602-603.

34. JACOME DE.: Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. Cephalalgia, 2001; 21: 617-618.

¿ Existe una relación de causalidad entre diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome de apnea del sueño?

Marta Torrella Marcet

Unidad de Neumología, Hospital General de Granollers, Barcelona, España

Correspondencia:

Marta Torrella Marcet

Unidad de Neumología, Servicio de Medicina Interna

Hospital General de Granollers

Avda Francesc Ribas s/n. 08402 Granollers. Barcelona. España.

mtorrella@fhag.es

Resumen

La asociación entre apnea-hipopnea obstructiva del sueño (AHOS) y diabetes mellitus tipo 2 (DM_2) es más frecuente que la esperada. Por un lado, el síndrome metabólico une la tendencia a obesidad central, resistencia insulínica y apnea del sueño desde una base genética. Además, se sospecha que hay una mutua influencia entre los trastornos obstructivos del sueño y las alteraciones del metabolismo de la glucosa. La presente revisión repasa los estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales que sustentan la hipótesis de una relación causal entre AHOS y DM_2. Hay evidencia de una asociación transversal entre ambas condiciones patológicas que es independiente de los factores de confusión conocidos como la edad, el sexo y la obesidad. Además, los estudios longitudinales observan un aumento de riesgo de incidencia de trastornos del metabolismo de la glucosa en los sujetos con AHOS o con alteraciones del sueño no relacionada con factores de confusión. La hipoxia intermitente y las alteraciones del sueño inducidas en laboratorio son capaces de reducir la sensibilidad insulínica. La hipoxia intermitente incluso es capaz de dañar la célula β pancreática en condiciones experimentales. Recientemente se ha recuperado la vieja hipótesis de que la neuropatía diabética podría favorecer los trastornos respiratorios del sueño, pero no ha sido investigada in vitro. A nuestro pesar todavía no disponemos de evidencia para afirmar o rechazar que el tratamiento de la AHOS sea capaz de prevenir la incidencia de DM_2 o de mejorar el control glicémico en la enfermedad establecida.

Palabras clave: apnea obstructiva del sueño; diabetes mellitus tipo 2; resistencia insulínica

Is there a causal relationship between type 2 diabetes and sleep apnea syndrome?

Abstract

The association between obstructive sleep apnea-hypopnea (OSAH) and type 2 diabetes mellitus (DM_2) is more frequent than expected. On the one hand metabolic syndrome brings together the tendency to central obesity, insulin resistance and sleep apnea from a genetic basis. Furthermore, it is suspected that there is a mutual influence between obstructive sleep disorders and disorders of glucose metabolism. This review looks at the epidemiological, clinical and experimental studies that back the hypothesis of a causal relationship between OSAH and DM_2. There is evidence of transversal association between both pathological conditions independently of known confounders such as age, sex and obesity. Furthermore, longitudinal studies have observed an increased risk of incidence of disorders of glucose metabolism unrelated to confounders in subjects with OSAH or with alterations of sleep. Intermittent hypoxia and sleep disturbances induced in the laboratory are able to reduce insulin sensitivity. In experimental conditions intermittent hypoxia is even capable of damaging the pancreatic β cell. Recently the old hypothesis that diabetic neuropathy may promote sleep breathing disorders has been restored, although it has not been investigated in vitro. To our regret we have not yet evidence to affirm or reject that OSAH treatment is able to prevent the incidence of DM_2 or to improve glycemic control in established disease.

Keywords: Sleep apnea, Obstructive; Diabetes Mellitus, Type 2; Insulin Resistance

Introducción

La apnea-hipopnea obstructiva del sueño (AHOS) se caracteriza por la presentación de repetidos episodios de colapso faríngeo parcial o total durante el sueño que ocasionan fragmentación del mismo e hipoxia intermitente. El 10% de la población adulta española tiene una AHOS con índice de apnea-hipopnea ≥ 15 ($AHOS_{IAH\geq15}$), clasificada como moderada o severa (1). La diabetes mellitus tipo 2 (DM_2) es un trastorno del metabolismo de la glucosa que afecta a un 13,8 % de la población adulta española (2). Ambas entidades comparten factores de riesgo como la edad y la obesidad, y además se encuentran asociadas a agregación familiar (3,4). Existe una asociación epidemiológica entre AHOS y DM_2 que a menudo se enmarca en el síndrome metabólico: la coincidencia de factores de riesgo cardiovascular que tiene como pilares básicos a la obesidad abdominal y la resistencia insulínica. El síndrome metabólico tiene también una base genética (5). Un 50% de los pacientes con AHOS cumple criterios de síndrome metabólico (6,7) y es tan frecuente la asociación que ha llegado a recibir denominación propia como síndrome Z (8). Más allá de la genética, existen motivos para sospechar una relación de tipo causa efecto entre AHOS y DM_2. Se expone a continuación una síntesis de los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos que investigan la relación entre AHOS y las alteraciones del metabolismo de la glucosa que cursan con resistencia insulínica.

Historia natural de la DM_2 y recordatorio de conceptos

Suelen denominarse alteraciones del metabolismo de la glucosa las anormalidades de la tolerancia a la glucosa relacionadas con resistencia a la insulina que de forma progresiva conforman la historia natural de la DM_2. El término incluye los estados pre-diabéticos alteración de la glucemia en ayunas, alteración de la tolerancia a la glucosa y la DM_2 propiamente dicha (tabla I).

Tabla I. Criterios diagnósticos para las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa

Alteración de la glicemia en ayunas: glucosa en ayunas 100-125mg/dl
Alteración de la tolerancia a la glucosa: glucosa 140–199 mg/dl a 2 h de la sobrecarga oral *
Diabetes mellitus tipo 2: glucosa en ayunas >125 mg/dl o >200mg/dl a 2 h de la sobrecarga oral *

**de 75g de glucosa*

Se denomina síndrome metabólico a la presencia de tres o más de los siguientes factores: aumento de la circunferencia abdominal, hipertrigliceridemia, bajo nivel de colesterol HDL, cifras elevadas de tensión arterial e hiperglucemia (9).

Desde un punto de vista fisiopatológico, en los estados prediabéticos existe una resistencia insulínica compensada por un aumento de la producción pancreática de la hormona. El estado propiamente diabético se establece por una caída de la capacidad secretora de las células β pancreáticas que impide compensar la resistencia insulínica.

La hiperglicemia se asocia con complicaciones crónicas de tipo vascular que condicionan el pronóstico del diabético. Un adecuado control glicémico previene las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía), aunque para prevenir las

complicaciones macrovasculares (angiopatía coronaria, cerebral o periférica) se requiere controlar la glicemia en fase muy temprana. La fracción A1c de la hemoglobina (HbA1c) y los picos de glucemia a lo largo del día son dos parámetros predictores, independientes entre sí, del riesgo de complicaciones vasculares (10). La forma acíclica de la glucosa es capaz de reaccionar de forma irreversible con determinadas proteínas, lo que se denomina glicosilación. La HbA1c se corresponde con la fracción glicosilada de la hemoglobina y refleja la glicemia a lo largo de un tiempo aproximadamente equivalente a los 120 días de vida media del hematíe. Es el parámetro por excelencia de control clínico y de efectividad de los ensayos terapéuticos, pero se ha de tener en cuenta que su determinación a intérvalos inferiores a 3 meses resultará en un solapamiento entre el estado basal y el efecto que se pretende medir. Para investigar los picos de glicemia se pueden usar determinaciones seriadas de glicemia capilar. Las fluctuaciones de la glucosa a lo largo de las 24 horas del día también se pueden monitorizar con sistemas de registro continuo de la glucosa intersticial que se implantan en el tejido subcutáneo, técnica con indicaciones clínicas limitadas pero muy útil en investigación.

AHOS y alteraciones del metabolismo de la glucosa en los estudios epidemiológicos y clínicos de corte transversal

Si observamos la siguiente tabla, dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, entre un 15% y un 30% de los pacientes con AHOS padece una DM_2 (tabla II). Si a estas cifras sumamos un 20% de prevalencia de alteración de tolerancia a la glucosa en rango no diabético (11), se puede estimar que entre un 35% y un 50% de los sujetos con AHOS tiene alguna alteración del metabolismo de la glucosa.

Tabla 2. Estudios de prevalencia de DM_2 en los sujetos con AHOS

Autor	**A**	**N**	**IAH**	**Diagnóstico DM_2**	**DM_2%**
Meslier et	LS	595	≥10	DM_2 conocida o por test	30.1

al. (11)				TTOG	
Mahmood et al (12)	LS	1008	≥5	DM_2 conocida	30.1
Marshall et al.(13)	LS	299	≥15	DM2 conocida o por ↑ glucosa en ayunas	17.7
Reichmuth et al (14)	PG	2110	≥15	DM2 conocida o por ↑ glucosa en ayunas	14.7

A, ámbito del estudio; LS, laboratorio del sueño; PG, población general; N, tamaño muestral; AHOS, índice de apnea-hipopnea requerido para el diagnóstico; Diagnóstico DM_2, criterio utilizado para diagnosticar la prevalencia de DM_2; TTOG, test de tolerancia oral a la glucosa; DM_2%, prevalencia de DM_2 en porcentaje

El riesgo de DM_2 aumenta entre 2 y 5 veces en los pacientes con AHOS aunque hay divergencia en los estudios respecto a si es independiente de los factores de confusión (tabla III).

Los estudios de cohortes poblacionales coinciden en un aumento del riesgo de alteraciones del metabolismo de la glucosa en la AHOS, en concreto, del riesgo de diabetes en el de *Wisconsin* (14) y del riesgo de *alteración de la glucosa en ayunas* o de niveles diabéticos de glucosa en sujetos no conocidos diabéticos previamente en el del *Sleep Heart Health* (15).

Tabla 3. Estudios del riesgo de prevalencia de DM2 en los sujetos con AHOS

Autor	**A**	**N**	**OR (IC 95%) cruda**	**OR (IC 95%) ajustada**
Mahmood et al. (12)	LS	1008	1.8 (1.3-2.6)	1.3 (0.9–2.0)
Marshall et al.	LS	299	4.3 (1.1- 17.1)	1.9 (0.4- 9.5)

(13)				
Reichmuth et al. *(14)*	PG	2110	4.7 (2.6-8.6)	2.3 (1.2–4.1)

A, ámbito del estudio; PG, población general; LS, laboratorio del sueño; N, tamaño muestral

En líneas generales se puede afirmar que la prevalencia de AHOS en los sujetos con DM_2 excede en todos los estudios la esperada en población general por rango equivalente de edad e IMC (16). Dicha prevalencia se sitúa entre el 36% y el 53% para $AHOS_{IAH\geq15}$ cuando se realiza una búsqueda activa en las *Unidades Clínicas de Diabetes* (tabla IV).

Tabla 4. Prevalencia de AHOS en los sujetos con DM_2

Autor	**A**	**N**	**Método diagnóstico**	**$AHOS_{IAH\geq15}$%**
Resnick et al.(17)	PG	470	Polisomnografía	23.8
Einhorn et al.(18)	CD	279	Presión nasal	36
Foster et al.(19)	CD	306	Polisomnografía	53.1
Schober et al.(20)	CD	498	Presión nasal + Oximetría	40.6

A, ámbito del estudio;, PG, población general; CD, unidad clínica de diabetes; N, tamaño muestral; $AHOS_{IAH\geq15}$%, prevalencia de sujetos con índice de apnea-hipopnea ≥ 15/hora

Varios estudios coinciden en que la resistencia insulínica aumenta de forma independiente con el IAH (21-24). Un índice que refleja la función de la célula β pancreática también se mostró reducido en los sujetos con $AHOS_{IAH\geq15}$ (22).

La posible modificación de la expresión clínica de la enfermedad en los sujetos con DM_2 por la presencia de AHOS es un tema controvertido. Dos estudios revelaron una asociación entre severidad de AHOS y peor control glicémico (25,26) pero otros dos descartaron correlación de la HbA1c con el IAH (27,28), a pesar de que uno halló correlación con la saturación mínima de oxihemoglobina (27).

AHOS y alteraciones del metabolismo de la glucosa en los estudios longitudinales

Los estudios longitudinales reportan un aumento del riesgo de incidencia de DM_2 en los pacientes con AHOS y en su mayoría coinciden en que el riesgo es independiente de los factores de confusión (tabla V).

Tabla 5. Riesgo de incidencia de DM_2 en diferentes estudios longitudinales

Autor	**A**	**N**	**Exposición**	**Riesgo Crudo**	**Riesgo ajustado**
Reichmuth et al. (14)	PG	2110	IAH≥15	OR 4.0 (1.8-8.8)	OR 1.6 (0.6-3.6)
Botros et al (29)	LS	544	por cuartil de IAH	HR 1.53 (1.2-1.9)	HR 1.4 (1.1-1.8)
Muraki et al.(30)	PG	3864	IDH≥15	-	HR 1.69 (1.04–2.76)

Marshall et al. (13)	LS	299	IAH≥15	OR 4.37(1.1-17.1)	OR 13.4 (1.5-114.1)
Lindberg et al.(31)	PG	141	AHI>5	OR 2.5 (1.0-6.3)	OR 4.2 (0.9-18.3)
Boyko et al.(32)	PG	47581	AHOS	OR 2.11 (1.6–2.6)	OR 1.78 (1.3-2.2)

A, ámbito del estudio; PG, población general; LS, laboratorio del sueño; N, tamaño muestral; IAH índice de apnea-hipopnea; IDH, índice de desaturaciones por hora; Riesgo Crudo, riesgo no ajustado (IC 95%) de incidencia de DM_2; Riesgo de incidencia de DM_2 (IC 95%) ajustado por factores de confusión.

Además, el riesgo ajustado de incidencia de DM_2 estuvo significativamente elevado solo en presencia de hipoxia intermitente en otro estudio, que además evidenció un deterioro en el tiempo de la sensibilidad insulínica relacionado tanto con el IAH como con el índice de desaturaciones (31).

Alteración del metabolismo de la glucosa en modelos experimentales de hipoxia intermitente

En modelos humanos y animales, la hipoxia intermitente aguda altera de forma reversible la sensibilidad a la insulina (33,34). Lo mismo ocurre en los modelos animales de hipoxia intermitente crónica (35-37). La hipoxia intermitente prolongada alteró además la tolerancia a la glucosa en ratones con obesidad inducida por dieta, aunque no en ratones delgados, sugiriendo un papel de la AHOS como agravante de la disfunción metabólica propia de los individuos obesos (35,36). La reciente descripción de una atenuación de la secreción de

insulina inducida por la glucosa en las células β pancreáticas en roedores sugiere además un papel de la AHOS en el tránsito del estado prediabético al estado diabético (38-40). Los estudios experimentales ponen de manifiesto varios mecanismos intermediarios mediante los cuales la IH puede alterar el metabolismo de la glucosa. Incluyen la activación simpática (34), la hiperfunción del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (40), el estrés oxidativo (33,37), el incremento de citoquinas inflamatorias (33) y cambios en el perfil de adipoquinas (41).

Evidencia epidemiológica y experimental de disfunción del metabolimo de la glucosa por alteración del sueño

Los estudios transversales evidencian que las alteraciones cuantitativas y cualitativas del sueño aumentan el riesgo de prevalencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa o de peor control glicémico en la DM_2 establecida (42). Un metanálisis resume el resultado de los estudios longitudinales en que las alteraciones cuantitativas (sueño corto o excesivamente largo) y cualitativas (dificultad de iniciación o de mantenimiento) predicen la incidencia de DM_2 (43). La explicación para la relación con el sueño largo por lógica tiene que ser distinta que para las demás alteraciones, en las que vamos a centrarnos. La reducción del tiempo de sueño puede contribuir por varios mecanismos al desarrollo de DM_2, entre otros, alteraciones de la regulación del apetito, del balance simpático-vagal y de la sensibilidad a la insulina (42). Numerosos estudios experimentales han demostrado que la restricción parcial del sueño reduce la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa (44-47). Lo mismo ocurre con la fragmentación inducida del sueño (48) y la reducción selectiva del sueño de ondas lentas (49).

Hipótesis de relación bidireccional entre AHOS y DM_2

Aunque la mayoría de estudios han enfocado la hipótesis de una contribución causal de la

AHOS a la disfunción del metabolismo de la glucosa, recientemente se ha propuesto la hipótesis de una relación causal bidireccional (50). La neuropatía diabética podría facilitar la AHOS por alteración del control de la ventilación o de la función de la vía aérea superior. La alta prevalencia de AHOS en pacientes con neuropatía autonómica diabética (51-53) o en neuropatías congénitas como la de Charcot Marie Tooth (54) apoyarían esta hipótesis. La suposición fue lanzada por primera vez hace más de una década a propósito de la descripción de apneas centrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y neuropatía autonómica (51) y se rescató con la observación de una asociación entre diabetes y respiración periódica en la cohorte *Sleep Heart Health* (20) o el 40% (55). No se han diseñado estudios experimentales para demostrar la hipótesis de que la hiperglucemia pueda causar AHOS.

Efecto del tratamiento de la AHOS sobre las alteraciones del metabolismo de la glucosa

Se podrían obtener tres beneficios potenciales con la CPAP dependiendo de en qué fase de la historia natural de la DM_2 se efectuara el tratamiento de la AHOS: 1) prevención del desarrollo de estados prediabéticos evitando la resistencia insulínica en individuos predispuestos, 2) prevención del tránsito del estado prediabético al estado diabético eludiendo el desarrollo de disfunción pancreática y/o 3) mejoría del control glicémico en el estado diabético establecido.

El efecto de la CPAP sobre la sensibilidad insulínica en sujetos no diabéticos ha sido bastante estudiado a corto plazo. En la tabla VI se han seleccionado los estudios aleatorizados o con un diseño caso-control apareado.

Tabla 6. Efecto de la CPAP a corto plazo sobre la sensibilidad insulínica en no diabéticos

Autor	D	N	IAH	ESD	Intervalo	Uso	↑ sensibilidad insulínica
Lindberg et al.(56)	CC	28	≥10	Incluidos	3	5.2	Sí
Coughlin et al.(57)	RC	34	≥15	Incluidos	6	3.9	No
Barceló et al.(58)	CC	35	Ind	Incluidos	12	5.5	Sí, en grupo ESD
Comondore et al.(59)	RC	13	≥15	Excluidos	4	5.5	No
Lam et al (60)	RP	29	≥15	Incluidos	1	4.9	Sí

D, diseño del estudio; CC, caso-control; RC, randomizado cruzado; RP, randomizado y controlado con placebo; N, número de pacientes tratados; IAH, requerido para la inclusión; ind, indiferente; ESD, incluye a pacientes con somnolencia diurna; Intervalo, semanas hasta la evaluación; Uso, medio en h/día de la CPAP

Podríamos resumir que hay mejoría de la sensibilidad insulínica al menos en los estudios que no excluyen a pacientes sintomáticos y obtienen buen cumplimiento de la CPAP (56,60), pero no hay evidencia de beneficio en los sujetos sin somnolencia diurna (58,59). Además, la mejoría de la sensibilidad insulínica persistió a 6 meses o más en los sujetos buenos

cumplidores del tratamiento en dos estudios no controlados (61,62).

El efecto de prevención del tránsito al estado diabético sólo ha sido contemplado en un estudio observacional de base poblacional que describió la atenuación del riesgo de incidencia de DM_2 con el uso regular de la CPAP en la subcohorte de pacientes con $AHOS_{IAH\geq20}$ (29).

Se ha investigado poco el efecto de la CPAP sobre la glicemia de los sujetos con DM_2. Mediante monitorización continua de la glucosa intersticial antes y después del tratamiento, dos estudios objetivaron una reducción de la glicemia nocturna al tratar la AHOS con CPAP (63,64). Un tercero lo hizo con el objetivo de evaluar los picos de glucosa y observó una reducción de los niveles postprandiales de glucosa y del número de valores de glicemia > 200 mg/dL con la CPAP (65).

La información disponible respecto al impacto de la CPAP en la HbA1c en los pacientes con DM_2 se limita a un escaso número de publicaciones de reducido tamaño muestral (tabla VII).

Tabla 7. Efecto de la CPAP sobre el control glicémico en pacientes con DM_2

Autor	**D**	**N**	**IAH**	**HbA1c basal**	**Intervalo**	**Uso**	**ΔHbA1c**	
Harsch et al. (66)	NC	9	43±21	6.4%	3	5.8	- 0.1%	N
Hassalba et al (67)	R	38	53±36	7.8%	5	4	- 0.5%	0.0
Babu et al.(65)	NC	25	56±37	8.3%	3	4.2	- 0.4%	0.
		17*	54±38	≥7,	3	4.3	- 0.6%	0.

