

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Dispositivo médico inteligente no invasivo “Kalinix” en el diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Carla Nóvoa García

DIRECTORES

Myriam Calle Rubio
Juan Luis Rodríguez Hermosa

Madrid

© Carla Nóvoa García, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Doctorado en investigación en ciencias médico-quirúrgicas



TESIS DOCTORAL

Dispositivo médico inteligente no invasivo “Kalinix” en el diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA PRESENTADA POR

Carla Nóvoa García

DIRECTORES

Myriam Calle Rubio

Juan Luis Rodríguez Hermosa

Madrid

AGRADECIMIENTOS

A ti Mimí, la directora de orquesta. El corazón que marcó el compás. Sin ti nada hubiese sido posible. Te lo devolveré con creces. Contigo empieza y acaba todo.

A Isauro y Alicia, mis dos ángeles en la tierra. Mi hogar. Gracias por tanto amor. Gracias por regalarme un pasado del que me siento profundamente orgullosa. Intentaré no bajar el listón.

A Javi, por reunir todas esas cualidades que hacen que la vida sea como dar un paseo en bicicleta. Mi mayor cheerleader. Mi refugio. Cada línea escrita es también tuya porque en ellas están tu huella, tu cariño, las cañas antiestrés de los viernes y esa frase motivadora de “Carla, más se perdió en cuba y volvieron silbando” Gracias. Siempre juntos.

Y a los que me enseñaron que la vida hay que vivirla con pasión. Ellos saben quiénes son y esto también es suyo. Show must go on.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
SUMMARY	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS). Antecedentes: Descubrimiento, evolución y avances a lo largo del tiempo	10
1.1.1. Orígenes y primeros estudios	10
1.1.2. Consolidación del conocimiento y avances fisiopatológicos	11
1.1.3. Epidemiología y consecuencias clínicas	12
1.1.4. Tratamiento, diagnóstico y nuevas perspectivas.....	15
1.2. Definición	18
1.2.1. Definición clínica de la AOS.....	18
1.2.2. Prevalencia y factores de riesgo	20
1.2.3. Impacto socioeconómico	24
1.2.4. Otros trastornos del sueño	25
1.3. Fisiopatología.....	29
1.3.1. Colapso de la vía aérea superior	29
1.3.2. Umbral bajo del despertar	33
1.3.3. Aumento de la ganancia del bucle	34
1.3.4. Función de los músculos dilatadores de la vía aérea superior	36
1.3.5. Desplazamiento nocturno de líquidos hacia la parte superior del cuerpo	38
1.3.6. Vías respiratorias y tensión superficial.....	39
1.3.7. Volumen pulmonar y estabilidad de la vía aérea.....	40
1.3.8. Alteraciones morfológicas.....	40
1.3.9. Abordajes terapéuticos y consecuencias del colapso	42
1.4. Anatomía de la Vía Aérea Superior	44
1.4.1. Estructuras involucradas: nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, paladar blando, lengua, amígdalas	44
1.4.2. Anatomía específica de la vía aérea superior	45
1.4.3. Comportamiento dinámico de los tejidos de las vías aéreas superiores ..	48
1.4.4. Función de la mucosa y mecanismos de defensa en las vías respiratorias superiores.....	49

1.4.5.	Composición tisular y distribución de la grasa	51
1.4.6.	Influencia de la postura y posición de la cabeza y la mandíbula	51
1.4.7.	Variaciones anatómicas que predisponen a la AOS (retrognatia, hipertrofia amigdalara, macroglosia).....	52
1.5.	Sintomatología y consecuencias	54
1.6.	Diagnóstico	55
1.6.1.	Métodos diagnósticos	55
1.6.2.	Criterios diagnósticos	56
1.6.3.	Nuevos retos diagnósticos la AOS	57
2.	HIPÓTESIS.....	59
3.	OBJETIVOS	60
4.	METODOLOGÍA.....	61
4.1.	Descripción del producto en investigación.....	61
4.2.	Población del estudio	64
4.3.	Diseño del estudio.....	65
4.4.	Variables analizadas para el objetivo principal.....	66
4.5.	Variables de seguridad	67
4.6.	Evaluación de seguridad	69
4.7.	Tamaño muestral.....	70
4.8.	Análisis estadístico	71
4.9.	Consideraciones éticas	72
5.	RESULTADOS.....	74
5.1.	Población evaluada	74
5.2.	Características sociodemográficas	75
5.2.1.	Clasificación por severidad	77
5.2.2.	Correlación y regresión lineal.....	78
5.2.3.	Método Bland-Altman de concordancia	79
5.2.4.	Equivalencia mediante TOST	80
5.2.5.	Prueba t pareada y normalidad.....	84
5.3.	Resultados de seguridad.....	86
5.3.1.	Seguridad de la calidad de los datos	86
5.3.2.	Incidencia de acontecimientos adversos.....	86
5.3.3.	Gravedad y relación causal	86
5.3.4.	Eventos adversos graves.....	87