				9.2%				
West et al.(68)	CP	19	33±22	8.5%	3	3.3	- 0.0%	N
Dawson et al.(64)	NC	20	63±30	7.1%	1.4	≥4	+ 0.1%	N
Myhill et al. (69)	NC	44	38 (27-58)	6.9%	3	5.4	- 0.2%	N

*D, diseño del estudio; NC, prospectivo no controlado; R, retrospectivo, CP, randomizado y controlado con placebo; N, número de casos tratado; IAH, valor medio o mediano; HbA1c, valor basal medio de hemoglobina glicosilada; Intervalo, meses hasta la evaluación; Uso, medio en h/día de la CPAP; ΔHbA1c, variación media de la hemoglobina glicosilada con el tratamiento; * Subgrupo con HbA1c ≥ 7%; † en este estudio índice de desaturaciones/hora*

Sólo tres estudios cumplen unos requisitos mínimos de diseño prospectivo, intérvalos no inferiores a 3 meses para la evaluación y obtención de un cumplimiento medio del tratamiento ≥ 4 horas/día. La HbA1c % experimentó una mejoría considerada clínicamente relevante en el subgrupo con HbA1c basal ≥ 7% (65) y no hubo cambios significativos en los otros dos (64,66).

Conclusiones

Existe una asociación transversal entre AHOS y DM_2 que es independiente de factores de confusión conocidos como la obesidad. Los estudios epidemiológicos longitudinales y numerosos estudios experimentales relacionan AHOS, hipoxia intermitente y deficiencias cuantitativas y cualitativas del sueño con alteración del metabolismo de la glucosa, sugiriendo una influencia de la AHOS en la historia natural de la DM_2. En sentido inverso, la neuropatía diabética podría favorecer los trastornos respiratorios del sueño, hipótesis con verosimilitud teórica pero que por ahora ha sido poco investigada. A pesar de lo expuesto todavía desconocemos si la CPAP es capaz de prevenir el desarrollo de DM_2 o de mejorar el control glicémico en la diabetes establecida ya que los estudios a este nivel son muy deficientes. Tampoco se ha investigado si mejorando el control glicémico se puede prevenir el desarrollo de los trastornos respiratorios del sueño. Se deberían potenciar las investigaciones en este campo para, además de aportar utilidad práctica al conocimiento, confirmar o descartar una relación de causalidad.

Bibliografía

1. DURÁN J, ESNAOLA S, RUBIO R, et al.: Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001; 163: 685–9.

2. SORIGUER et al.: Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia, 2012; 55: 88–93.

3. DRONG AW, LINDGREN CM, MCCARTHY MI.: The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. Clin. Pharmacol. Ther., 2012; 92: 707-15

4. PARISH JM.: Genetic and immunologic aspects of sleep and sleep disorders. Chest., 2013; 143: 1489-99

5. LIN H-F, BODEN-ALBALA B, JUO SH, et al.: Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. Diabetologia, 2005; 48: 2006–12.

6. AKAHOSHI T, UEMATSU A, AKASHIBA T, et al.: Obstructive sleep apnoea is associated with risk factors comprising the metabolic syndrome. Respirology, 2010; 15: 1122–6.

7. BONSIGNORE MR, ESQUINAS C, BARCELÓ A, et al.: Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. Eur. Respir. J., 2012; 39: 1136–43.

8. WILCOX I, MCNAMARA SG, COLLINS FL, et al .: «Syndrome Z»: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax, 1998;53: S25–28.

9. ALBERTI KGMM, ECKEL RH, GRUNDY SM, et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on

Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation, 2009; 120: 1640–5.

10. HINZMANN R, SCHLAEGER C, TRAN CT.: What do we need beyond hemoglobin A1c to get the complete picture of glycemia in people with diabetes? Int J Med Sci., 2012; 9: 665–81.

11. MESLIER N, GAGNADOUX F, GIRAUD P, et al.: Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur. Respir. J., 2003; 22: 156–60.

12. MAHMOOD K, AKHTER N, ELDEIRAWI K, et al.: Prevalence of Type 2 Diabetes in Patients with Obstructive Sleep Apnea in a Multi-Ethnic Sample. J Clin Sleep Med., 2009; 5: 215–21.

13. MARSHALL NS, WONG KKH, PHILLIPS CL, et al.: Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? J Clin Sleep Med., 2009; 5: 15–20.

14. REICHMUTH KJ, AUSTIN D, SKATRUD JB, et al.: Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med., 2005; 172: 1590–5.

15. STAMATAKIS K, SANDERS MH, CAFFO B, et al.: Fasting Glycemia in Sleep Disordered Breathing: Lowering the Threshold on Oxyhemoglobin Desaturation. Sleep, 2008; 31: 1018–24.

16. BONSIGNORE MR, BOREL A-L, MACHAN E, GRUNSTEIN R.: Sleep apnoea and metabolic dysfunction. Eur Respir Rev., 2013; 22: 353–64.

17. RESNICK H, REDLINE S, SHAHAR E, et al: Punjabi NM. Diabetes and Sleep Disturbances. Diabetes Care, 2003; 26: 702–9.

18. EINHORN D, STEWART DA, ERMAN MK, et al.: Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract., 2007;13: 355–62.

19. FOSTER GD, SANDERS MH, MILLMAN R, et al.: Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care, 2009; 32: 1017–9.

20. SCHOBER A-K, NEURATH MF, HARSCH IA.: Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. Clin Respir J., 2011; 5(3): 165–72.

21. PUNJABI NM, SHAHAR E, REDLINE S, et al.: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am. J. Epidemiol., 2004;160: 521–30.

22. PUNJABI NM, BEAMER BA.: Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. Am J Respir Crit Care Med., 2009;179: 235–40.

23. NIETO FJ, PEPPARD PE, YOUNG TB.: Sleep disordered breathing and metabolic syndrome. WMJ, 2009; 108: 263–5.

24. TOGEIRO SM, CARNEIRO G, RIBEIRO FILHO FF, et al.: Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a Population-Based Survey. Obesity (Silver Spring), 2013; 21: 847–51.

25. ARONSOHN RS, WHITMORE H, VAN CAUTER E, et al.: Impact of Untreated Obstructive Sleep Apnea on Glucose Control in Type 2 Diabetes. Am J Respir Crit Care Med., 2010; 181: 507–13.

26. PILLAI A, WARREN G, GUNATHILAKE W, et al.: Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. Diabetes Technol. Ther., 2011; 13: 945–9.

27. TAMURA A, KAWANO Y, WATANABE T, et al.: Obstructive sleep apnea increases hemoglobin A1c levels regardless of glucose tolerance status. Sleep Med., 2012;13: 1050–5.

28. LAM JCM, MAK JCW, IP MSM.: Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. Respirology, 2012; 17: 223–36.

29. BOTROS N, MD, CONCATO J, MOHSENIN V, et al.: Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. The American Journal of Medicine, 2009; 122: 1122–7.

30. MURAKI I, TANIGAWA T, YAMAGISHI K, et al.: CIRCS Investigators. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Diabetologia, 2010; 53: 481–8.

31. LINDBERG E, THEORELL-HAGLÖW J, SVENSSON M, et al.: Sleep apnea and glucose metabolism - a long-term follow-up in a community-based sample. Chest, 2012; 142: 935-42.

32. BOYKO EJ, SEELIG AD, JACOBSON IG, HOOPER TI, et al.: Sleep Characteristics, Mental Health, and Diabetes Risk: A prospective study of U.S. military service members in the Millennium Cohort Study. Diabetes Care, 2013; 36: 3154-61.

33. REINKE C, BEVANS-FONTI S, DRAGER LF, et al.: Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. J Appl Physiol., 2011; 111: 881–90.

34. LOUIS M, PUNJABI NM.: Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. J Appl Physiol., 2009; 106: 1538–44.

35. POLOTSKY VY, LI J, PUNJABI NM, et al.: Intermittent Hypoxia Increases Insulin Resistance in Genetically Obese Mice. J Physiol., 2003;552: 253–64.

36. DRAGER LF, LI J, REINKE C, et al.: Intermittent hypoxia exacerbates metabolic effects of diet-induced obesity. Obesity (Silver Spring), 2011; 19: 2167–74.

37. WANG N, KHAN SA, PRABHAKAR NR, et al.: Impaired Pancreatic Beta Cell Function by Chronic Intermittent Hypoxia. Exp. Physiol., 2013; 98: 1376-1385.

38. FENIK VB, SINGLETARY T, BRANCONI JL, et al.: Glucoregulatory consequences and cardiorespiratory parameters in rats exposed to chronic-intermittent hypoxia: effects of the duration of exposure and losartan. Front Neurol., 2012; 3: 51.

39. OTA H, TAMAKI S, ITAYA-HIRONAKA A, et al.: Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. Life Sci., 2012; 90: 206–11.

40. YOKOE T, ALONSO LC, ROMANO LC, et al.: Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. J Physiol., 2008; 586: 899–911.

41. ZHANG XF, WANG YH, LI Q, et al.: Changes in genioglossus and their association with serum adiponectin levels in rats subjected to chronic intermittent hypoxia. Chin Med J. (Engl), 2010; 123: 2249–53.

42. KNUTSON KL.: Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? Am. J. Hum. Biol., 2012; 24: 361–71.

43. CAPPUCCIO FP, D'ELIA L, STRAZZULLO P, et al.: Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes. Diabetes Care, 2010; 33: 414–20.

44. SPIEGEL K, LEPROULT R, VAN CAUTER E.: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet, 1999; 354: 1435–9.

45. BUXTON OM, PAVLOVA M, REID EW, et al.: Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. Diabetes, 2010; 59: 2126–33**.**

46. VAN LEEUWEN WM, HUBLIN C, SALLINEN M, et al.: Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. Int J Endocrinol., 2010; citado el 2 nov. 2013; disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2010/108641

47. DARUKHANAVALA A, BOOTH JN 3RD, BROMLEY L, et al.: Changes in insulin secretion and action in adults with familial risk for type 2 diabetes who curtail their sleep. Diabetes Care, 2011; 34: 2259–64.

48. STAMATAKIS KA, PUNJABI NM.: Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. Chest, 2010; 137: 95–101.

49. TASALI E, LEPROULT R, EHRMANN DA: Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. Proc Natl Acad Sci USA, 2008;105: 1044-9.

50. AURORA RN, PUNJABI NM.: Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. The Lancet Respiratory Medicine, 2013; 1: 329–38.

51. FICKER JH, DERTINGER SH, SIEGFRIED W, et al.: Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. Eur. Respir. J., 1998; 11: 14–9.

52. BOTTINI P, DOTTORINI ML, CRISTINA CORDONI M, et al.: Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. Eur. Respir. J., 2003; 22: 654–60.

53. BOTTINI P, REDOLFI S, DOTTORINI ML, et al.: Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. Respiration, 2008; 75: 265–71.

54. DEMATTEIS M, PEPIN JL, JENMART M, et al.:Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. Lancet 2001; 357: 267–72.

55. BOREL AL, BENHAMOU PY, BAGUET JP, et al.: High prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in a Type 1 diabetic adult population: a pilot study. Diabet Med., 2010; 27: 1328–9.

56. LINDBERG E, BERNE C, ELMASRY A, et al.: CPAP treatment of a population-based sample—what are the benefits and the treatment compliance? Sleep Medicine, 2006; 7: 553–60.

57. COUGHLIN SR, MAWDSLEY L, MUGARZA JA, et al.: Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur. Heart J. 2004; 25: 735–41.

58. BARCELO A, BARBÉ F, DE LA PEÑA M, et al.: Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. Thorax, 2008; 63: 946–50.

59. COMONDORE VR, CHEEMA R, FOX J, et al.: The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. Lung, 2009; 187: 17–22.

60. LAM JCM, LAM B, YAO TJ, et al.: A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J., 2010; 35: 138–45.

61. STEIROPOULOS P, PAPANAS N, NENA E, et al.: Markers of glycemic control and insulin resistance in non-diabetic patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome: does adherence to CPAP treatment improve glycemic control? Sleep Med., 2009; 10: 887–91.

62. SCHAHIN SP, NECHANITZKY T, DITTEL C, et al.: Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. Med. Sci. Monit., 2008; 14: CR117–121.

63. PALLAYOVA M, DONIC V, TOMORI Z.: Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract., 2008; 81: e8-e11.

64. DAWSON A, ABEL SL, LOVING RT, et al.: CPAP Therapy of Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetics Improves Glycemic Control During Sleep. J Clin Sleep Med., 2008; 4: 538–42.

65. BABU AR, HERDEGEN J, FOGELFELD L, et al.: Type 2 Diabetes, Glycemic Control, and Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea. Arch Intern Med., 2005; 165: 447–52.

66. HARSCH IA, SCHAHIN SP, BRÜCKNER H, et al.: The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Insulin Sensitivity in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Type 2 Diabetes. Respiration, 2004; 71: 252–9.

67. HASSABALLA HA, TULAIMAT A, JAMES J. HERDEGEN JJ, et al.: The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath, 2005; 9: 176–80.

68. WEST SD, NICOLL DJ, WALLACE TM, et al.: Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. Thorax, 2007; 62: 969–74.

69. MYHILL PC, DAVIS WA, PETERS KE, et al.: Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes and Obstructive Sleep Apnea. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2012; 97: 4212-8.

Insomnio y muerte de Marilyn Monroe. Parte II: Muerte

Manuel de Entrambasaguas

Unidad de Sueño. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

Correspondencia: Dr. M. de Entrambasaguas. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avenida de Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia. Tel. +34 963 86 26 00.

entrambasaguas_man@webmail.gva.es

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las circunstancias de la muerte de Marilyn Monroe (MM) desde un punto de vista médico, e intentar reconstruir el tratamiento prescrito para su insomnio crónico. Material y métodos: Documentación original de la investigación policial y médico-forense sobre su muerte, recetas de medicamentos y otros documentos de interés, testimonios directos de los testigos principales y valoración de conflictos de intereses. Resultados: MM falleció la noche del sábado 4 de agosto de 1962 a causa de una sobredosis de fármacos hipnóticos. Existió una divergencia entre la investigación policial, que valoró la muerte como accidental, y la forense, que prevaleció, y que la clasificó de "probable suicidio". Este dictamen se apoyó en una "autopsia psicológica", externa a la investigación oficial, llevada a cabo por especialistas en salud mental relacionados profesionalmente con el Dr. Greenson, psiquiatra de MM y fuente principal de esta investigación, la cual ignoró los hallazgos policiales. Parece probable que sus médicos mintieran sobre la hora y circunstancias de la muerte y retrasaran el aviso a la policía, que el cuerpo fuera cambiado de posición durante ese tiempo y que se intentara justificar la presencia de una cantidad de pentobarbital que no figuraba en ninguna parte. El Dr. Engelberg prescribió al menos diez fármacos psicoactivos en los dos últimos meses de vida de MM, aunque después lo negaría. Las conclusiones de la investigación forense parecen contaminadas por un problema de corporativismo médico. El tratamiento prescrito para el insomnio fue inadecuado, incluso para los estándares de la época.

Palabras clave: Autopsia, Barbitúricos, Forense, Hidrato de cloral, Insomnio, Marilyn Monroe, Muerte, Pentobarbital, Sobredosis, Suicidio.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the circumstances of Marilyn Monroe's death from a medical perspective, and to try to reconstruct the treatment prescribed to her for chronic insomnia.

Material and methods. Original documents from the police and forensic investigations on her death, drug prescriptions and other valuable documents, direct accounts from the main witnesses and assessment of conflicts of interest.

Results. MM died on the night of August 4, 1962 from an overdose of hypnotic drugs. There was a divergence between the police investigation, which labelled the death as accidental, and the forensic one, which prevailed and described it as a 'probable suicide'. This opinion relied on a 'psychological autopsy,' external to the official investigation, carried out by mental health specialists professionally related to Dr. Greenson, MM's psychiatrist and the major source for this investigation, which ignored police findings. It seems likely that her doctors lied about the hour and circumstances of her death, and delayed the call to the police, that the position of the body was changed during this time, and that they tried to justify the presence of an unaccounted for quantity of pentobarbital. Dr. Engelberg prescribed al least ten different psychoactive drugs during the last two months of MM's life, although he would later deny it. The conclusions of the forensic investigation seem contaminated by a problem of medical corporatism. The treatment prescribed for insomnia was inadequate, even for the period standards.

Key words:

Autopsy, Barbiturates, Chloral hydrate, Death, Forensic, Insomnia, Marilyn Monroe, Overdose, Pentobarbital, Suicide.

INTRODUCCIÓN

Marilyn Monroe (MM) fue una actriz norteamericana. A lo largo de la década transcurrida entre su fulgurante ascenso a la fama y su fallecimiento, desarrolló un insomnio crónico que fue tratado con fármacos hipnóticos, sobre todo barbitúricos. Sus últimos médicos fueron el Dr. Ralph Greenson, psiquiatra con formación en psicoanálisis freudiano, y por recomendación de éste, su amigo el Dr. Hyman Engelberg, especialista en "medicina interna / cardiología" según su recetario [1]. El Dr. Greenson se ocupó de la parte psicoanalítica del tratamiento, mientras que la parte farmacológica quedó sobre todo en manos del Dr. Engelberg. La cuidadora de MM fue Eunice Murray, recomendada por el Dr. Greenson. La casa del psiquiatra había sido antes de la Sra. Murray y su marido, que se la vendieron poco antes de divorciarse y quedar ella en situación de desamparo. Pese a no contar con formación sanitaria, el Dr. Greenson le ofreció trabajo como acompañante de sus pacientes para que los vigilara y le informara de sus actividades. El abogado de MM era Milton Rudin, casado con la hermana del Dr. Greenson. Todas estas personas entraron en la vida de la actriz hacia 1961 [2]. MM falleció durante la noche del sábado 4 de agosto de 1962 por una sobredosis de los fármacos que debían ayudarla a combatir el insomnio. Las circunstancias de su muerte han sido objeto de controversia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El intento de reconstruir el fallecimiento de MM en base a las declaraciones de las personas que tuvieron, o manifestaron tener, alguna relación con ella, conduce a un relato plagado de contradicciones y situaciones inverosímiles en el que abundan los intereses espurios. Al igual que en la primera parte de esta revisión, las fuentes empleadas han sido los documentos de las investigaciones policial y forense y las declaraciones directas de los testigos principales. En muchos de ellos se dio un conflicto de intereses relativo a su reputación personal o profesional. Dado que esta revisión aborda el caso desde la perspectiva de la medicina del sueño, se ha buscado reconstruir el tratamiento para el insomnio prescrito a MM en sus últimos meses de vida. Este se ha basado en los informes de la policía y de toxicología, recetas originales ofrecidas en subasta y una reclamación por impago, tras el fallecimiento, de la farmacia donde MM compraba habitualmente sus medicinas. Todo el material citado en esta revisión es público, y accesible en su mayor parte a través de Internet.

RESULTADOS

La investigación policial

A las 4.25 a.m. del domingo 5 de agosto de 1962, la comisaría de policía de Los Ángeles Oeste recibió la llamada telefónica de un médico que informaba del fallecimiento de MM por una sobredosis de pastillas para dormir [3]. Parece ser que esta llamada la efectuó el Dr. Engelberg, y quizás en ella anunció que la actriz se había suicidado [4,5]. La llamada se efectuaba desde el propio domicilio de la actriz, donde se encontraban tres personas: la Sra. Eunice Murray, el Dr. Ralph Greenson y el Dr. Hyman Engelberg. El sargento Jack Clemmons, que atendió la llamada, abandonó su puesto y se presentó en la casa [6,7]. Media hora después, a las 5.45 a.m., fue relevado por el sargento detective Robert Byron, quien se hizo cargo de la investigación. Cuando llegó, el Dr. Greenson se había marchado y en su lugar estaba Milton Rudin, abogado de la actriz y cuñado del psiquiatra [8]. Existen tres informes sobre la investigación realizados por el detective Byron, con fecha 5, 6 y 10 de agosto. En el primer informe [9], la causa de la muerte se describe como posible accidental. En el segundo [3], se entrevistó a los dos médicos para aclarar la línea temporal de sus acciones. Establecieron las 3.30 a.m. como la hora en que la Sra. Murray, que se había quedado a dormir esa noche en la casa, telefoneó al psiquiatra. Le dijo que las luces del dormitorio estaban encendidas a esa hora, la puerta cerrada, y que por la ventana vio a MM en la cama, boca abajo, en una posición extraña y con el teléfono en la mano. El Dr. Greenson, que vivía muy cerca, dijo llegar a las 3.40 a.m. Según él, rompió el cristal de una ventana del dormitorio con un atizador, se coló por ella y encontró que la actriz estaba muerta. El Dr. Engelberg dijo llegar a las 3.50 a.m. y solo pudo confirmar el fallecimiento. El tercer informe [10] recoge entrevistas a otros testigos. Sobre la Sra. Murray, la policía escribió: "los agentes de policía opinan que la Sra. Murray estuvo vaga y posiblemente evasiva al responder las preguntas acerca de las actividades de la señorita Monroe durante este periodo de tiempo. No se sabe si esto es intencional o no". En ese informe se establece que el sábado 4 de agosto, hacia las 7 p.m., Joe DiMaggio Jr., hijo del exmarido de la actriz, conversó con ella por teléfono y le comunicó la ruptura de su compromiso matrimonial. A continuación, MM llamó al Dr. Greenson para referirle esta llamada, y la Sra. Murray, que la escuchó, afirmó que la actriz estaba de muy buen humor. MM se retiró poco después. A las 8.30 p.m., el abogado de la actriz, Milton Rudin, recibió una llamada del servicio contestador para que se pusiera en contacto con el representante del actor Peter Lawford, amigo de la estrella. Este le dijo que

Lawford había llamado a MM a su teléfono particular poco antes, y que su voz se había ido apagando mientras hablaban. Colgó y la telefoneó de nuevo, pero la línea daba tono de ocupado. Preocupado, Peter Lawford había llamado a continuación a su representante para que se pusiera en contacto con el abogado de la actriz y que este llamara al otro teléfono de la casa, de uso general, para preguntar por el estado de MM. Según el abogado Milton Rudin, la Sra. Murray le dijo que todo iba bien. La policía intentó ponerse en contacto con Peter Lawford, dado que parecía ser la última persona que había hablado con la actriz, pero el actor había salido de Los Ángeles en avión, sin informar sobre su destino. Se requirió a su secretaria que se pusiera en contacto con la policía en cuanto le fuera posible, pero él nunca lo hizo. Lawford tan solo declaró a la prensa de entonces que MM parecía somnolienta cuando habló con ella [11]. El jefe de detectives, Thad Brown, quien años después fotocopiaría estos informes antes de su destrucción tras la custodia obligatoria de diez años, manifestó a la prensa que por parte del departamento el caso quedaba cerrado como posible muerte accidental, y señaló la ausencia de datos que sugirieran un crimen [12]. Por su parte, el detective Byron manifestó a la prensa que "no hay nada que indique que la muerte de la señorita Monroe se debiera a un suicidio. No había notas" [13]. El detective Byron, desde ese momento, se mantuvo fuera del foco de la atención pública. El investigador Anthony Summers refirió que pudo entrevistarle de forma excepcional en 1986. Según él, el detective le dijo que cuando llegó a casa de MM, el abogado Milton Rudin parecía encontrarse al cargo, y pensó que este le había dicho a la Sra. Murray que no contara nada. La sensación del policía fue que todo había sido ensayado. Afirmó que había mucho más que tanto Rudin como el Dr. Engelberg les podrían haber contado, y no sintió que estuvieran diciendo la hora correcta o situación en que ocurrieron los hechos [8].

La investigación médico-forense

De forma paralela y simultánea a la investigación policial, hubo una investigación médico-forense.

La autopsia

El forense jefe del condado de Los Ángeles, el Dr. Theodore J. Curphey, ordenó que la autopsia la realizara el Dr. Thomas Noguchi, quien había emigrado a California diez años antes desde su Japón natal, donde estudió Medicina. Solo llevaba un año como forense adjunto. La autopsia comenzó el

domingo 5 de agosto a las 10.30 a.m. [14]. El informe definitivo fue firmado por el Dr. Noguchi el 13 de agosto, e iba acompañado de un diagrama corporal de frente (Imagen 1) y espaldas (Imagen 2), sobre el que marcó algunas señales y anotaciones [15]. Se conservan tres fotos del rostro de MM de ese examen. Los hallazgos más relevantes de la autopsia fueron: (1) ausencia de marcas recientes de pinchazos en el examen externo del cuerpo con lupa; (2) presencia de una lividez fija en el rostro, cuello, pecho, porción superior de los brazos y abdomen derecho, y lividez tenue, que desaparecía a la presión, en la espalda y parte posterior de brazos y piernas; (3) un área ligeramente equimótica en la cadera izquierda y lado izquierdo de la zona baja de la espalda; (4) el estómago mostraba una marcada congestión, una hemorragia petequial submucosa difusa, y estaba casi completamente vacío, conteniendo un fluido mucoso de no más de 20 cc (o ml, equivalente a unas cuatro cucharaditas), sin encontrarse residuos de pastillas; (5) ausencia de cristales refráctiles en el estudio a microscopio polarizado de un frotis del contenido de estómago y duodeno; (6) intestino delgado normal; (7) marcada congestión del colon con un descoloramiento purpúreo, presencia de una hez formada y mucosa sin descoloramiento; (8) temperatura del hígado a las 10.30 a.m. = 89 ºF (31.6 ºC); (9) se tomaron muestras de sangre para determinación de alcohol y barbitúricos, muestras de hígado, riñón, estómago y su contenido, orina e intestino para posteriores análisis toxicológicos, y se hizo un frotis vaginal.

Imagen 1

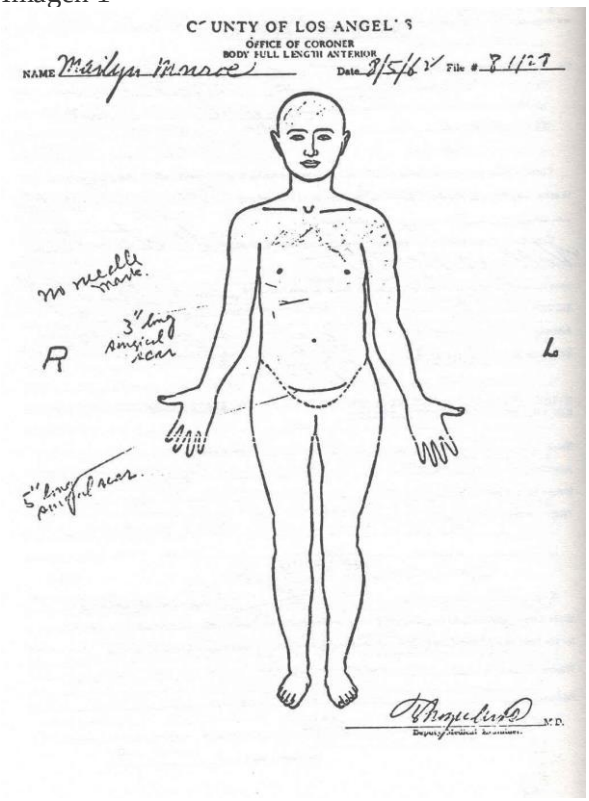
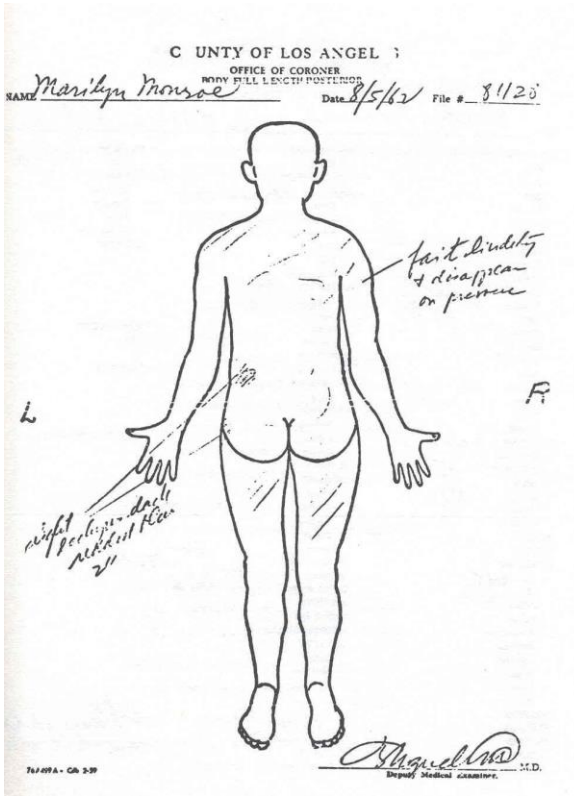


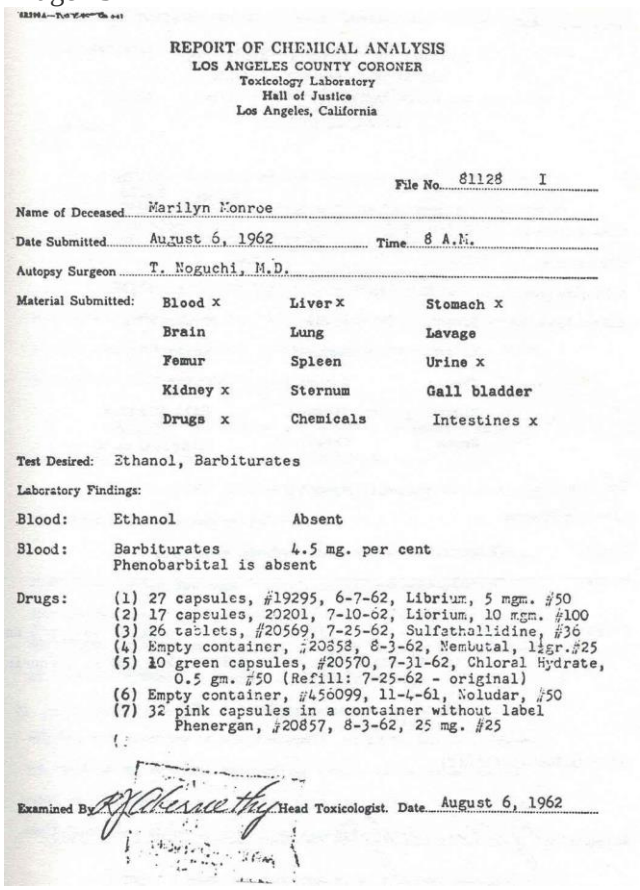
Imagen 2



Análisis toxicológico

El informe del análisis toxicológico se publicó el lunes 6 de agosto y se completó con un informe suplementario el 13 de agosto [15]. El informe (Imagen 3) incluía un listado de fármacos, envases y cápsulas o pastillas encontrados por la policía en casa de MM. El primer informe revelaba una ausencia de etanol y fenobarbital en sangre, y daba una concentración de barbitúricos en sangre de 4.5 mg por cien (ml de sangre). El informe suplementario (Imagen 4) corregía un ítem del listado de fármacos y añadía otro. Especificaba que las pruebas solicitadas eran para hidrato de cloral, que estaba presente en la muestra de sangre en una concentración de 8 mg por cien (ml), y pentobarbital, presente en hígado con una concentración de 13.0 mg por cien. Pese a la solicitud del Dr. Noguchi, no se analizó la muestra de estómago ni su contenido, ni las de riñón, orina e intestino. Cuando unos días después le preguntó al jefe de toxicología si aún conservaba las muestras de los otros tejidos para realizar los análisis que había pedido, este le respondió que el caso estaba cerrado y que por tanto las muestras se habían destruido [14].

Imagen 3



REPORT OF CHEMICAL ANALYSIS
LOS ANGELES COUNTY CORONER
Toxicology Laboratory
Hall of Justice
Los Angeles, California

File No. 81128 I

Name of Deceased: Marilyn Monroe

Date Submitted: August 6, 1962 Time: 8 A.M.

Autopsy Surgeon: T. Noguchi, M.D.

Material Submitted:			
	Blood x	Liver x	Stomach x
	Brain	Lung	Lavage
	Femur	Spleen	Urine x
	Kidney x	Sternum	Gall bladder
	Drugs x	Chemicals	Intestines x

Test Desired: Ethanol, Barbiturates

Laboratory Findings:

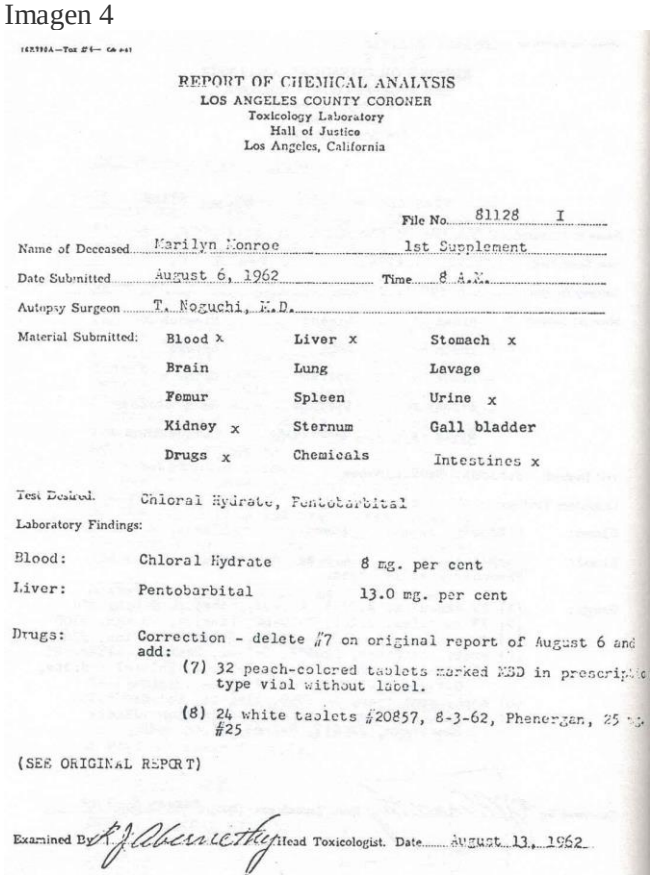
Blood: Ethanol Absent

Blood: Barbiturates 4.5 mg. per cent
Phenobarbital is absent

Drugs:
(1) 27 capsules, #19295, 6-7-62, Librium, 5 mgm. #50
(2) 17 capsules, 20201, 7-10-62, Librium, 10 mgm. #100
(3) 26 tablets, #20569, 7-25-62, Sulfathallidine, #36
(4) Empty container, #20858, 8-3-62, Nembutal, 1½gr.#25
(5) 10 green capsules, #20570, 7-31-62, Chloral Hydrate, 0.5 gm. #50 (Refill: 7-25-62 - original)
(6) Empty container, #456099, 11-4-61, Noludar, #50
(7) 32 pink capsules in a container without label Phenergan, #20857, 8-3-62, 25 mg. #25

Examined By: R.J. Abernethy Head Toxicologist. Date: August 6, 1962

Imagen 4



REPORT OF CHEMICAL ANALYSIS
LOS ANGELES COUNTY CORONER
Toxicology Laboratory
Hall of Justice
Los Angeles, California

File No. 81128 I

Name of Deceased: Marilyn Monroe 1st Supplement

Date Submitted: August 6, 1962 Time: 8 A.M.

Autopsy Surgeon: T. Noguchi, M.D.

Material Submitted:			
	Blood x	Liver x	Stomach x
	Brain	Lung	Lavage
	Femur	Spleen	Urine x
	Kidney x	Sternum	Gall bladder
	Drugs x	Chemicals	Intestines x

Test Desired: Chloral Hydrate, Pentobarbital

Laboratory Findings:

Blood: Chloral Hydrate 8 mg. per cent

Liver: Pentobarbital 13.0 mg. per cent

Drugs: Correction - delete #7 on original report of August 6 and add:
(7) 32 peach-colored tablets marked MSD in prescription type vial without label.
(8) 24 white tablets #20857, 8-3-62, Phenergan, 25 mg. #25

(SEE ORIGINAL REPORT)

Examined By: R.J. Abernethy Head Toxicologist. Date: August 13, 1962

El Equipo de Prevención del Suicidio

Tras ordenar que la autopsia la realizara su subordinado, el Dr. Curphey solicitó la realización de una "autopsia psicológica" para "determinar si la estrella estaba en un estado mental como para suicidarse", a través del "interrogatorio de todas las personas con las que Marilyn hubiera tenido alguna relación reciente" [16]. Esta valoración la hizo el *Equipo de Prevención del Suicidio*, dirigido por el Dr. Robert Litman, psiquiatra y psicoanalista freudiano, jefe y cofundador en 1958 de *Los Angeles Suicide Prevention Center* en el hospital del condado de Los Ángeles, donde era jefe de psiquiatría. El Dr. Norman Farberow, psicólogo, y el Dr. Norman Tabachnick, psiquiatra y psicoanalista, ambos cofundadores del centro, eran los otros miembros del equipo consultado [17], el cual colaboraba con el forense jefe desde 1960. El 17 de agosto, el Dr. Curphey dio una rueda de prensa acompañado por el Dr. Farberow y el Dr. Litman [18] en la que leyó una declaración con las conclusiones de la investigación forense, la cual incluía un resumen del informe de este equipo [19]. Este incluía la frase: "El estudio del laboratorio de toxicología indica que la muerte se debió a una sobredosis auto-administrada de fármacos sedantes". En cuanto al tratamiento farmacológico del insomnio, afirmaba: "Entre los síntomas de desorganización, el trastorno del sueño era prominente, para el cual había estado tomando fármacos sedantes durante muchos años. Por tanto, estaba familiarizada y tenía experiencia en el uso de los fármacos sedantes y conocía sus peligros. Recientemente, uno de los principales objetivos de su tratamiento psiquiátrico había sido la reducción de su toma de fármacos. Se había conseguido con un éxito parcial los últimos dos meses. Ella estaba siguiendo las instrucciones de su médico en el uso de fármacos, y la cantidad de fármacos encontrada en su casa en el momento de su muerte no era inusual". La conclusión de este equipo, a través de afirmaciones sin citar fuentes ni fechas concretas sobre los antecedentes de la actriz, fue que se trató de un probable suicidio, para el que no llegó un rescate a tiempo. El forense jefe, apoyándose en este resumen, en los altos niveles de barbitúricos e hidrato de cloral en sangre, en el hallazgo de un frasco de Nembutal® completamente vacío cuya prescripción se había hecho la víspera y en que la puerta del dormitorio estaba cerrada por dentro (según los testigos), concluyó que "es nuestra opinión que el caso es un probable suicidio" [19].

Nuevas investigaciones

En 1975 una revista para adultos publicó un artículo que atribuía la muerte de MM a un asesinato, el cual habría sido encubierto por la policía y la oficina del forense [20]. Esta publicación motivó una ampliación de la investigación original de 1962 dentro del departamento de policía de Los Ángeles [21]. En 1982, el caso fue reabierto por el fiscal del distrito de Los Ángeles. Concluyó que no había datos que apoyaran la hipótesis del asesinato, por lo que la muerte pudo ser debida a suicidio o sobredosis accidental [22]. En 1985, el departamento de policía de Los Ángeles hizo pública toda la información que poseía sobre la investigación del caso [23].

Reconstrucción del tratamiento farmacológico

La tabla I recoge una reconstrucción del tratamiento prescrito a MM durante sus dos últimos meses de vida según las fuentes citadas en la metodología, por lo que no puede ser exhaustivo. Todos los medicamentos listados fueron recetados por el Dr. Engelberg, excepto el Noludar®, que se incluye por aparecer en el informe de toxicología, aunque era una prescripción de ocho meses atrás y el frasco estaba vacío. En su mayoría fueron comprados en Vicente Pharmacy, en el número 12015 de San Vicente Boulevard, a tres minutos en coche de la casa de MM en el 12305 de 5th Helena Drive, donde se había mudado cinco meses antes de su muerte. Los comprimidos "MSD", presumiblemente de la farmacéutica Merck Sharp & Dome no aparecen identificados. En la reclamación interpuesta a la testamentaría de MM por parte de Vicente Pharmacy por cobros pendientes desde el 1 de julio de 1962 [24], aparecen dos entradas que corresponden a compras que no se han podido identificar, y en cambio, la cantidad que correspondería al precio del Lomotil® no se reclama, por lo que o se pagó al contado o se compró en otro lugar. Este listado también informa sobre los problemas de salud de MM en sus dos últimos meses de vida. De los dieciséis fármacos prescritos en ese período, diez eran psicoactivos (hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos o psicoestimulantes). Se describen en la tabla II. Los otros fármacos se discutieron en la primera parte [2]. Recibió analgésicos opioides (Percodan® y Darvon®), probablemente por una endometriosis crónica de la que fue intervenida el 20 de julio. Las demás recetas son para pastillas de acción local para el dolor de garganta (Hydrozets® y Sulfa gum®) y antidiarréicos (Sulfatalidina® y Lomotil®), lo que sugiere que padeció faringitis y un proceso diarreico en las dos últimas semanas de su vida.