5.3.5.	Confort y satisfacción	87
5.3.6.	Resultados de seguridad en estudios previos (preclínicos).....	87
6.	DISCUSIÓN.....	89
7.	CONCLUSIONES	97
8.	ÍNDICE DE TABLAS	98
9.	ÍNDICE DE FIGURAS.....	99
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	100
11.	ANEXOS.....	116
	ANEXO I	116
	ANEXO II	123
	ANEXO III	125
	ANEXO IV	127
	ANEXO V	128

ABREVIATURAS

AASM: American Academy of Sleep Medicine

ACP: American College of Physicians

ADE Efecto adverso del dispositivo

AOS: Apnea obstructiva del sueño

CLCSA: Estudio Longitudinal Canadiense sobre el Envejecimiento

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

EDS: Somnolencia diurna excesiva

EEG: Electroencefalograma

EMG: Electromiografía

EOG: Electrooculograma

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESS: Escala de Somnolencia de Epworth

HIF: Factores inducibles por hipoxia

HNS: Estimulación del nervio hipogloso

HSAT: (*Home Sleep Apnea Test*)

HW: Hardware

IAH: Índice de apnea-hipopnea

IMC: Índice de masa corporal

ODI: Índice de desaturación de oxígeno

PNTs: Procedimientos normalizados de trabajo

PRD: Poligrafía respiratoria domiciliaria

PSG: Polisomnografía

RERAs: Arousals relacionados con el esfuerzo respiratorio

RM: Resonancia magnética

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SPI: Síndrome de las piernas inquietas

SW: Software

TC: Tomografía computarizada

TCC: Terapia cognitivo-conductual

TCSR: Trastorno de conducta durante el sueño REM

TES: Estimulación eléctrica transcutánea

UAS: Upper Airway Stimulation

RESUMEN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una patología prevalente e infradiagnosticada, cuyo abordaje se ve limitado por las barreras logísticas y económicas de la polisomnografía (PSG) convencional, considerada el estándar de referencia. El presente estudio piloto evaluó el dispositivo Kalinix®, un sistema portátil de electroestimulación no invasiva submentoniana dotado de algoritmos inteligentes para la detección y tratamiento simultáneo de la AOS. El objetivo fue validar su capacidad diagnóstica frente a la PSG y analizar su perfil de seguridad.

En condiciones domiciliarias y con registro simultáneo a PSG, Kalinix® mostró una fuerte correlación con el índice de apnea-hipopnea (IAH) medido por PSG ($r=0,97$; $p<0,025$), con una alta concordancia en la clasificación de severidad y un rango de precisión del 80–92%. El análisis de equivalencia mediante TOST confirmó que el dispositivo es estadísticamente equivalente a la PSG (riesgo de error 2,5%). No se registraron efectos adversos graves, y las molestias reportadas fueron mínimas, transitorias y autolimitadas.

Además de su fiabilidad diagnóstica, Kalinix® ofrece potencial terapéutico mediante estimulación personalizada, lo que podría beneficiar a pacientes intolerantes o no adherentes a CPAP. Su implementación podría aumentar la capacidad diagnóstica, acortar los tiempos de intervención, mejorar la experiencia del paciente y optimizar los recursos sanitarios.

Se concluye que Kalinix® representa una innovación prometedora para una medicina del sueño más accesible, personalizada y eficiente. No obstante, se requieren estudios multicéntricos, aleatorizados y con seguimiento prolongado para confirmar su eficacia diagnóstica y terapéutica, evaluar su impacto en la calidad de vida y adherencia, y determinar su coste-efectividad frente a las rutas convencionales.

Palabras clave: obstructiva del sueño (AOS); adherencia terapéutica; coste-efectividad; diagnóstico domiciliario; dispositivos inteligentes; electroestimulación; estimulación submentoniana; índice de apnea-hipopnea (IAH); Kalinix®; medicina del sueño; nervio hipogloso; polisomnografía (PSG); presión positiva continua (CPAP); telemedicina.

SUMMARY

Obstructive sleep apnea (OSA) is a prevalent and underdiagnosed condition, whose management is limited by the logistical and economic barriers of conventional polysomnography (PSG), considered the reference standard. This pilot study evaluated the Kalinix® device, a portable system for non-invasive submental electrostimulation equipped with intelligent algorithms for the simultaneous detection and treatment of OSA. The aim was to validate its diagnostic capacity against PSG and to assess its safety profile.

Under home-use conditions and with simultaneous PSG recording, Kalinix® showed a strong correlation with the apnea–hypopnea index (AHI) measured by PSG ($r=0.97$; $p<0.025$), with high agreement in severity classification and an accuracy range of 80–92%. Equivalence testing using TOST confirmed that the device is statistically equivalent to PSG (error risk 2.5%). No serious adverse events were reported, and discomfort was minimal, transient, and self-limited.