Tabla 1. Tratamiento prescrito a MM en sus dos últimos meses de vida a partir de las fuentes disponibles.

Fecha	Nº Receta	Dr.	Fármaco ®	Nº comp.	$	Fuente	Mesilla noche
4 noviembre 1961	456099		Noludar	50		T	0 / 50
7 junio 1962	19293	E	Hidrato de cloral 500 mg	100	6.45	R	
7 junio	19294	E	Valmid	50	3.85	R	
7 junio	19295	E	Librium 5 mg	50	5.25	T, R	27 / 50
8 junio	19309	E	Librium 10 mg	50	6.50	R	
-	19329	E	Sombulex	100	7.75	R	
15 junio	19537	E	Parnate 10 mg	100	11.65	R	
18 junio	19603	E	Percodan	24	2.95	R	
1 julio	19974	E	Dexedrina 5 mg	12	1.50	R, F	
5 julio	-	-	-	-	3.70	F	
10 julio	20198	E	Valmid	50	3.85	R, F	
10 julio	20199	E	Seconal 100 mg	25	2.35	R, F	
10 julio	20200	E	Tuinal	25	2.45	R, F	
10 julio	20201	E	Librium 10 mg	100	12.50	T, R, F	17 / 100
17 julio	20361	E	Hydrozets	24	4.95	R, F	
17 julio	20362	E	Darvon 3 mg	24	3.45	R, F	
17 julio	20363	E	Sulfa Gum	-	2.25	R, F	
25 julio	20569	E)	Sulfatalidina	36		T, F*	26 / 36
25 julio	20570	E)	Hidrato de cloral 500 mg	50		T, X	
25 julio	-	-	-	-	1.02 11.00	F	
27 julio	20571	E	Lomotil 2.5 mg	24	3.45	R	
31 julio	Relleno de 20570	E	Hidrato de cloral 500 mg		3.75?	T	10 / 50
3 agosto	20857	E	Phenergan 25 mg	25	3.90	T, R, F*	24 / 25
3 agosto	20858	E	Nembutal 100 mg	25	2.15?	T, P, F*	0 / 25
-	-		'MSD' color melocotón	-	-	T	32

Fuente: **T**: informe del laboratorio de toxicología forense. **R**: receta subastada por Julien's Auctions. **F**: reclamación de deuda de la farmacia Vicente Pharmacy, la cual especifica cantidades pero no qué se compró. Para el 10 y 17 de julio, la suma del precio que figura en las recetas expedidas ese día (R) se ajusta al total del precio reclamado por la farmacia (F) también para ese mismo día. **F***: el 25 de julio se reclaman dos cantidades; los 11 $ pueden incluir 6.45 $ de hidrato de cloral recetado ese día. Se desconoce el precio de la sulfatalidina o si pudo comprarse algo más. 31 de julio (?): ese día se rellenó una receta previa de hidrato de cloral (T), pero la cantidad reclamada es menor que el precio de 50 pastillas. 3 de agosto (?): el total reclamado para ese día es de 6.05 $. Se ha restado 3.90 $ de Phenergan, suponiendo que se pudo adquirir en esta farmacia. Se desconoce el precio de 25 pastillas de Nembutal, ya que no ha aparecido ninguna receta del mismo. **X**: fotografía de este frasco en la mesa del salón de la casa de MM. **P:** primer informe de la policía.

Tabla 2. Fármacos psicoactivos recetados a Marilyn Monroe en sus últimos meses de vida.

Principio activo Año de introducción	Nombre comercial ® Laboratorio	Grupo terapéutico	Indicación	Situación actual
Metiprilona 1954	Noludar Roche	Derivado barbitúrico	Hipnótico	Retirado
Hidrato de cloral 1869	Sin aprobar por FDA ni EMA para ninguna indicación médica	Ninguno	Hipnótico	En uso
Etinamato 1957	Valmid Lilly	Derivado de carbamato	Hipnótico	Retirado
Clordiazepóxido 1957	Librium Roche	Benzodiacepina Vida media Intermedia-muy larga	Hipnótico Ansiolítico	En uso
Hexobarbital c. 1940	Sombulex BCM	Barbitúrico Vida media corta	Hipnótico	En desuso
Tranilcipromina 1961	Parnate Smith Kline & French	Fenetilamina y anfetamina sustituida Acción IMAO	Ansiolítico Antidepresivo	En uso

Dextroanfetamina 1937	Dexedrina Smith Kline & French	Anfetamina	Psicoestimulante	En uso
Secobarbital 1929	Seconal Lilly	Barbitúrico Vida media corta	Hipnótico	En uso
Secobarbital Amobarbital	Tuinal Lilly	Barbitúricos en combinación al 50%	Hipnótico	En desuso
Prometacina 1951	Phenergan Wyeth	Derivado fenotiazina	Hipnótico	En uso
Pentobarbital 1930	Nembutal Abott	Barbitúrico Vida media corta	Hipnótico	En uso
Dextroanfetamina Amobarbital 1950 G?	Dexamyl Smith Kline & French	Anfetamina Barbitúrico	Hipnótico Psicoestimulante	Retirado

Fuentes: fda.gov, medishare.com, trademarkia.com. Ninguno de estos fármacos se usa para tratar el insomnio en la actualidad, pero pueden tener otros usos.
G?: Posible prescripción del Dr. Greenson en mayo de1962. Referencias en la primera parte de esta revisión.

DISCUSIÓN

Dos investigaciones: policial y médico-forense

La prensa contemporánea, ya desde la edición de la mañana del lunes 6 de agosto, mostró la divergencia existente entre estas dos investigaciones: "La oficina del forense anotó la causa de la muerte en sus registros como posible suicidio, mientras que el informe policial dijo que la muerte fue posible accidental" [25]. En vez de complementarse, la investigación forense prevaleció, hizo que la vía policial se detuviera, y fue la causa de que en el certificado de defunción figurara como causa de la muerte "envenenamiento agudo por barbitúricos, ingesta de sobredosis" debida a un "probable suicidio" [26].

La investigación policial

MM estaba alerta y de buen humor hacia las 7.30 p.m., y menos de una hora después estaba aletargada y su voz se apagó mientras hablaba por su teléfono privado con el actor Peter Lawford, quedando el teléfono descolgado. Dado que MM se retiró a dormir entre ambas llamadas, y tomaba hipnóticos de forma rutinaria al acostarse, parece razonable pensar que sufrió la sobredosis antes de las 8.30 p.m. El Dr. Greenson y la Sra. Murray manifestaron que la encontraron con el teléfono agarrado de la mano, y la investigación policial (segundo informe) estableció que no se realizó ninguna llamada desde ese número en toda la noche. Peter Lawford se preocupó lo suficiente como para llamar a su representante

para que este llamara al abogado de MM y que este llamara a su vez al teléfono general de la casa. Parece ser que el actor no tenía ese otro número. Aquí aparece el primer problema. Según su declaración, cuando el abogado Milton Rudin llamó hacia las 9.00 p.m. habló con la Sra. Murray, pero no con MM (tercer informe). El ama de llaves le dijo que Marilyn estaba bien. Pero no especifica si fue a comprobarlo. En una entrevista publicada en 1973, la Sra. Murray relata su conversación con el abogado: "La llamada es de Mickey Rudin, que es el cuñado del Dr. Greenson. Preguntó: '¿Está Marilyn?'. Yo dije: 'Sí, ¿quiere que la llame?'. Y él dijo: 'Oh no, no se moleste'. Así que no había ningún indicio por el cual sentirse alarmado. Creo que él también dijo: '¿Ella está bien?'. Y yo dije: 'Por lo que sé, lo está. ¿Debería llamarla?'. Y él dijo entonces que no me molestara y colgó" [27]. El siguiente dato objetivo es que la policía recibió la llamada anunciando la muerte de MM a las 4.25 a.m., muchas horas después de la alarma de Peter Lawford que culmina con la llamada del abogado y cuñado Milton (Mickey) Rudin hacia las 9.00 p.m. En el segundo informe policial, los médicos establecen las 3.30 a.m. como la hora en que la Sra. Murray llamó al Dr. Greenson. Según ellos, el signo de alarma fue que el ama de llaves había visto luz bajo la puerta de la actriz, aunque no se explica por qué razón la vio o qué hacía levantada a esas horas. Con el tiempo, la Sra. Murray irá adelantando la hora y cambiando las circunstancias del hallazgo. En 1966 afirmó: 'Hacia las 2 de la madrugada, cuando vi que la luz todavía estaba encendida en su habitación… Entonces, esta fue mi primera preocupación de que algo podía andar mal' [28]. En 1973 dijo que se despertó cerca de la medianoche: "No sé por qué. Sentí que quería levantarme y dar un paseo. Así que salí al pasillo y vi que el cable del teléfono seguía bajo la puerta de Marilyn. Supe enseguida que algo iba terriblemente mal" [27]. Por fin, en 1985, cuando el Dr. Greenson ya había fallecido, afirmó: "Cuando él (el doctor) llegó, ella no estaba muerta. Porque yo estaba ahí, en la sala" [29]. Parece razonable pensar que en algún momento tras la llamada del abogado, la Sra. Murray se acercó al dormitorio de la actriz para comprobar cómo estaba. Atenderla era su trabajo, estaba advertida del peligro de sobredosis accidentales [30], y esa noche en particular se había quedado a dormir en casa de MM por indicación precisa del Dr. Greenson [21]. El primer policía en presentarse en la casa, Jack Clemmons, afirmó que la Sra. Murray le dijo que encontró el cuerpo a medianoche, y que cuando le preguntó al Dr. Greenson por qué habían tardado tanto en llamar a la policía, el psiquiatra repuso que primero necesitaban obtener el permiso del departamento de publicidad del estudio [6,7]. Una excusa un tanto peregrina, pero que puede contener una parte de verdad. El agente

de publicidad de MM era Arthur Jacobs, aunque trabajaba para ella, no para la Fox. La noche el sábado 4 de agosto de 1962, hacia las 10.30 p.m., Arthur Jacobs y su futura mujer, la actriz Natalie Trundy, asistían a un concierto. A esa hora, un empleado del local le informó que tenía una llamada de teléfono urgente: "Unos tres cuartos de hora después de comenzado el concierto, alguien le llamó y le dijo: 'Ven rápido, Marilyn ha muerto o está a punto de fallecer'" [29]. La pareja abandonó el concierto inmediatamente. Arthur Jacobs dejó a su novia en casa y continuó con su automóvil hasta el domicilio de MM. En suma, cabe sospechar que la Sra. Murray encontró a MM comatosa o agonizando a una hora mucho más temprana que la manifestada por los médicos, y que éstos retrasaron el aviso a la policía al menos cinco o seis horas.

La investigación forense

La autopsia, realizada por el joven Dr. Noguchi por orden de su jefe, describe una serie de hallazgos, pero no los interpreta. De una autopsia forense cabe esperar, al menos, una estimación sobre la hora de la muerte, la posición del cuerpo al ocurrir el fallecimiento y si se movió el cuerpo postmortem. Las livideces, el rigor mortis y la temperatura central, tomada del hígado, no se usaron para estimar la hora de la muerte. Las livideces se producen por la concentración de la sangre en las zonas declives del cuerpo por efecto de la gravedad, excepto cuando el cuerpo está en contacto con una superficie dura, ya que entonces los capilares se colapsan y no dejan entrar la sangre. Cuando la muerte sobreviene lentamente por colapso circulatorio, las livideces pueden ser pronunciadas muy poco tiempo tras la muerte [31]. La presencia de livideces fijas en la parte superior del tronco, brazos (el diagrama sombrea más el izquierdo) y cara sugiere que MM falleció boca abajo, quizás con esa parte del cuerpo en un plano algo inferior al resto, por ejemplo, algo asomada fuera de la cama, lo que concuerda con la descripción de encontrarla boca abajo con una "apariencia no natural" [9] o "extraña" [10] y el teléfono en la mano, seguramente la izquierda, ya que la puerta estaba a ese lado. Estos signos además sugieren que la Sra. Murray no comprobó cómo se encontraba MM inmediatamente después de la llamada del abogado, y que la sangre de la actriz comenzó a depositarse en las partes declives de su cuerpo mientras agonizaba. La presencia de livideces tenues en toda la parte posterior del cuerpo, descritas y dibujadas en el informe de la autopsia, sugiere que MM fue colocada boca arriba después de su fallecimiento y que después fue puesta de nuevo boca abajo. Estas livideces pueden verse en la zona escapular y la parte

descubierta de la espalda en una fotografía tomada por la policía en el dormitorio. Por tanto, no pueden explicarse solo por el cambio de la posición del cuerpo a decúbito supino en el traslado a la funeraria, antes de descansar sobre una dura superficie metálica en el depósito forense.

El examen externo del cuerpo no encontró marcas de pinchazos ni signos de violencia, excepto la equimosis de la cadera izquierda. Entre junio y julio, cuatro o cinco semanas antes de su muerte, MM posó con un bikini naranja en la playa. En esas imágenes se aprecia una equimosis alargada justo en esa localización, y otra más pequeña, redondeada, en el muslo izquierdo [32]. Sugieren que MM se golpeó contra algún objeto días antes del posado, y que más tarde volvió a golpearse en la misma zona. Por la altura, quizás se tratara de la cómoda de madera maciza de su dormitorio, y puede especularse que el motivo de darse esos golpes repetidos fuera una alteración de su equilibrio o coordinación por encontrarse bajo el efecto de medicamentos sedantes. El 7 de junio había recibido un golpe en la cara que le ocasionó una mínima fisura nasal. El Dr. Greenson, que la acompañó al cirujano plástico, dijo que la caída se había producido por un resbalón en la ducha a las 2-3 a.m. El médico que la atendió manifestó que MM parecía drogada y que su psicoanalista era quien respondía las preguntas dirigidas a ella [33,34]. En todo caso, en la autopsia no se encontraron indicios de violencia, ni signos que sugirieran un intento de reanimación.

Dos áreas del tubo digestivo mostraron una marcada congestión: el estómago, que además presentaba una hemorragia petequial, y el colon, que también tenía un descoloramiento purpúreo. John Miner, presente en la autopsia en calidad de jefe de la sección médico-legal de la oficina del fiscal del distrito de Los Ángeles, especificó que se trataba del colon sigmoideo, la porción final del descendente [35]. La ausencia de cristales refráctiles en estómago y duodeno indica que no se detectó, a través del microscopio, ningún resto de fármacos ingeridos. El jefe de toxicología decidió no realizar los demás análisis solicitados, que podrían haber aclarado las dudas generadas por este hallazgo, dada la presunción de una ingesta oral masiva de fármacos, y destruyó las muestras enviadas. El joven Dr. Noguchi no se atrevió a contradecir a sus jefes y lo dejó correr [14]. La investigación toxicológica se apoyó en un listado de fármacos encontrados en la vivienda de MM. Los cinco únicos datos de este informe son la ausencia de etanol y fenobarbital en sangre, y las cifras dadas de barbitúricos e hidrato de cloral en sangre y de pentobarbital en hígado. No hay información sobre qué se determinó exactamente y por qué método (quizás se usó cromatografía en papel) [36], sensibilidad y especificidad, o valores de

referencia. Con todo, interesaría conocer la relación de estas cifras con las dosis potencialmente letales de pentobarbital e hidrato de cloral, y si, a través de ellas, es posible conocer qué dosis de estos medicamentos entró en el sistema de MM. Cabe asumir que los barbitúricos encontrados en sangre fueran solo pentobarbital, ya que se descartó fenobarbital, pero las tablas I y II muestran que MM consumió hexobarbital, amobarbital y secobarbital los dos meses anteriores a su muerte, los cuales no se investigaron. Casi todo el pentobarbital administrado por vía oral o rectal se absorbe, no es irritante para las mucosas, su acción se manifiesta a los 15-60 minutos, y alcanza concentraciones pico en plasma en 30-60 minutos. Las concentraciones más altas ocurren en hígado y cerebro. Las dosis por encima de 30 μg/ml son potencialmente letales, y la dosis tóxica aguda es la misma para pacientes con dependencia de barbitúricos que para aquellos que no la tienen [37]. MM tenía un nivel de barbitúricos en sangre de 45 μg/ml, es decir, 1.5 veces por encima de la dosis potencialmente letal. Además tenía una concentración de 130 μg/ml de pentobarbital en hígado, casi el triple que en sangre. Como el análisis no especifica otra cosa, cabe suponer que se trata del principio activo y no de un metabolito, es decir, se trataría de pentobarbital que ha pasado a hígado para ser metabolizado, pero aún no lo ha hecho. Hay muchos factores que pueden influir en estas cifras, aparte de la idiosincrasia de cada paciente. El nivel en sangre depende del consumo reciente previo, es decir, si ya existían niveles plasmáticos medibles de pentobarbital cuando ocurrió la sobredosis. Otro factor es la semivida de eliminación, es decir, el tiempo que el fármaco permanece en sangre antes de pasar al hígado (que es la vía metabólica principal del barbitúrico) y el tiempo de residencia en este, es decir, el tiempo necesario para transformar el principio activo en un metabolito. Además, hay que tener en cuenta la interacción con el hidrato de cloral, ya que el efecto de los barbitúricos puede sumarse o potenciar el de otros depresores del sistema nervioso central, por lo que es posible que se dé un retraso en la eliminación y un aumento en la acumulación. El hidrato de cloral se absorbe rápidamente por el tracto digestivo tras la administración oral o rectal. Es un irritante de las membranas mucosas en el tracto digestivo, y una sobredosis puede causar lesiones erosivas y hemorragia en la mucosa esofágica o gástrica. Su biotransformación a tricloroetanol, su principal metabolito activo, es rápida. Los síntomas y signos de una sobredosis grave son similares a la producida por barbitúricos, con depresión respiratoria e inestabilidad cardiovascular que incluye la aparición de arritmias. Los síntomas comienzan con ataxia y letargia, y progresan a coma profundo 1-2 horas tras la ingestión. La dosis letal potencial no está bien establecida, pero se sugiere una ingesta de 3-

10 gr, aunque hay adultos que han sobrevivido tras ingerir 35 gr. En un estudio, una dosis única de 15 mg/kg (dosis hipnótica) dio lugar a una concentración pico de tricloroetanol en plasma de 7-10 μg/ml, que se alcanza en 20-60 minutos tras administración oral de solución acuosa. La vida media del hidrato de cloral es de 4-5 minutos, y la de su metabolito es de 6-7 horas [37]. Su volumen de distribución es de 0.6 L/kg [38]. En 1962, sin explicar cómo llegaron a esa cifra, los forenses estimaron que MM había ingerido 47 cápsulas de Nembutal® (4.7 gr de pentobarbital) y 17 cápsulas de hidrato de cloral (8.5 mg). Estas cifras pudieron basarse en la afirmación del Dr. Engelberg de que había unas 50 cápsulas de Nembutal® [9] y en el consumo previo de hidrato de cloral, dado el relleno (tabla I). En un documental de 2003, se propuso que el número de cápsulas de Nembutal® ingeridas habría sido de 25. Este cálculo se basó en la fórmula: P (kg) x Vd (L/kg) x C (μg/ml), donde P = peso corporal, Vd = volumen de distribución del fármaco y C = concentración plasmática. En el caso de MM y el pentobarbital, 53 x 1 x 45 = 2.385 mg, o 24 cápsulas de 100 mg [37]. Esta cifra, que se ajusta a la prescripción de 25 cápsulas del 3 de agosto, explicaría la concentración plasmática, pero no la del hígado, que era casi el triple de la presente en sangre. La mera presencia de pentobarbital en hígado no aclara si MM pudo haberlo consumido con anterioridad al momento de la sobredosis o qué parte del fármaco procedente de la misma pudo alcanzar dicho órgano antes de la parada cardiocirculatoria. Si todo provino de la sobredosis, tres cuartas partes alcanzaron el hígado y la otra cuarta parte permaneció en sangre. Para el hidrato de cloral (o su metabolito), con una concentración en sangre de 80 μg/ml, según la fórmula anterior, 53 x 0.6 x 80 = 2.544 mg, o 5 cápsulas de 500 mg. Las cifras propuestas de administración por vía digestiva deben tomarse con reparos por los problemas mencionados de variabilidad individual, farmacocinética y farmacodinámica, pero, en conjunto, emerge la impresión de que fue el pentobarbital lo que mató a MM y que el hidrato de cloral pudo tener un efecto potenciador. Sobre la vía de administración, se ha especulado que los hallazgos del colon sigmoideo en la autopsia podrían ser evidencia de la administración de un fármaco a través de enema. También podría argumentarse que fuera consecuencia del proceso diarreico que MM había padecido la semana previa, pero llama la atención que el forense lo resaltara en el resumen con las conclusiones de la autopsia si tan solo fuera un hallazgo trivial, y, al parecer, MM apenas comió nada ese día. Por otra parte, los cambios hemorrágicos en la mucosa gástrica podrían deberse al consumo de hidrato de cloral, aunque según el forense, sin citar fuentes, estos cambios eran frecuentes en los consumidores crónicos de barbitúricos [38], fármacos que

no son irritantes de las mucosas [37]. Parece ser que el Dr. Greenson introdujo el hidrato de cloral para intentar retirar el pentobarbital progresivamente [19]. Según los datos de la tabla I, MM consumió cerca de 100 + 50 + 40 cápsulas de 500 mg de hidrato de cloral los últimos dos meses (58 días) de su vida, lo que da una dosis de 1.637 mg/día (algo más de 3 cápsulas), o de 30,9 mg/kg y día para su peso, una dosis unitaria el doble de la hipnótica. Aunque el consumo de hidrato de cloral se realizara a lo largo del día, para sedarla, y en dosis mayores por la noche, parece razonable atribuir los cambios en la mucosa gástrica a este medicamento. En cambio, para la dosis masiva de pentobarbital, sumadas las cifras en sangre e hígado (si las de este eran del fármaco y no un metabolito) y dada la ausencia de cristales refráctiles en el escaso líquido gástrico presente, la explicación de una administración vía enema no parece descabellada, con independencia de que también pudiera haber consumido pentobarbital por vía oral. El uso de enemas por MM se discutió en la primera parte [2].

El tratamiento contra el insomnio

Vista la tabla I, llama la atención la enorme cantidad de fármacos prescritos para una persona de 36 años recién cumplidos sin graves enfermedades de base y, de paso, el elevado precio de los mismos en ausencia de una subvención pública. En sus dos últimos meses de vida, MM gastó en farmacia 106,67 $ como mínimo, que equivalen a 827 $ o unos 619 € de 2013. El primer informe de la policía estableció que había "15 envases de medicamentos en la mesilla de noche, algunos de los cuales eran prescripciones". Sin embargo, en el informe del laboratorio de toxicología forense solo aparecen siete, uno de ellos sin prescripción y dos vacíos. ¿Dónde fueron a parar los otros ocho frascos y qué contenían? La tabla I, con 16 fármacos diferentes, entre los cuales hay 10 psicoactivos, demuestra que MM estaba siendo tratada de su insomnio con más medicamentos de los que aparecen en el listado forense. Por este motivo, resulta ridícula la afirmación del *Equipo de Prevención del Suicidio* de que se "había conseguido con un éxito parcial los últimos dos meses (…) la reducción de su toma de fármacos", y que "la cantidad de fármacos encontrada en su casa en el momento de su muerte no era inusual". Pero la parte más inquietante de esta revisión procede de las declaraciones del internista. Sobre el Nembutal®, el Dr. Engelberg, según el primer informe, "declaró que había prescrito un relleno para dicho envase en particular dos días antes, y añadió que probablemente debería contener unas 50 cápsulas cuando fue rellenado por el farmacéutico". Pero el informe de toxicología establece que ese

envase, receta nº 20858, estaba marcado como 25 comprimidos, y no que fuera un relleno. Hay otro argumento. La receta nº 20570 del 25 de julio para 50 comprimidos de hidrato de cloral sirvió para un relleno de ese frasco el 31 de julio. La receta nº 20858 posee el número más alto, pues es la última receta expedida por el Dr. Engelberg para MM. Es una receta nueva, no un relleno. Da la impresión de que en la madrugada del día 5, antes de la autopsia y de conocerse los resultados de toxicología, el Dr. Engelberg quiso justificar la disponibilidad de pentobarbital en una cantidad mucho mayor de la que objetivamente podía contarse, lo que hace sospechar que ya entonces debía saber que la sobredosis se había producido por este medicamento. Por otra parte, el Dr. Engelberg negó públicamente haber recetado a MM los demás fármacos psicoactivos, cuando está probado que sí lo hizo, ya que existen varias recetas originales que así lo atestiguan. En 1982, ante el investigador del fiscal del distrito de Los Ángeles, dijo: "Solo uno (de los fármacos) fue prescrito por mí. Me sorprendió encontrar junto a su cama un gran número de otras pastillas para dormir. No sabía nada del hidrato de cloral, nunca usé el hidrato de cloral". A la pregunta del investigador: "Entonces, ¿usted solo le hizo la receta de Nembutal®?", respondió: "Eso es. Es la única receta que escribí" [5]. En 2001 afirmó: "Junto a su cama había un montón de Seconal®, que yo nunca le di. También la autopsia mostró que su hígado contenía mucho hidrato de cloral, y no creo que ningún médico en los Estados Unidos se lo diera. Debió comprarlo en Tijuana" [41]. El secobarbital aparece en las recetas del Dr. Engelberg al igual que el hidrato de cloral (este, incluso en un frasco con su nombre), pero el primero no figura en el listado del forense. Podría ser uno de los frascos que contó la policía pero no el laboratorio. Lo que se desprende de estas declaraciones, en todo caso, es un intento por parte del Dr. Engelberg de negar un tratamiento farmacológico para el insomnio que él mismo debió considerar inadecuado, en el que parece que se empleó todo el arsenal terapéutico disponible de la época, combinando fármacos cuyos riesgos para la salud, en forma de efectos indeseables, dependencia, tolerancia y peligro de sobredosis letales, eran bien conocidos. La separación terapéutica entre el Dr. Greenson (psicoanálisis) y el Dr. Engelberg (prescripciones) parece una llamada a la aparición de problemas de coordinación, y la elección de la Sra. Murray como cuidadora sanitaria también parece una elección inadecuada. El último responsable de este maremágnum es el Dr. Greenson, controlador y omnipresente, que había rodeado a la actriz de personas leales a él, y mantenía una relación profesional anómala con ella [2]. Los hechos sucedidos la noche de la muerte de MM nunca se conocerán por completo, pero resulta razonable presumir que los médicos

mintieron sobre la hora y circunstancias de la muerte y retrasaron el aviso a la policía, que el cuerpo fue cambiado de posición durante esas horas perdidas y que se intentó justificar la presencia de una cantidad de pentobarbital que no figuraba en ninguna parte.

El diagnóstico: "probable suicidio"

La parte más descabellada de todo este caso es la forma en que intentó cerrarse. Las fuentes y el informe final del *Equipo de Prevención del Suicidio* nunca se han conocido en detalle por tratarse de una investigación no oficial, externa a la oficina del forense. El psicólogo, Dr. Farberow, dijo en la rueda de prensa del 17 de agosto de 1962: "No tengo comentarios que hacer sobre las fuentes y detalles de esta información" [18]. Da la sensación de que la única fuente fue el Dr. Greenson. El psiquiatra de MM recibió un documento del *Suicide Prevention Center*, firmada por el psiquiatra y psicoanalista Dr. Litman el 20 de agosto, en la que se lee: "Querido Dr. Greenson: Adjunto una copia del informe oficial sobre el caso de Marilyn Monroe. Es un alivio para todos nosotros que esta investigación haya concluido. Gracias por su cooperación. Deseo reiterarle mi sentimiento de que usted ha sido tratado por la prensa de la manera más injusta. Los periódicos no informaron correctamente de los hechos. En mi opinión, por supuesto, usted hizo todo lo que cabía hacer profesionalmente por la señorita Monroe y no hubo negligencia" [40]. Existe un conflicto de intereses, porque el psiquiatra estaba relacionado profesionalmente con este y los demás miembros del equipo consultado. Pero, además, existe un desprecio absoluto e intencionado por parte del forense jefe, Dr. Cuphrey, y de este equipo de los hallazgos de la investigación policial. Al abrirse el turno de preguntas en la rueda de prensa posterior a la emisión de su diagnóstico de "probable suicidio", un periodista comenzó a preguntarle: "¿Alguien intentó llamarla por teléfono la noche en que…?", y el Dr. Curphey le interrumpió: "Personalmente, no tengo ni idea", y pasó la pregunta al psicólogo, quien contestó: "No hay manera, por supuesto, de saber si ella llamó o alguien la llamó; en nuestra investigación no hemos dado con nadie que haya indicado que estuviera intentando llamarla en ese momento". Dado el informe policial y los datos sobre la llamada de Peter Lawford, esta respuesta bastaría para descalificar al Suicide Prevention Team y sus conclusiones. Otro periodista preguntó: "¿Es inusual para una persona con la historia de MM que pudiera conseguir una prescripción para un fármaco como Nembutal® en el volumen que ella consiguió?"; a lo que el forense respondió: "No creo que sea inusual, no"; el periodista insistió: "¿Cree

que vale la pena que las autoridades regulen las prescripciones de varios fármacos…?", y el forense interrumpió: "Soy patólogo, no me conciernen esos problemas" [18]. También resulta ridícula la afirmación de que el laboratorio de toxicología indica que la sobredosis fue "auto-administrada", ya que es imposible saber, solo por los niveles, por qué vía (oral o rectal) ingresaron los fármacos en el organismo de MM, o si otra persona pudo preparar la medicación por ella. El informe final forense aleja la responsabilidad de los médicos y la deposita sobre la paciente: "estaba familiarizada y tenía experiencia en el uso de los fármacos sedantes y conocía sus peligros" [19]. Todo este asunto destila un desagradable tufo a corporativismo médico y a un intento de evadir posibles responsabilidades y pasar página cuanto antes, aún a costa de dejar para la historia la imagen de una MM psiquiátrica y suicida. Tras la muerte de su paciente, el Dr. Greenson abrió una consulta conjunta con el Dr. Engelberg en Beverly Hills, y reclamó a la testamentaría de la actriz el pago de 1.400 $ por sus servicios profesionales entre el 1 de julio y el 4 de agosto [41], equivalentes a 10.855 $ u 8.046 € de 2013. Por su parte, la Sra. Murray, que al fin y al cabo es quien estaba en casa de MM la noche que falleció, manifestó algunos años después que "dudaba mucho" que la muerte del MM fuera por suicidio, y que lo primero que pensó cuando la encontró fue en una sobredosis accidental [30].

LEYENDAS:
Imagen 1 y 2: Diagramas corporales de la autopsia de Marilyn Monroe
Imagen 3 y 4: Informes del laboratorio de toxicología forense

BIBLIOGRAFÍA

1. Receta de Librium 10 mg del 8 de junio de 1962 para Marilyn Monroe, por Hyman Engelberg, M.D. Lote 204, vendido por 3.250 $ el 21.10.2011 por Julien's Auctions. En: julienslive.com/view-auctions/catalog/id/30/lot/9313/
2. DE ENTRAMBASAGUAS, M.: Insomnio y muerte de Marilyn Monroe. Parte I: Insomnio. Vigilia y Sueño, 2013; 25 (2) 45-57.
3. BYRON, R.E.: Death Report / Follow up report. Informe de seguimiento 62-509 463 firmado por el sargento detective Byron del departamento de policía de Los Ángeles el 6 de agosto de 1962. En: cursumperficio.net/CD/Enq/LAPD/Rapp6.jpg.
4. Los Angeles Times, 21 de diciembre de 2005. Dr. Hyman Engelberg, 92; Marilyn Monroe's Personal Physician (obituario) En: articles.latimes.com/2005/dec/21/local/me-engelberg21.
5. ENGELBERG, H.: Audio. Entrevista por un investigador de la oficina del fiscal del distrito del condado de Los Ángeles el 27 de septiembre de 1982. En: http://youtu.be/Fcg-oVZEgQw.
6. CLEMMONS, J.: Entrevista en el documental *Say goodbye to the preseident,* de Anthony Summers. BBC, 1988. En: http://youtu.be/CQpOC67HGd0.
7. CLEMMONS, J.: Entrevista en un documental norteamericano de los años 1960. En: http://youtu.be/C92A9ay1GcQ.
8. SUMMERS A. Bombshell: Documents throw new light on Marilyn Monroe's death. Reader's Digest, octubre 2006. En: rd.com/true-stories/marilyn-monroe/3/.
9. BYRON, R.E.: Death Report of Marilyn Monroe. Informe 62-509 463 realizado por el sargento detective Byron del departamento de policía de Los Ángeles el 5 de agosto de 1962. En: cursumperficio.net/CD/Enq/LAPD/Rapp1.jpg.
10. BYRON, R.E.: Re-interview of persons known to Marilyn Monroe. Informe 62-509 463 realizado por el sargento detective Byron del departamento de policía de Los Ángeles el 10 de agosto de 1962. En: cursumperficio.net/CD/Enq/LAPD/Rapp4.jpg y cursumperficio.net/CD/Enq/LAPD/Rapp5.jpg.
11. LAWFORD, P.: Los Angeles Herald-Examiner, 8 de agosto de 1962. Cita en: MARSHALL, D. The DD Group. An online investigation into the death of Marilyn Monroe. iUniverse Inc, 2005, 294.
12. BROWN, T.: Los Angeles Herald Examiner, 7 de agosto de 1962.
13. BYRON, R.E.: Washington Post, 6 de agosto de 1962. En: washingtonpost.com/wp-srv/national/2000/popup0806.htm.
14. NOGUCHI, T. T, DiMONA J. Coroner to the stars. Corgi Books. Transworld Publishers Ltd., London: 1984, 52-82.
15. cursumperficio.net/FicheAA18.html
16. Special Suicide Team to Study Cause of Death. Los Angeles Times, 6 de agosto de 1962.
17. Robert E. Litman dies at 88; co-founder of suicide prevention center. Los Angeles Times, 7 de marzo de 2010 (obituario).
18. http://youtu.be/ZAenczGuVJ0.
19. Statement by Theodore J. Curphey, M.D. Chief Medical Examiner-Coroner. County of Los Angeles. August 17, 1962. Transcrito en: MARSHALL, D. The DD Group. An online investigation into the death of Marilyn Monroe. iUniverse Inc, 2005, 444-5.
20. Who killed Marilyn Monroe? OUI Magazine, octubre de 1975
21. Investigation Re: Article in OUI Magazine Who killed Marilyn Monroe?. Los Angeles Police Department death report on Marilyn Monroe. 22 de octubre de 1973.
22. Report to the District Attorney on the death of Marilyn Monroe by Ronald H. Carroll, Assistant District Attorney; Alan B. Tomich, Investigator. Los Angeles County District Attorney Bureau of Investigation, Investigator's report, file $ 82-G-2236. Diciembre de 1982.
23. "Lost" report on Monroe's death issued. Los Angeles Times, 23 de septiembre de 1985, vía Times Wire Services. Disponible en articles/latimes.com.
24. http://www.marilynmonroepages.com/chemical-analysis/
25. Marilyn Monroe dies; pills blamed. Unclad body of star found on bed near empty capsule bottle. Los Angeles Times, 6 de agosto de 1962.
26. http://cursumperficio.net/CD/Enq/Deat/Cert1.jpg.
27. CARPOZZI G. Jr.: Answering Norman Mailer: "I was there the night Marilyn Monroe died". Her long-silent nurse clears up the mystery. Ladies' Home Journal, vol. 90, 11 de noviembre 1973.
28. MURRAY, E. En: The Legend of Marilyn Monroe (documental). Dirigido por Terry Sanders y narrado por John Huston. 1966.

29. MURRAY, E. En: Say goodbye to the President (documental). Dirigido por Christopher Olgiati. 1985.
30. MURRAY, E. En: The Hollywood Greats: Marilyn Monroe (documental). BBC, 1979. “Ella me había dicho, una de las primeras cosas en advertirme, que si tomaba sedantes, lo que hacía cada noche, a veces se olvidaba y tomaba una segunda dosis demasiado pronto, y debía tener mucho cuidado con esto”.
31. POUNDER D.J.: Time of death. Lecture notes. Department of Forensic Medicine, University of Dundee, Australia, 1995.
32. BARRIS G.: Fotografías tomadas a MM en la playa de Santa Mónica, California.
33. Historia clínica de Marilyn Monroe, vendida en subasta en noviembre de 2013. En: juliensauctions.com/press/2013/icons-and-idols-hollywood-marilyn-monroe.html.
34. GURDIN, M.M.: Cita en: SPOTO, D. Marilyn Monroe: The Biography. Chatto & Windus Ltd, 1993: 588-589.
35. MINER J. En: Unsolved History: Death of Marilyn Monroe (documental). Discovery Channel, 2003
36. NOGUCHI T. Entrevista en la revista OMNI. Noviembre de 1986. En: web.archive.org/web/20030215020505/http://www.omnimag.com/archives/interviews/noguchi.html.
37. Toxicology Data Network. Hazardous Substances Data Bank. United States National Library of Medicine. En: http://toxnet.nlm.nih.gov/
38. Chloral hydrate compound summary. En: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
39. ENGELBERG, H. En: Marilyn Monroe: The Final Days. Prometheus Entertainment, 2001 (documental).
40. cursumperficio.net/CD/Peop/Doc/Psy/Grns/Oth/Grsn33.jpg.
41. cursumperficio.net/CD/Peop/Doc/Psy/Grns/Oth/Othmm5.jpg.

Trastornos respiratorios del sueño en pacientes con malformación de Chiari tipo I. Revisión a propósito de una serie de pacientes.

Rogelio Peralta Lepe, María Victoria García-Gallardo Sanz, María Luz Alonso-Álvarez, Estrella Ordax Carbajo, Joaquín Terán Santos.

Unidad Multidisciplinar de Sueño, Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España.

Estudio Financiado por Caja Municipal de Burgos.

Correspondencia:

Dr. Rogelio Peralta Lepe

Unidad Multidisciplinar de Sueño. Hospital Universitario de Burgos.

Calle Islas Baleares s/n. C.P. 09006 Burgos, España.

Teléfono: 947256246 Fax: 947257999

e-mail: peralta.rogelio@gmail.com

Versión abreviada del título: TRASTORNOS DEL SUEÑO EN PACIENTES CON MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO I.

Resumen

Introducción: La malformación de Chiari tipo I (MC-I) es una patología poco frecuente caracterizada por el descenso de las amígdalas del cerebelo por debajo del foramen magno. Las manifestaciones clínicas son muy variables e inespecíficas y dependen principalmente

de la gravedad de la malformación así como de la presencia de malformaciones concomitantes. Los trastornos del sueño son frecuentes y pueden contribuir al deterioro en la calidad de vida, así como a un incremento en la morbi-mortalidad. El objetivo principal de este trabajo es analizar de forma descriptiva las alteraciones del sueño en un grupo de pacientes estudiados de forma consecutiva durante su estancia en el Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras (CREER) en Burgos y revisar los datos existentes para esta patología relacionada frecuentemente con alteraciones respiratorias durante el sueño.

Material y métodos: Estudio descriptivo de diez pacientes afectados por la MC-I para los que se valoraron las alteraciones del sueño y su percepción de calidad de vida mediante la escala Euroqol.

Resultados: Observamos somnolencia diurna en el 50% de los afectados (Epworth $\geq$ 10 puntos), alteraciones en la estructura del sueño en un 66% con disminución del tiempo total del sueño, así como del sueño lento profundo y sueño REM, en el 55%. Es de destacar la ausencia de trastornos respiratorios durante el sueño.

Conclusiones: Los pacientes afectados por la MC-I presentan datos clínicos de somnolencia diurna y alteración en la estructura del sueño que pueden contribuir al deterioro en su calidad de vida.

Palabras clave: Malformación de Chiari. Trastornos del sueño. Trastornos respiratorios del sueño.

Sleep Disordered Breathing in patients with type I Chiari malformation. Review of a series of patients.

Abstract

Introduction: Type I Chiari malformation (CM-I) is a low prevalence disorder that consists on the caudal displacement of cerebellar tonsils through the foramen magnum. Manifestations are highly variable and nonspecific, depending on the severity of the malformative complex and the presence of concomitant malformations. Sleep disorders are common and may contribute to loss of quality of life as well as to increased morbidity and mortality.

The main purpose of this study is to describe sleep disorders in a group of patients consecutively studied during their stay at the Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras (CREER) (State Reference Center for Rare Diseases) in Burgos and review existing data on this disease often related with sleep-disordered breathing.

Methods: Descriptive study of 10 patients suffering from CM-I. Sleep disorders and quality of life perception were assessed, the latter using Euroqol scale.

Results: Daytime somnolence was present in 50% of the patients (Epworth $\geq$ 10 points) and sleep structure alterations were present in 66%, with decrease of total sleep time, deep slow wave sleep and REM sleep in 55%. We did not find sleep-disordered breathing in our series.

Conclusions: CM-I patients present daytime somnolence and alterations of the sleep structure that may contribute to loss quality of life.

Key words: Chiari Malformation. Sleep disorders. Sleep-disordered breathing.

Introducción

La malformación de Chiari (MC) y Arnold-Chiari han sido utilizados como sinónimos para definir una serie de malformaciones caracterizadas por la herniación de las amígdalas del cerebelo situadas por debajo del foramen mágnum, como resultado de alteraciones patológicas durante el desarrollo embrionario que producen una fosa posterior pequeña y displásica. Existen varios tipos de malformaciones en función de las anomalías asociadas; la más frecuente es la malformación de Chiari tipo I (MC-I), caracterizada por la ectopia de las amígdalas del cerebelo de más de 3mm por debajo del foramen magno (1,2) y que normalmente suele estar asociada a siringomielia o hidrocefalia (3-5).

La MC-I es una patología poco frecuente, con una prevalencia en torno a un caso por cada 1.000–5.000 habitantes (6). Las manifestaciones clínicas de los pacientes afectados son muy variables e inespecíficas. Sugieren lesión en el cerebelo, tronco del encéfalo, porción superior de la médula espinal cervical y pares craneales bajos, dependiendo principalmente de la gravedad de la malformación así como de la existencia de malformaciones asociadas concomitantes. En adultos, la cefalea de localización occípito-cervical (que empeora con las maniobras de Valsalva) es el síntoma principal, así como cervicalgias, mareos, inestabilidad, parestesias, debilidad, cansancio, vértigo, disfagia, o trastornos de ansiedad, alteraciones del sueño y trastornos respiratorios nocturnos (7,8).

Algunos autores han descrito el síndrome de apnea-hipopneas del sueño (SAHS) en pacientes con MC-I como la primera manifestación de la enfermedad (9,10). Este tipo de trastornos respiratorios nocturnos que presentan muchos de estos afectados pueden llegar a producir fallo respiratorio (11-13) o incluso la muerte súbita (14,15).

A pesar de que la etiología de la apnea del sueño en la MC no ha sido del todo clarificada, los datos revisados en la literatura muestran una alta incidencia de SAHS en este tipo de

pacientes (10-16). El objetivo de nuestro estudio es describir la presencia de alteraciones en la estructura del sueño y trastornos respiratorios, así como el impacto en términos de calidad de vida en una serie de pacientes durante su estancia en el Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras (CREER) en Burgos, en el marco del "Plan Respiro" para cuidadores de estos pacientes.

Material y Métodos

Se estudiaron pacientes reclutados de forma consecutiva, a los que se había diagnosticado MC-I, mayores de edad, de ambos sexos, excluyendo a pacientes con MC invalidante y enfermedad concomitante grave. La muestra se compone de un total de diez pacientes, de los cuales nueve completaron el estudio. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado para la realización del estudio, que previamente fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital. Además, se realizó una historia clínica y un examen físico general de todos los pacientes. Se recogieron variables de edad, peso, estatura y sexo. A todos ellos se les practicó una polisomnografía (PSG) nocturna convencional que se realizó mediante polisomnógrafo Deltamed Coherence ® 3NT versión 3.0, (Diagniscan, S.A. ACH – Werfen Company), con monitorización de dos canales de Electroencefalograma (EEG) (C3-M2/O2-M1), Electrooculograma derecho e izquierdo (EOD y EOI), Electromiograma (EMG) tibial y submentoniano, Electrocardiograma (ECG), flujo oro-nasal mediante termístor, movimientos torácicos y abdominales mediante bandas inductivas, posición corporal, saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, medición de CO_2 mediante capnógrafo transcutáneo, ronquido y flujo aéreo mediante cánula nasal.
Asimismo se realizaron cuestionarios de sueño (Epworth) y de calidad de vida mediante escala analógica visual Euroquol, además de espirometría y/o curva flujo-volumen y una

gasometría arterial. La PSG se corrigió de forma manual según los criterios convencionales de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) 2007, recomendados por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) utilizados hoy en día en la mayoría de laboratorios de sueño (17,33).

Resultados

De los diez pacientes estudiados, uno no completo el estudio polisomnográfico, por reacción alérgica cutánea al material empleado (pasta conductora, colodion) durante el mismo. De los diez pacientes estudiados, siete (70%) fueron mujeres con una edad media de 44,9 años (mínimo 32, máximo 62; DE: 8,45). En cinco pacientes (50%) el índice de masa corporal (IMC) era superior a 25 kg/m^2, con una media de 25,24 kg/m^2 (mínimo 20,4, máximo 33,5; DE: 4,25). Se observó somnolencia diurna (valorada mediante la escala de Epworth) en el 50% de pacientes (Epworth $\geq$ 10 puntos), resultados similares a los presentados por Dauvillers et al. (16). La calidad de vida percibida por los pacientes (valorada mediante la escala Euroqol) no mostró diferencias significativas entre aquellos previamente intervenidos quirúrgicamente (cuatro pacientes con una media de 6,75 puntos) y pacientes no intervenidos (seis pacientes con una media de 6,83 puntos). En cuanto a las alteraciones de la arquitectura del sueño, en un 66% de los casos se aprecia una disminución del tiempo total del sueño (TTS) con una eficiencia <80%, así como un descenso en los porcentajes del sueño lento profundo y del sueño REM en el 55% de los pacientes. En un caso, el paciente refería clínica compatible con insomnio de conciliación acompañándose de sensación de sueño poco reparador y de mala calidad, con síntomas diurnos. Cinco pacientes tomaban de forma habitual medicación hipnótica o antidepresiva. No observamos ningún tipo de parasomnias en nuestra serie, objetivando en un paciente

movimiento periódico de piernas sin síntomas de piernas inquietas. En ninguno de los casos se pudo establecer el diagnóstico de SAHS, tampoco existieron datos de hipoventilación nocturna marcados por descenso de la saturación de oxígeno o incremento del CO_2 trascutáneo, ni se observaron alteraciones gasométricas.

Respecto a los parámetros funcionales respiratorios se observó en un caso una obstrucción leve en un paciente fumador (FEV_1/FVC <0,7 con FEV_1 >80%). El resto de los pacientes presentaron parámetros de exploración funcional (curva flujo-volumen) normales (tabla1).

Tabla 1

Variables neurofisiológicas, respiratorias y co-morbilidades en pacientes estudiados.

Nº pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad (años)	62	32	43	48	42	34	54	41	44	49
Sexo	M	F	F	M	F	F	F	M	F	F
IMC kg/m^2	21	33,5	25,2	28	20,8	26,3	22,8	23,4	20,4	31
Epworth (pts)	2	16	5	5	7	10	10	10	5	11
Euroqol (pts)	7	10	10	4	3	7	8	5	8	6
TIB (minutos)	488	401	----	439	486	468	510	487	438	460
TTS (minutos)	271	183	----	315	409	407	153	405	338	250
Vigilia en el sueño (minutos)	160	117	----	46	15	26	207	63	35	111

ES (%)	55	45.7	----	71.8	84.1	86.8	30.6	83	77	54
Latencia a sueño NREM (minutos)	30	31	-----	34	18	19	109	14	18	20
Latencia a sueño REM (minutos)	231	----	------	185	114	53	210	105	67	76
Fase 1%	37.9	25.8	------	26.4	38.9	2.9	11	16.1	12.9	16.5
Fase 2%	45.8	74.1	-----	37.5	39.6	73	66.4	62.3	62.3	42.7
Fase 3%	3.3	0	-----	9.5	5.9	6.5	0	5.9	0	8.5
REM %	12.8	0	-----	26.4	15.3	16.8	22.4	15.5	24.7	32.1
IA	18.2	2.9	------	1.7	56.4	5	0	22.6	3	0.9
IAH	0	0	------	0.3	3.6	0	0	4.7	4.3	0.7
CT90%	0.6	0	------	2.6	0.46	0	0	24.8	2.1	11.7
TCO_2 >45%	0	0	-----	0	0	0	0	0	0	12.7
PLMS	0	0	-----	64	0	0	0	0	0	0
Gasometría	N	N	-----	N	N	N	N	N	N	N

Espirometría	N	N	------	N	N	N	N	Obstr	N	N
IQ	Sí	Sí	No	Si	No	No	No	No	No	Si
Otras enfermedades NRL asociadas	No	FM	Epilepsia	SM	No	Mielopatía	Insomnio conciliación	SM	SM	Ectopia Bulbar

IMC: Índice de masa corporal; TTS: Tiempo total de sueño; TIB: Tiempo en cama; ES: Eficiencia de sueño; IA: Índice de Arousals , IAH: Índice de Apnea-Hipopnea por hora de sueño; CT90%: Tiempo total del sueño con saturación menor de 90%; $TCO_2 > 45$: Tiempo total del sueño con presión parcial de CO_2 superior al 45 mmHg; PLMS: Movimientos periódicos de piernas; N: Normal IQ: Intervención quirúrgica de Malformación de Chiari previamente; FM: fibromialgia; SM: siringomielia

Discusión

La MC-I es una enfermedad de baja prevalencia reconocida por la Federación Española de Enfermedades Raras. El diagnóstico definitivo se realiza mediante resonancia magnética, la sintomatología es muy variable siendo la cefalea occipital uno de los síntomas cardinales. Por esta razón, es frecuente que los pacientes estén infradiagnosticados o que se les diagnostiquen patologías ansioso-depresivas, lo que enlentece y dificulta el diagnóstico y tratamiento repercutiendo de forma desfavorable en su calidad de vida.

En nuestro estudio destaca la ausencia de trastornos respiratorios del sueño, concretamente la ausencia de síndrome de apneas del sueño o de datos de hipoventilación nocturna y de alteraciones del intercambio gaseoso, todo ello en posible relación con la limitación fundamental del estudio, y es que se trata de pacientes no seleccionados de forma randomizada y posiblemente con características de benignidad del proceso. La alteración más relevante en la estructura del sueño fue la disminución de sueño lento profundo y del sueño REM, que está descrita en este tipo de pacientes, así como la baja eficiencia de sueño. Esto puede estar relacionado con la presencia de trastornos de inicio o mantenimiento del sueño que se acompañaba del consumo habitual de benzodiacepinas, hipnóticos o antidepresivos en el 50% de los pacientes estudiados.

Existen pocos estudios dirigidos a analizar las alteraciones en la estructura del sueño de los pacientes con MC-I, y todos ellos incluyen series muy cortas de pacientes, lo cual no permite extrapolar los hallazgos a todos los pacientes afectados por el MC-I. Sin embargo, queda demostrada una mayor fragmentación del sueño, que se atribuye en parte a la alta prevalencia de trastornos respiratorios en estas series (16,23) y que podría estar en el origen de sus alteraciones en la percepción de mala calidad de vida.

En esta serie se objetiva somnolencia diurna de carácter leve-moderado en dos casos, (Epworth > 10 puntos) no justificada por la presencia de eventos respiratorios nocturnos, en los que los datos clínicos y los estudios de sueño descartaron la existencia de hipersomnia de origen central; creemos que puede estar relacionada con trastornos en el ritmo de sueño y la ingesta de medicación hipnótica o antidepresiva.

Los trastornos respiratorios durante el sueño son una enfermedad crónica, muy prevalente en la población general que puede causar deterioro en la calidad de vida, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, accidentes de tráfico y se relaciona con un aumento de la mortalidad (17). En pacientes con MC-I la mayoría de los estudios hasta el momento habían objetivado principalmente alteraciones respiratorias nocturnas de tipo central (9,18,19) aunque también obstructivas (20,21) y mixtas (16,22). La clasificación ha ido cambiando en los últimos años debido a la alta prevalencia de apnea de sueño en la población y a la inclusión de mayor número de pacientes en los estudios publicados, mostrando una tendencia predominante hacia eventos respiratorios de tipo obstructivo.

Pocos son los estudios (con un tamaño muestral significativo) que analizan los trastornos respiratorios del sueño en este tipo de pacientes. En ellos se observa una prevalencia en torno a 60-72%, objetivando principalmente eventos respiratorios obstructivos (10,16,23,24). Clásicamente los trastornos respiratorios en este tipo de pacientes suelen estar asociados a otras alteraciones neurológicas como siringomielia, parálisis de pares craneales, ataxia, parálisis diafragmática y disfunciones autonómicas entre otras. Teniendo en cuenta que en algunos casos los trastornos respiratorios pueden ser el primer y único síntoma de una MC-I, principalmente en la edad pediátrica (9,18,19), se recomienda la realización de una resonancia magnética craneal en pacientes que debuten con alteraciones respiratorias centrales durante el sueño (21).

El mecanismo fisiopatológico de los trastornos respiratorios del sueño en este tipo de pacientes no es conocido del todo, aunque algunos autores han descrito que el tamaño y el volumen de la fosa posterior se encuentran disminuidos (25,26). Existen diversas teorías sobre la disfunción troncoencéfalica. Los eventos respiratorios centrales se podrían justificar por una disfunción por compresión de los centros respiratorios centrales, por compresión de los pares craneales IX y X y por alteración de la sensibilidad de los nervios aferentes secundaria a la expansión de la siringomielia (27). Los eventos respiratorios obstructivos, podrían encontrarse en relación con una disfunción por compresión de los pares craneales (IX, X, XI y XII) facilitando el colapso de la vía aérea superior, teniendo en cuenta que la mayoría de estos pacientes tienen factores anatómicos como la macroglosia, retrognatia y aumento del perímetro cervical, que pueden facilitar este tipo de eventos (28). Incluso se ha descrito la hipercapnia como otro mecanismo adicional, ya que el aumento de los niveles de CO_2 sanguíneo (potente vasodilatador) durante el sueño puede causar de forma significativa un aumento de la presión intracraneal y empeorar la compresión de las estructuras cerebrales exacerbando los síntomas (26).

Algunos autores han descrito trastornos del sueño en pacientes con MC-I como la hipersomnia, probablemente debido a la alta prevalencia de trastornos respiratorios asociados (16,24) y a alteraciones en la macroestructura del sueño, principalmente disminución del tiempo total de sueño con una baja eficiencia, así como un descenso del sueño lento profundo y del sueño REM (16,23). Se han comunicado también la asociación con parasomnias, trastornos de la conducta en sueño REM (29,30) así como insomnio y ansiedad. Menos prevalentes son los trastornos de movimiento asociados al sueño, como el síndrome de movimiento periódico de las piernas durante el sueño (MPP) o el síndrome de

piernas inquietas (SPI), referidos en series cortas de pacientes sin poder concluir que estos síndromes sean secundarios a una MC-I propiamente (31,32).

Conclusiones

La principal aportación de este trabajo es confirmar la presencia de alteraciones en la estructura del sueño en términos de eficiencia y de disminución de sueño lento profundo y sueño REM, que podría justificar una percepción de una disminución de su calidad de vida.

La ausencia de trastornos respiratorios durante el sueño en este trabajo creemos que está en relación con la fundamental limitación del mismo, que es la de tratarse de un trabajo descriptivo en una serie de pacientes consecutivos.

La realización de estudios de sueño en pacientes con este tipo de alteraciones tiene en nuestra opinión especial relevancia para el diagnóstico de trastornos del sueño que implique actitudes terapéuticas concretas.

Agradecimientos

A todos los miembros de la Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitario de Burgos, así como a la Asociación Nacional de Arnold-Chiari (ANAC) y al Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras (CREER) de Burgos por su colaboración.

Bibliografía

1. BEJJANI GK.: Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview. Neurosurg Focus, 2001; 11: e1.
2. BARKOVICH A, WIPPOLD FJ, SHERMAN J, CITRIN C.: Significance of cerebrallar tonsillar position on MR. AJNR Am J Neuroradiol., 1986; 7: 795-9.
3. GUYOTAT J, BRET P, JOUANNEAU E, RICCI AC, LAPRAS C.: Syringomyelia associated with type I Chiari malformation. A 21-year retrospective study on 75 cases treated by foramen magnum decompression with a special emphasis on the value of tonsils resection. Acta Neurochir., 1998; 140: 745-54.
4. POCA MA, SAHUQUILLO J, IBÁÑEZ J, AMORÓS S, ARIKAN F, RUBIO E.: Intracraneal hypertension after surgery in patients with Chiari I malformation and normal or moderate increase in ventricular size. Acta Neurochir Suppl., 2002; 81: 35-8.
5. SAHUQUILLO J, ARIKAN F, POCA MA, NOGUER M, MARTÍNEZ-RICARTE F.: Intra-abdominal pressure: the neglected variable in selecting the ventriculoperitoneal shunt for treating hydrocephalus. Neurosurgery, 2008; 62: 143-9.
6. SPEER MC, GEORGE TM, ENTERLINE DS, FRANKLIN A, WOLPERT CM, MILHORAT TH.: A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. Neurosurg Focus, 2000; 8: e12.
7. FERRÉ MASÓ A, POCA MA, DE LA CALZADA MD, SOLANA E, ROMERO TOMÁS O, SAHUQUILLO J.: Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de Chiari tipo I. Neurología, 2011; Mar 17. [Epub ahead of print].

8. MESTRES O, POCA MA, SOLANA E, et al.: Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con una malformación de Chiari tipo I. Estudio piloto en una cohorte de 67 pacientes. Rev Neurol., 2012; 55: 148-56.
9. MIRALBÉS TS, GARCÍA OA, LÓPEZ PJ, et al.: Central sleep apnea syndrome as the first sing of type I Chiari malformation. An Pediatr (Barc)., 2008; 68: 277-81.
10. BOTELHO RV, BITTENCOURT LR, ROTTA JM, TUFIK S.: Adult Chiari malformation and sleep apnoea. Neurosurg Rev., 2005; 28: 169-76.
11. ALVAREZ D, REQUENA I, ARIAS M, VALDES L, PEREIO I, DE LA TORRE E.: Acute respiratory failure as the first sing of Arnold-Chiari malformation associated with syringomyelia. Eur Respir J., 1995; 8: 661-3.
12. CHAOUCH N, MERAI S, CHEIKH RS, et al. : Acute respiratory failure as the sol inaugural sing of Arnold-Chiari malformation. Two cases. Rev Pneumol Clin., 2007; 63: 319-22.
13. TSARA V, SERASLI E, KIMISKIDIS V, et al.: Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold-Chiari malformation. Clin Neurol Neurosurg., 2005; 107: 521-4.
14. QUEBADA PB, DUHAIME AC.: Chiari malformation Type I and a dolichoodontoid process responsible for sudden cardiorespiratory arrest. Case report. J Neurosurg., 2005; 103: 567-70.
15. STEPHANY JD, GARAVAGLIA JC, PEARL GS.: Sudden death in a 27 year-old man with Chiari I malformation. Am J Forensic Med Pathol., 2008; 29: 249-50.
16. DAUVILLIERS Y, SATL V, ABRIL B, et al.: Chiari malformation and sleep related breathing disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007; 78: 1344-8.

17. LLOBERES P, DURÁN-CANTOLLA J, MARTÍNEZ-GARCÍA MA, et al.: Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol., 2011; 47(3): 143-156.
18. RABEC C, LAURENT G, BAUDOUIN N, et al. : Central sleep apnea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity. Eur Respir J., 1998; 12: 1482-5.
19. MURRAY C, SETON C, PRELOG K, FITZGERALD DA.: Arnold Chiari type 1 malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. Arch Dis Child., 2006; 91: 342-3.
20. FERNANDEZ SANCHEZ LJ, GUASCH AE, PEREZ GR, GILSANZ RF.: Syringomyelia and Chiari type 1 malformation with associated bilateral cord paralysis and obstructive sleep apnea syndrome. Rev Esp Anestesiol Reanim., 2005; 52: 639-41.
21. GOSALAKKAL JA.: Sleep-disordered breathing in Chiari malformation type 1. Pediatr Neurol., 2008; 39: 207-8.
22. LAM B, RYAN CF.: Arnold-Chiari malformation presenting as sleep apnea syndrome. Sleep Med., 2000; 1: 139-44.
23. BOTHELO RV, BITTENCOURT LR, ROTTA JM, TUFIK S.: Polysomnographic respiratory findings in patients with Arnold-Chiari type I malformation and basilar invagination, with or without syringomyelia: preliminary report of a series of cases. Neurosurg Rev., 2000; 23: 151-5.
24. GAGNADOUX F, MESLIER N, SVAB I, MENEI P, RACINEUX JL.: Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. Neurology, 2006; 66: 136-8.

25. TUBBS RS, BAILEY M, BARROW WC, LOUKAS M, SHOJA MM, OAKES WJ.: Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia. Child Nerv Syst., 2009; 25: 689-92.
26. BECKER HF.: Adult Chiari malformation and sleep apnoea. Neurosurg Rev., 2005; 28: 177-8.
27. NOGUES M, GENE R, BENARROCH E, LEIGUARDA R, CALDERON C, ENCABO H.: Respiratory disturbance during sleep in siringomyelia and syringobulbia. Neurology, 1999; 52: 1777-83.
28. MARIN-PADILLA M.: Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. Can J Neurol Sci., 1991; 18: 153-69.
29. LAPIERRE O, MONTPLAISIR J.: Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. Neurology, 1992; 42: 1371-4.
30. HENRIQUES-FILHO PS, PRATESI R.: Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. Arq Neuropsiquiatr., 2008; 66: 344-9.
31. NOGUES M, CAMMAROTA A, LEIGUARDA R, RIVERO A, PARDAL A, ENCABO H.: Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. Mov Disord., 2000; 15: 113-9.
32. KAPLAN Y, OKSUZ E.: Association between restless legs syndrome and Chiari type 1 malformation. Clin Neurol Neurosurg., 2008; 110: 408-10.
33. IBER C, ANCOLI-ISRAEL S, CHESSON A, QUAN SF, for the American Academy of Sleep Medicine.: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st.ed: Wetchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

TÍTULO:

Español: IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO EN EL ANCIANO: Hacia un enfoque diagnóstico y terapéutico específico.

Inglés: SLEEP APNEA-HYPOPNEA SYNDROME IMPACT IN THE ELDERLY: Towards a specific diagnosis and therapeutic approach.

Autores:

Pablo Catalán Serra[1]

Marta Ballester Canelles[1]

Maria Jose Selma Ferrer [2]

Miguel Ángel Martínez García[2]

[1] Hospital General de Requena (Valencia)

[2] Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)

Autor responsable de la correspondencia:

Pablo Catalán Serra

Dirección: Calle Leones, Número 6, 2-5. CP 46022 Valencia.

Teléfono: 687987507

Correo electrónico: PabloCatalanSerra@gmail.com

Versión abreviada del título: Apnea del sueño en ancianos

RESUMEN:

La prevalencia y la gravedad del Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el sueño (SAHS) aumentan con la edad. A pesar de ello se trata de una enfermedad infradiagnosticada y actualmente no existe un consenso claro sobre cual debe ser el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes de edad avanzada. El número de ancianos está aumentando en nuestro país de manera significativa en los últimos años, así como el número de pacientes de edad avanzada remitidos a las Unidades de Sueño para estudio de un posible SAHS, probablemente como consecuencia de una mayor concienciación de las consecuencias negativas sobre la salud de esta enfermedad. Se estima que una cuarta parte de los estudios de sueño se realiza en pacientes mayores de 65 años y de estos a más de la mitad se les prescribe tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) sin una evidencia científica clara que lo justifique. A falta de nuevas recomendaciones específicas, las guías vigentes sostienen que la edad no debe ser un factor limitante a la hora de decidir el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

Dado el incremento en la longevidad observado en las últimas décadas en nuestro país, el elevado gasto que supone esta patología y las consecuencias sobre la salud en los individuos que la padecen, descubrir cuál es el diagnóstico y tratamiento más apropiado en los pacientes de edad avanzada con SAHS debe ser un objetivo prioritario en la investigación clínica.

Palabras clave: *Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. SAHS. Ancianos. Edad avanzada. Diagnóstico. Tratamiento. Impacto. Presión positiva continua en la vía aérea. CPAP.*

SUMMARY :

The prevalence and severity of sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) increases with age. Nevertheless it is an underdiagnosed disease and there is currently no clear consensus on which should be the diagnostic and therapeutic approach in the elderly. In the last few years the elderly population is significantly increasing in our country, and the number of elderly patients referred to the Sleep Unit for suspected SAHS is also increasing, probably due to the increased awareness of the negative consequences of this disease on health. It is estimated that a quarter of the sleep studies are performed in patients older than 65 years and in more than a half of them the treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) is prescribed with no clear scientific evidence to support it. In the absence of specific recommendations, current guidelines state that age should not be a limiting factor when deciding on the treatment of elderly patients.

Considering the increased longevity observed in recent decades in our country, the high economic cost of this pathology and its consequences on health, it should be a priority in clinical research to find out what is the most appropriate diagnosis and treatment in this age froup .

Keywords: *Sleep apnea-hypopnea Syndrolme. SAHS. Elderly. Diagnosis. Treatment. Impact. Continuous positive airway pressure. CPAP.*

1. Introducción

Debido a los avances de la medicina y los cambios en el estilo de vida las últimas décadas ha aumentado la esperanza de vida (1) que se estima en España en 79 años para los hombres y 85 años para las mujeres (2) y con ello el número de pacientes de edad avanzada remitidos a las Unidades de Sueño para estudio de un posible SAHS.

Este grupo presenta un consumo de recursos sanitarios mayor que el generado por la población más joven así como unas características diferenciales que precisan un análisis específico.

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) es una enfermedad muy prevalente que cumple los requisitos para ser considerada un problema de salud pública de primer orden, y su prevalencia aumenta con la edad (3), siendo esta de un 15% en mujeres y 20% de hombres con una edad superior a 70 años (4). Esta patología ha demostrado ser capaz de provocar un incremento en la morbi-mortalidad a corto y largo plazo, y tiene un claro impacto negativo en la calidad de vida de aquellos que la padecen (5-9). Debido a una serie de factores (Tabla 1) con la edad se produce un incremento fisiológico del número de trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) (10-13). Esto provoca que en ocasiones sea difícil discernir cual es el punto de corte en el número de estos trastornos a partir del cual un individuo de edad avanzada padece un SAHS (14-17). A pesar de que al 60% de los pacientes estudiados se les prescribe el tratamiento con CPAP, sólo uno de cada cuatro estudios se realiza en pacientes ancianos, lo que pone de relieve una falta de evidencia al respecto (18). En la siguiente revisión nos proponemos repasar los estudios realizados en este grupo poblacional con la intención de que estos nos sirvan de punto de partida para entender las consecuencias del SAHS en el anciano y sus implicaciones en el diagnóstico y tratamiento.

Tabla 1. Factores que favorecen el aumento de los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) en el anciano.

Etiología	**Factores desencadenantes**
Mayor tendencia al colapso de la vía aérea superior	▪ Aumento de la resistencia de la vía aérea. ▪ Disminución del diámetro de la faringe. ▪ Disfunción muscular faríngea.

	▪ Alteraciones de los reflejos. ▪ Inestabilidad respiratoria. ▪ Periodo posmenopáusico en la mujer. ▪ Pérdida de los dientes.
Factores externos	▪ Cambios en el estilo de vida, dieta, disminución actividad física, exposición a la luz.
Comorbilidades	▪ Insomnio, síndrome de piernas inquietas, uso de hipnóticos, artropatías.
Variaciones neurohormonales	▪ Cambios en la secreción endocrina del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal. ▪ Cambios en la actividad neurológica.

2. Razones por las que el SAHS en el anciano se presenta con una clínica diferente.

Son múltiples las razones que explican el infradiagnóstico del SAHS en el anciano: una presentación atípica, alteraciones neurocognitivas, la diferente forma de contar su enfermedad, la falta de criterios para la identificación de esta patología en ancianos o la falta de conocimiento de esta entidad por parte de los médicos. Todo ello hace que la clínica del SAHS sea distinta en este grupo poblacional.

La hipersomnia, relacionada con el SAHS y su gravedad, es con frecuencia más difícilmente identificable en los individuos de edad avanzada, lo cual influye de una manera clara en la falta de consultas médicas por este motivo. Ello se debe sobre todo a su elevada prevalencia (19), su inespecificidad como síntoma y la dificultad en su medición, pudiendo observarse en otras enfermedades como la obesidad, las comorbilidades cardiorrespiratorias y las enfermedades que provocan dolor. También se puede observar en la depresión, el uso de psicotropos, el sueño desestructurado, la disminución de la actividad motora (20). Todo ello puede hacer que pase desapercibida

tanto por el paciente como por el médico. Debido a que en los pacientes de edad avanzada la clínica es paucisintomática muchos de estos pacientes acuden a las consultas de sueño por síntomas neurocognitivos y cardiovasculares (síntomas depresivos (21,22), crisis epilépticas (23), glaucoma (24), nicturia (25), caídas frecuentes (26), demencia (27,28) o eventos cardiovasculares (29)), los cuales parecen relacionarse con la presencia de SAHS. Esto pone de manifiesto la necesidad de nuevas herramientas diagnósticas específicas para los pacientes de edad avanzada.

3. Dificultades en el diagnóstico del SAHS en el anciano

A pesar de que la prevalencia de la apnea del sueño es mucho mayor en la población de edad avanzada, desconocemos cómo podemos predecir o sospechar clínicamente un SAHS en la población anciana. Hasta la fecha no existe un consenso claro sobre las características clínicas y criterios necesarios para el diagnóstico del SAHS en estos pacientes. Identificar los SAHS presentes pero no diagnosticados en la población de edad avanzada requiere un enfoque diferente, ya que en este grupo poblacional el SAHS presenta un espectro más amplio de presentación. Los signos y síntomas tradicionales, tales como los ronquidos, la somnolencia diurna, la circunferencia del cuello o las anomalías craneofaciales, no presentan una asociación tan significativa con la presencia de SAHS como en los pacientes más jóvenes.

El algoritmo diagnóstico que proponen las guías vigentes es común a jóvenes y ancianos. En cuanto los métodos diagnósticos utilizados, se recomienda el uso de la polisomnografía (PSG) tras un resultado negativo en la poligrafía respiratoria (PR), en aquellos pacientes con patología cardiopulmonar de base, inestabilidad del sueño, toma de psicotropos que alteren la arquitectura del sueño o la sospecha de diagnósticos alternativos (30,31) (como el síndrome de piernas inquietas o la presencia de eventos centrales (32)). Los dispositivos simplificados poseen la ventaja de permitir que el

paciente descanse en su ambiente habitual. Sin embargo plantean ciertos inconvenientes como la menor habilidad del anciano en el manejo de estos dispositivos, los frecuentes despertares por nicturia o las alteraciones neurocognitivas. Todo ello da lugar a un aumento de registros no válidos (33).

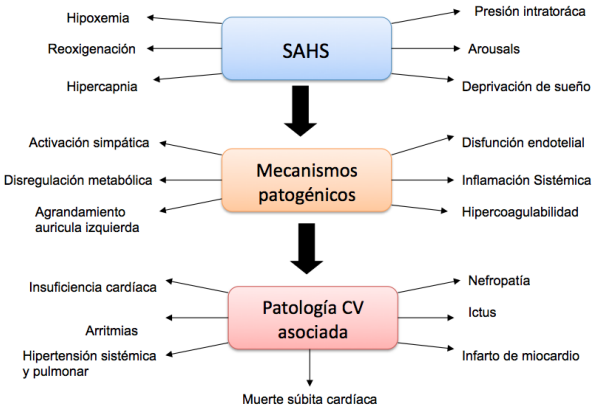
Existe una dificultad diagnóstica añadida y no aclarada a día de hoy, el desconocimiento de cuál es el punto de corte de IAH que debe ser considerado como patológico en el anciano. Por otra parte tampoco se conoce que porcentaje de TRS son debidos a la edad del paciente y no tienen un impacto negativo sobre el mismo, ni qué síntomas clínicos debemos tener en cuenta para el diagnóstico. Los pacientes de edad avanzada por tanto, además de presentar una clínica diferente, precisan dispositivos validados específicamente para ellos, ya que en este momento, la validación de los mismos en este grupo de edad no ha sido probada.

4. Morbilidad y mortalidad asociada al SAHS en el anciano

4.1. Consecuencias cardiovasculares del SAHS

El impacto generalizado del SAHS en el anciano pone de manifiesto su importancia en cuanto al aumento de morbimortalidad y su relevancia en el pronóstico del paciente (34,35). El SAHS está vinculado en las personas de edad avanzada a algunas de las enfermedades más prevalentes y que causan mayor mortalidad en el anciano. La mayoría de estudios realizados hasta la fecha coinciden en que el SAHS no tratado supone un factor de riesgo tanto de eventos cardiovasculares mortales como no mortales de manera global (36-44). Los mecanismos que subyacen tras esta asociación **(Figura 1)** acaban desembocando en disfunción endotelial, aterosclerosis y eventos cardiovasculares. Otros autores, sin embargo, no han encontrado una relación significativa entre los TRS y los eventos cardiovasculares en este grupo de población (45-47).

Figura 1. Componentes fisiopatológicos del SAHS, activación de mecanismos patogénicos cardiovasculares y enfermedad cardiovascular establecida.



Adaptado de Somers VK, White DP, Amin R, et al. Circulation 2008; 118: 1080–1111.

En algunos estudios en los que no se ha excluído a los pacientes de edad avanzada se ha podido demostrar que la gravedad del SAHS medida mediante el IAH se asocia a un incremento de riesgo cardiovascular (36,41,37). El estudio de Marín et al en el 2005, tras un prolongado seguimiento de más de diez años de una cohorte de más de mil pacientes entre los que había pacientes de mediana edad y un escaso número de pacientes ancianos, demostró que existía un exceso de riesgo de eventos cardiovasculares tanto mortales como no mortales en los pacientes que padecían un SAHS. Para este trabajo se tomó como variable resultado cualquier episodio de ictus o cardiopatía isquémica durante el seguimiento (41). Posteriormente otros autores han obtenido resultados similares (44,45). Los estudios de mortalidad de Martínez-García et al en ancianos (48) y el de Campos-Rodríguez et al en mujeres (37), han aportado sólida evidencia sobre el aumento de riesgo de eventos cardiovasculares mortales en ancianos con SAHS grave no tratado y en mujeres de todas las edades con SAHS grave no tratado, respectivamente.

Los grandes estudios realizados hasta la fecha, han sido realizados en hombres de mediana edad, no en una cohorte exclusiva de ancianos. Algunos autores han

demostrado que los pacientes ancianos presentan un riesgo aumentado de elevación de la PA nocturna, eventos cardiovasculares mortales,

arritmias y mortalidad general (17, 49-52). Sin embargo, otros autores sostienen que este aumento de mortalidad no está presente en los pacientes ancianos y sí en los pacientes de menor edad (53,54). En la Cohorte del SHHS, no se observó un aumento de mortalidad global en relación con la gravedad del SAHS en aquellos pacientes mayores de setenta años. Tampoco se objetivó un aumento de eventos coronarios en este grupo de pacientes (54). Por el contrario, sí pudo demostrarse un incremento en la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares, debidos sobre todo a insuficiencia cardíaca (40). Lavie y Lavie explicaron estas diferencias paradójicas entre jóvenes y ancianos mediante la teoría del precondicionamiento isquémico ("ischemic preconditioning"). Según esta teoría, la hipoxia intermitente podría promover a largo plazo la formación de neovascularización colateral, la cual teóricamente protegería a estos individuos de eventos coronarios (55). El estudio de Muñoz et al, demostró en una cohorte de pacientes mayores de setenta años con SAHS, seguidos de manera prospectiva durante seis años, que los pacientes con SAHS grave presentan un aumento de riesgo de padecer un ictus isquémico respecto a los pacientes con un SAHS leve-moderado (42). El trabajo de mortalidad de Martínez-García et al, demostró que el SAHS grave no tratado se asociaba a un incremento de riesgo de mortalidad cardiovascular en ancianos de ambos sexos. Este exceso de mortalidad fue el resultado de un aumento en la mortalidad debida sobre todo a ictus e insuficiencia cardíaca. De igual manera, se observó que el tratamiento mediante CPAP se asociaba a un descenso de este riesgo hasta alcanzar niveles similares a los individuos que no padecen un SAHS (48).

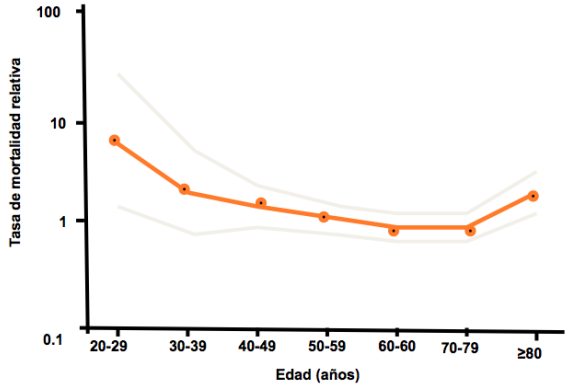
Un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente por Barbé et al en el que fueron excluidos los pacientes mayores de 70 años evaluó la incidencia del evento conjunto hipertensión arterial-evento cardiovascular mortal o no mortal en una cohorte de pacientes sin hipersomnia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes grupos de gravedad y los pacientes sin SAHS (56).

4.2. Impacto del SAHS sobre la mortalidad

La mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha de mortalidad del SAHS no han sido realizados en cohortes exclusivas de ancianos. Por ello, se mantiene la controversia sobre si la presencia de un SAHS produce un exceso de mortalidad general en ancianos. En general, la mayoría de estudios incluían individuos de todas las edades con un escaso número de pacientes ancianos. Así, He et al observaron un exceso de mortalidad que sólo era significativo en aquellos individuos menores de 50 años (57)**.** Estudios más recientes han puesto de manifiesto un exceso de mortalidad en pacientes con exceso de TRS (34,35)**,** sobre todo en los individuos de menor edad que no siguieron tratamiento con CPAP. Otros autores, como Ancoli-Israel et al (52), observaron en pacientes mayores de 65 años una mayor mortalidad en pacientes con un SAHS grave. Este aumento de mortalidad, no parecía estar relacionado de manera directa con el IAH, sino con un exceso de patología cardiovascular resultante, que sí se relacionaba directamente con este exceso de mortalidad. Martínez-García et al observaron en individuos mayores de 73 años, que aquellos pacientes con un SAHS no tratado y un IAH superior a 20 h^{-1}, presentaban un exceso de mortalidad con respecto a aquellos que no padecían un SAHS, o que lo padecían y estaban tratados de forma efectiva mediante CPAP (36). Parra et al en un estudio de dos años de seguimiento de pacientes con una media de edad de 72 años, observaron que a cada incremento de un punto del IAH, se evidenciaba un incremento del 5% de mortalidad (58). Lavie et al, en

una amplia cohorte de sujetos seguidos durante cuatro años, observaron que en aquellos sujetos que presentaban un SAHS grave, el exceso de mortalidad sólo era identificable en los varones menores de 50 años ajustado por edad e IMC (53) (**Figura 2**). Punjabi et al, analizando el subgrupo de pacientes mayores de 70 años de ambos sexos en la cohorte del Sleep Heart Health Study, no observaron un exceso de mortalidad general en relación con la gravedad del SAHS (54)**.** Martínez-García et al en un estudio reciente en el que se incluyeron 939 ancianos estudiados por sospecha de SAHS, demostraron una asociación independiente entre el SAHS grave no tratado mediante CPAP y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes tratados con CPAP y aquellos con SAHS leve-moderado sin CPAP presentaron una mortalidad similar a los sujetos control. El incremento de mortalidad cardiovascular global fue debido al aumento en la mortalidad por ictus e insuficiencia cardíaca, pero no por cardiopatía isquémica (48).

Figura 2. Tasas de mortalidad general e intervalos del 95% de confianza (IC95%) por grupos de diez años en hombres con un índice de alteración respiratoria >30 en relación con la tasa de mortalidad general en la población general en Israel**p<0,01#P<0,007; valores de p ajustados para múltiples comparaciones 0.007.



Adaptado de Lavie P, Lavie L y Herer P. Eur Respir J. 2005;27:1–7.

4.3 Deterioro cognitivo y de calidad de vida

A diferencia de los pacientes más jóvenes, las variables que más influyen en el anciano en el deterioro de la calidad de vida son las comorbilidades y la propia edad (5), por encima de las variables de sueño y la hipersomnia (59,60).

En los pacientes de edad avanzada algunas alteraciones neurocognitivas asociadas al SAHS como el déficit de atención, la vigilancia psicomotora o la velocidad de respuesta (61-63), en ocasiones son debidas al resultado de la edad, lo que supone un reto diagnóstico por la mayor dificultad en su evaluación. Las dos alteraciones neurocognitivas más frecuentemente asociadas a un exceso de TRS en el anciano, que en ocasiones se presentan unidas, son la demencia y la depresión (64). Estas podrían ser el resultado de la fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente nocturna (65). Algunos autores han relacionado la gravedad del SAHS con la presencia de enfermedad de Alzheimer (66,67). Con la base científica disponible hasta el momento, podríamos decir que las alteraciones neurocognitivas presentes en el paciente anciano que padece un SAHS se producen sobre todo en individuos con un IAH superior a 30 h^{-1}, o un IAH menor si se acompaña de hipersomnia patológica.

En lo referente al impacto económico de esta enfermedad, el mayor gasto de los pacientes ancianos con SAHS está relacionado con las consecuencias cardiovasculares del mismo y con la toma de psicotropos. Algunos autores han demostrado que aquellos pacientes que presentan SAHS generan prácticamente el doble de gasto sanitario que aquellos que no lo padecen. Entre los pacientes con SAHS, los ancianos generan a su vez el doble de gasto sanitario que los más jóvenes (68).

5. ¿Debemos tratar el SAHS de igual manera en los ancianos?

El tratamiento estándar del SAHS tanto en jóvenes como en ancianos es la CPAP, la cual ha demostrado una clara mejoría en la vigilancia, la atención, las alteraciones neurocognitivas, la prevención de accidentes y los eventos cardiovasculares. Las decisiones terapéuticas actuales están basadas en resultados de ensayos clínicos realizados en población general, y las guías vigentes recuerdan que la edad no debe suponer un obstáculo para el tratamiento con CPAP en ancianos (30).

En general, los ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con SAHS, han sido realizados en pacientes con edades inferiores a los 60 años. De forma global, el resultado de los primeros estudios realizados fue que el tratamiento con CPAP disminuye de forma significativa los TRS, lo cual normaliza la arquitectura del sueño con una disminución de la fase I de sueño superficial e incremento de las fases de sueño profundo. El resultado de esto es una mejoría en los síntomas relacionados con el SAHS, especialmente de la hipersomnia. El efecto de la CPAP sobre las variables neurocognitivas no ha obtenido resultados homogéneos en los diferentes estudios. Chong et al observaron una mejora significativa en la hipersomnia tras seis semanas de tratamiento en pacientes con Alzheimer, con buena tolerancia (61). Los resultados referentes al efecto en la calidad de vida son inconsistentes. Con respecto a los efectos cardiovasculares, Zhang et al**,** en un estudio realizado en pacientes mayores de 60 años con un IAH medio de 37 h^{-1}, no hallaron deterioro en las variables analíticas estudiadas (hematocrito, viscosidad sanguínea, agregación plaquetaria, coagulabilidad y niveles de fibrinógeno) (62). Hsu et al no observaron efectos del tratamiento mediante CPAP sobre la somnolencia, la calidad de vida o la recuperación neurológica en pacientes con SAHS grave que habían sufrido un ictus (63). El resto de estudios que no excluyen a pacientes ancianos obtuvieron resultados dispares. Barbé et al, y Durán et al, demostraron que existe un descenso aproximado de 2 mmHg de las cifras tensionales de los pacientes con buena tolerancia a la CPAP (64,65). Parra et al no observaron un efecto significativo en la recuperación funcional, la calidad de vida o la mortalidad, en un estudio de dos años de seguimiento en pacientes en fase aguda de ictus (66). El único ensayo clínico hasta la fecha exclusivamente en pacientes ancianos ha sido el realizado por Martínez-García et al, en el cual se ha observado que el tratamiento con CPAP en los ancianos con SAHS grave da lugar a un mejoría en la calidad de vida, un descenso

significativo de los síntomas relacionados con el sueño, de los índices de ansiedad y depresión y la mejoría de algunos aspectos neurocognitivos (67).

Existen pocos estudios que analicen el efecto de la CPAP en ancianos, y la mayoría de ellos se centran en la enfermedad cerebrovascular y los trastornos neurocognitivos. Aloia et al observaron en un pequeño grupo de pacientes, que tras tres meses de tratamiento se producía una mejoría en la capacidad de atención y en las actividades psicomotoras y verbales (68). Martínez-García et al observaron una mejoría de la hipersomnia tanto en pacientes jóvenes como mayores, a pesar de que en estos últimos la mejoría de la calidad de vida tras en tratamiento fue menor (5)**.** Marín et al observaron un efecto positivo sobre los eventos cardiovasculares mortales y no mortales en los pacientes que toleraron la CPAP (41). En dos estudios de pacientes seguidos dos y cinco años, la CPAP demostró reducir la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares (sobre todo de un segundo ictus) así como la mortalidad, llegando esta a igualarse a los pacientes sin SAHS o con enfermedad leve (36,69). Martínez-García et al, en un estudio realizado exclusivamente en ancianos observaron un exceso de mortalidad cardiovascular en ancianos de ambos sexos con SAHS grave no tratado, consiguiendo el tratamiento con CPAP disminuir este exceso de mortalidad a niveles semejantes a los ancianos sin SAHS (48)**.**

Con respecto al cumplimiento del tratamiento, existen una serie de características asociadas a un peor cumplimiento de la CPAP, como son: vivir sólo, menor sintomatología, alteraciones cognitivas, comorbilidades o deficiencias neurológicas (70). A pesar de ello, los pacientes ancianos tienen un cumplimiento similar a los jóvenes (71,72).

6. Conclusiones y perspectivas futuras.

La diferente prevalencia e impacto del SAHS en el anciano pone de manifiesto la necesidad de desarrollar herramientas específicas para este grupo poblacional. Hasta el momento desconocemos el valor de determinadas variables clínicas en los ancianos, del mismo modo que no disponemos de criterios diagnósticos validados que nos permitan establecer cual es el punto de corte del IAH que se puede considerar patológico. Precisamos determinar una serie de características clínicas necesarias que nos permitan identificar que ancianos presentan un mayor riesgo de SAHS, así como desarrollar herramientas diagnósticas validadas en ancianos y de bajo coste con las que realizar el screening en este grupo de riesgo. Por otro lado, a pesar del creciente porcentaje de pacientes mayores de 65 años remitidos a las unidades de sueño para estudio de un posible SAHS y de las recomendaciones actuales de tratar a estos pacientes de igual modo que a aquellos de menor edad, apenas existen estudios realizados en el grupo de pacientes de edad igual o superior a los 80 años. De ahí que surjan preguntas como si se debe prescribir el tratamiento con CPAP a pacientes que han sobrevivido hasta esta edad o si se debe de retirar la CPAP cuando llegan a edades tan extremas. Cada vez disponemos de una evidencia más sólida basada en estudios observacionales de las consecuencias de esta enfermedad en lo referente al aumento de la mortalidad, el riesgo de complicaciones cardiovasculares, el empeoramiento en la calidad de vida y del estado neurocognitivo o del papel del tratamiento en los pacientes ancianos con SAHS grave. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que analicen el impacto de esta patología sobre las diferentes esferas en los ancianos con un SAHS leve o moderado. Serán por tanto necesarios ensayos clínicos realizados en poblaciones exclusivas de ancianos para profundizar en todos estos aspectos en los próximos años.

BIBLIOGAFÍA:

1. CHRISTENSEN K, DOBLHAMMER G, RAU R, VAUPEL JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet. 2009;374:1196–208.

2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Disponible en: www.ine.es Última visita febrero 2014.

3. YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S. The occurrence of Sleep Disorders Breathing among middle age adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230–1236.

4. DURAN J, ESNAOLA S, RUBIO R, DE LA TORRE G, SOLLES J, GOICOLEA A, ET AL. Prevalence of obstructive sleep apnoea-hypopnoea and related clinical features in the elderly. A population based-study in the general population aged 71-100. WFSRS. World Conference Sleep odyssey 2001. Punta del Este. Uruguay;

5. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, SOLER-CATALUÑA JJ, ROMÁN-SÁNCHEZ P, GONZÁLEZ V, AMORÓS C, MONTSERRAT JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. Sleep Med 2009; 10: 104–111.

6. TERÁN SANTOS J, JIMENEZ GOMEZ A, CORDERO GUEVARA JA. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. N Engl J Med 1999; 340: 847–851.

7. BARBE F, PERICAS J, MUÑOZ A, FINDLEY L, ET AL. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 18–22.

8. MASA JF, RUBIO M, FINDLEY LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1407–1412.

9. SOMERS VK, WHITE DP, AMIN R, ET AL. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College Of Cardiology Foundation

Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. Circulation 2008; 118: 1080–1111.

10. DUFFY JF, ZEITZNER JM, RIMMER DW. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;282:e297–303.

11. COLLOP NA. The significance of sleep-disordered breathing and obstructive sleep apnea in the elderly. Chest. 1997;112:867–8.

12. LAUNOIS SH, PÉPIN JL, LÉVY P. Sleep apnea in the elderly: A specific entity? Sleep Med Rev. 2007;11:87–97.

13. BLOOM HG, AHMED I, ALESSI CA, ANCOLI-ISRAEL S, BUYSSE DJ, KRYGER MH, ET AL. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. J Am Geriatr Soc. 2009;57:761–89.

14. WHITE DP, LOMBARD RM, CADIEUX RJ, ZWILLICH CW. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. J Appl Physiol. 1985;58: 365–71.

15. EIKERMANN M, JORDAN AS, CHAMBERLIN NL, GAUTAM S, WELLMAN A, LO YL. The influence of aging on pharingeal collapsibility during sleep. Chest. 2007;131: 1702–9.

16. HARRINGTON JJ, LEE-CHONG T. Sleep and older adults. Clin Chest Med. 2007;28: 673–84.

17. BLIWISE DL. Normal aging. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 26–42.

18. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, DURÁN J, MONTSERRAT JM, ET AL. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas. Arch. Bronconeumol. 2010;46(9):479-488.

19. BIXLER EO, VGONTZAS AN, LIN HM, CALHOUN SL, VELA-BUENO A, KALES A. Excessive daytime sleepiness in a general population simple: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depresion. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90: 4510–5.

20. WHITNEY CW, ENROGHT PL, NEWMAN B, BONEKAT W, FOLEY D, QUAN SF. Correlates of daytime sleepiness in 4578 elderly persons: the Cardiovascular Health Study. Sleep. 1998;21:27–36.

21. ENRIGHT PL, NEWMAN AB, WAHL PW, MANOLIO TA, HAPONIK EF, BOYLE PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5201 older adults. Sleep. 1996;19:531–8.

22. SAUNAMAKI T, JEHKONEN M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. Acta Neurol Scand. 2007;116:277–88.

23. ANNETTE M, CHIHOREK, ABOU-KHALIL B, MALOW BA. Obstructve sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. Neurology. 2007;69:1823–7.

24. ABDAL H, PIZZIMENTI JJ, PURVIS CC. The eye in sleep apnea syndrome. Sleep Med. 2006;7:107–15.

25. ENDERSHAW YW, JONSON TM, KUTNER MH, OUSLANDER JG, BLIWISE DL. Sleep- disordered breathing and nocturna in older adulys. J Am Geriatr Soc. 2004;52:957–60.

26. BRASSINGTON GS, KING AC, BLIWISE DL. Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adulys aged 64–99 years. J Am Geriatr Soc. 2000;48:1234–40.

27. KADOTANI H, KADOTANI T, YOUNG T, PEPPARD PE, FINN L, COLRAIN IM, ET AL. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breath- ing in adults. JAMA. 2001;285:2888–90.

28. GOTTLIEB DJ, DESTEFANO AL, FOLEY DJ, MIGNOT E, REDLINE S, GIVELBER RJ, ET AL. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: The Sleep Heart Health Study. Neurology. 2004;63:664–8.

29. MUÑOZ R, DURÁN-CANTOLLA J, MARTÍNEZ-VILA E, GALLEGO J, RUBIO R, AIZPURU F, ET AL. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. Stroke. 2006;37:2317–21.

30. DURÁN-CANTOLLA J, MARTÍNEZ-GARCÍA MA, MARÍN JM, FERRER A, CORRAL J, MASA JF, ET AL. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (2010). Arch Bronconeumol. 2011; 47: 143-56.

31. MISRA S, MALOW BA.Evaluation of sleep disturbances in older adults. Clin Geriatr Med. 2008;24:15–26.

32. NORMAN D, LOREDO JS. Obstructive sleep apnea in older adults. Clin Geriatr Med. 2008;24:151–65.

33. MOSKO SS, DICKEL MJ, PAUL T, LATOUR T, DHILLON S, GRANIM A, ET AL. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident seniors. J Am Geriatr Soc. 1988;36:502–8.

34. MARTÍ S, SAMPOL G, MUÑOZ X, TORRES F, ROCA A, LLOBERES P, ET AL. Mortality in severe sleep apnoea/hipopnoea syndrome patients: impact of treatment. Eur Respir J. 2002;20:1511–8.

35. CAMPOS-RODRIGUEZ F, PEÑA-GRIÑAN N, REYES-NUÑEZ N, DE LA CRUZ-MORÓN I, PÉREZ-RONCHEL J, DE LA VEGA-GALLARDO F, ET AL. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome treated with positive airway pressure. Chest. 2005;128:624–33.

36. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, SOLER-CATALUÑA JJ, EJARQUE-MARTIÍNEZ L, ET AL. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 36–41.

37. CAMPOS-RODRÍGUEZ F, MARTÍNEZ-GARCÍA MA, DE LA CRUZ-MORON I, ET AL. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. Ann Intern Med. 2012;156:115–22.

38. ARZT M, YOUNG T, FINN L, SKATRUD JB, BRADLEY TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1447–1451.

39. REDLINE S, YENOKYAN G, GOTTLIEB DJ, SHAHAR E, O'CONNOR GT, RESNICK HE, DIENER-WEST M, SANDERS MH, WOLF PA, GERAGHTY EM, ALI T, LEBOWITZ M, PUNJABI NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:269– 277.

40. GOTTLIEB DJ, YENOKYAN G, NEWMAN AB, O'CONNOR GT, PUNJABI NM, QUAN SF, et al Prospective study of obstructive sleep apnea and incident

coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122:352–360.

41. MARIN JM, CARRIZO SJ, VICENTE E, AGUSTI AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365:1046 –1053.

42. MUÑOZ R, DURÁN-CANTOLLA J, MARTÍNEZ-VILA E, GALLEGO J, RUBIO R, AIZPURU F, ET AL. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. Stroke. 2006;37:2317–21.

43. PEKER Y, CARLSON J, HEDNER J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. Eur Respir J. 2006;28:596–602.

44. SHAH NA, YAGGI HK, CONCATO J, MOHSENIN V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. Sleep Breath. 2010;14:131–136.

45. PHILLIPS BA, BERRY DT, LIPKE-MOLBY TC. Sleep-disordered breathing in healthy, aged persons. Fifth and final year follow-up. Chest. 1996;110:654–8.

46. ENRIGHT PL, NEWMAN AB, WAHL PW, MANOLIO TA, HAPONIK EF, OYLE PJ. Prevalence and correlates of snoring and bserved apneas in 5201 older adults. Sleep. 1996;19:531–8.

47. HAAS DC, FOSTER GL, NIETO FJ, REDLINE S, RESNICK HE, ROBBINS JA, ET AL. Age- dependent associations between sleep-disordered breathing and hyperten- sion: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. Circulation. 2005;111:614–21.

48. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, CATALÁN-SERRA P, SOLER-CATALUÑA JJ, ALMEIDA-GONZALEZ C, DE LA CRUZ MORÓN I,ET AL. Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly: Role of Long-Term Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Prospective Observational Study . Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 186: 909-916.

49. MEHRA R, STONE KL, VAROSY PD, HOFFMAN AR, MARCUS GM, BLACKWELL T, ET AL. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. Arch Intern Med. 2009;169:1147–55.

50. JOHANSSON P, ALEHAGEN U, SVANBORG E, DAHLSTRÖM U, BROSTRÖM A. Sleep disordered breathing in an elderly community-living population: Relationship to cardiac function, insomnia symptoms and daytime sleepiness. Sleep Med. 2009;10:1005–11.

51. ENDESHAW YW, WHITE WB, KUTNER M, OUSLANDER JG, BLIWISE DL. Sleep- disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64:280–5.

52. ANCOLI-ISRAEL S, KRIPKE DF, KLAUBER MR, FELL R, STEPNOWSKY C, ESTLINE E, ET AL. Morbidity, mortality and sleep disordered breathing in community dwelling elderly. Sleep. 1996;19:277–82.

53. LAVIE P, LAVIE L, HERER P. All cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. Eur Respir J. 2005;27:1–7.

54. PUNJABI NM, CAFFO BS, GOODWIN JL, GOTTLIEB DJ, NEWMAN AB, O'CONNOR GT, ET AL. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. PLoS Med 2009;6:e1000132.

55. LAVIE L, LAVIE P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. Med Hypotheses. 2006;66:1069–73.

56. BARBE F, DURAN-CANTOLLA J, SANCHEZ-DE-LA-TORRE M, MARTINEZ-ALONSO M, CARMONA C, ET AL. (2012) Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. Jama 307: 2161–2168.

57. HE J, KRYGER MH, ZORICH FJ, CONWAY W, ROTH T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. Chest. 1988;94:9–14.

58. PARRA O, ARBOIX A, MONTSERRAT JM, QUINTO L, BECHICH S, GARCÍA-EROLES L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. Eur Respir J 2004; 24: 267–272.

59. STEPNOWSKY C, JOHNSON S, DIMSDALE J, ANCOLI-ISRAEL S. Sleep apnea and health- related quality of life in African-American elderly. Ann Behav Med. 2000;22: 116–20.

60. BALDWIN CM, GRIFfiTH KA, NIETO J, O'CONNOR GT, WALSLEBEN JA, REDLINE S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. Sleep. 2001;24:96–105.

61. CHONG M, AYALON L, MARLER M, LOREDO J, COREY-BLOOM J, PALMER B, ET AL. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in mild-moderate Alzheimer's disease patients with sleep disordered breathing. J Am Geriatr Soc. 2006 May;54(5):777-81.

62. ZHANG X, YIN K, WANG H, SU M, YANG Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep apnea in the prethrombotic state. Chin Med J (Engl). 2003;116:1426–8.

63. KAJASTE S, BRANDER PE, TELAKIVI T, PARTINEN M, MUSTAJOKI P. A cognitive- behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. Sleep Med. 2004;5:125–31.

64. BARBE F, DURAN-CANTOLLA J, CAPOTE F, DE LA PEÑA M, CHINER E, MASA JF, ET AL. Long-Term Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Hypertensive Patients With Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:18–26.

65. DURÁN-CANTOLLA J, AIZPURU F, MARTÍNEZ-NULL C, RUBIO R, TERÁN J, ALONSO M, ET AL. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) on Patients with recently diagnosed of systemic hipertension (SH) and obstructive sleep apnea-hypopnea (OSAH). American Thoracic Society Internation Conference 2008; 177: A805 May 16–21. Toronto, Ontario, Canada.

66. PARRA O, SÁNCHEZ-ARMENGOL MA, BONNIN M, ARBOIX A, GIL PERALTA A, CAMPOS F, ET AL. Utilidad del tratamiento con CPAP nasal en pacientes con primer episodio de ictus y síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS). Estudio multicéntrico (PII de sueño). Resultados preliminares. Arch Bronconeumol. 2008;44 (Espec. Congr.):206.

67. SELMA FERRER MJ, MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CHINER E, HERNÁNDEZ J, CORTÉS J, CATALÁN-SERRA P ET AL. Apnea Obstructiva del Sueño en pacientes ancianos. Papel del tratamiento con CPAP. Un ensayo clínico multicéntrico. Póster discusión 428. 47 Congreso Nacional SEPAR (Bilbao. 2014).

68. ALOIA MS, ILNICZKY N, DI DIO P. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. J Psychosom Res. 2003;56:549–53.

69. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, GALIANO-BLANCART R, ROMÁN-SÁNCHEZ P, SOLER-CATALUÑA JJ, CABERO-SALT L, SALCEDO-MAIQUES E. Continuous positive airway pressure in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. Chest 2005; 128: 2123–2129.

70. LEWIS KE, SEALE L, BARTLE IE, WATKINS AJ, VEDEN P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. Sleep. 2004;27:134–8.

71. PARISH JM, LYNG PJ, WISBEY J. Compliance with CPAP in elderly patients with OSA. Sleep Med 2000;1:209–214.

72. KOTSIKAS K, BROWNE HAK, GHIASSI R, ADAMS L, SIMONDS AK, MORRELL MJ. The determinants of therapeutic levels of continuous positive airway pressure in elderly sleep apnea patients. Respir Med. 2006;100:1216–25