In addition to its diagnostic reliability, Kalinix® offers therapeutic potential through personalized stimulation, which may benefit patients intolerant or non-adherent to CPAP. Its implementation could expand diagnostic capacity, shorten intervention times, improve patient experience, and optimize healthcare resources.

In conclusion, Kalinix® represents a promising innovation for more accessible, personalized, and efficient sleep medicine. However, multicenter, randomized, long-term follow-up studies are required to confirm its diagnostic and therapeutic efficacy, evaluate its impact on quality of life and adherence, and determine its cost-effectiveness compared with conventional pathways.

Keywords: *obstructive sleep apnea (OSA); therapeutic adherence; cost-effectiveness; home-based diagnosis; smart devices; electrostimulation; submental stimulation; apnea–hypopnea index (AHI); Kalinix®; sleep medicine; hypoglossal nerve; polysomnography (PSG); continuous positive airway pressure (CPAP); telemedicine.*

1. INTRODUCCIÓN

1.1. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS). Antecedentes: Descubrimiento, evolución y avances a lo largo del tiempo

1.1.1. Orígenes y primeros estudios

Las primeras descripciones del síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) en la literatura médica datan del siglo XIX. Según la revisión histórica de Lavie, los primeros casos de pacientes que probablemente padecían esta patología fueron descritos en esa época.¹ En 1877, Richard Caton describió el caso de un paciente con somnolencia extrema y episodios nocturnos de obstrucción respiratoria, una condición ahora identificada como apnea del sueño. En su presentación ante la Sociedad Clínica de Londres, Christopher Heath relacionó este caso con Joe, el personaje somnoliento de *Los papeles póstumos del Club Pickwick* de Charles Dickens.¹ A raíz de esto, en 1889 surgió el término "pickwickian" o "pickwickiano" para describir a sujetos con somnolencia excesiva y obesidad.

Sin embargo, el reconocimiento de la AOS como un trastorno respiratorio nocturno no se produjo hasta mediados del siglo XX. En 1956, Burwell et al. describieron un caso de un paciente obeso y somnoliento que acudió a consulta tras quedarse dormido durante una partida de póquer. Aunque actualmente se sabe que el paciente tenía apnea del sueño, los autores atribuyeron su hipoxia e hipercapnia a una insuficiencia respiratoria en lugar de a una obstrucción de la vía aérea.¹ Investigaciones previas, como las de Sieker et al. en 1955 y Morison en 1905, documentaron casos similares, aunque sin la misma notoriedad.

No fue hasta la década de 1960, con las primeras grabaciones electrofisiológicas durante el sueño en pacientes con características "pickwickianas", que la AOS comenzó a ser reconocida formalmente como un trastorno respiratorio nocturno.¹ No obstante, la naturaleza obstructiva de la apnea del sueño no fue claramente establecida hasta 1965, lo que permitió una mejor comprensión de la enfermedad.² Se observó que las personas afectadas presentaban episodios repetidos de colapso de la vía aérea superior, lo que resultaba en apneas (pausas completas en la respiración) o hipopneas (reducción parcial del flujo de

aire).³ Estos episodios provocaban desaturación y despertares recurrentes, lo que resultaba en una fragmentación del sueño y una somnolencia diurna excesiva.³

1.1.2. Consolidación del conocimiento y avances fisiopatológicos

En ese momento el número de especialistas dedicados a la investigación sobre el tema era reducido. Científicos de Europa y Estados Unidos se reunieron en 1972 en Rímini, Italia, en una conferencia organizada por Lugaresi y su equipo bajo el nombre de *Hipersomnia y respiración periódica*, cuyas actas fueron publicadas en el *Bulletin de Physiopathologie Respiratoire*. Este encuentro impulsó aún más la investigación en este campo.²

Cuatro años después, en 1976, Christian Guilleminault y su grupo de investigación de la Universidad de Stanford publicaron *The Sleep Apnea Syndromes*, donde definieron la AOS como el principal trastorno dentro de los síndromes de apnea del sueño y destacaron sus graves consecuencias para la población. En su trabajo, describieron en detalle los síntomas, signos y hallazgos característicos de esta patología. Además, definieron las apneas como la interrupción del flujo de aire en nariz y boca durante al menos 10 segundos y establecieron que un síndrome de apnea del sueño debía diagnosticarse cuando se registraban al menos 30 episodios de apnea en un período de 7 horas de sueño.⁴ Además, fueron los primeros en demostrar que la apnea del sueño no solo estaba asociada con la hipersomnolencia, sino también con una amplia variedad de síntomas nocturnos y diurnos, incluso en ausencia de obesidad. Esta publicación marcó un punto de inflexión en la medicina, al revelar que muchos trastornos previamente inexplicables tenían su origen en alteraciones respiratorias nocturnas. Desde entonces, la AOS ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, con un impacto considerable en la salud pública, la seguridad y la economía.⁴

En 1978, Remmers et al. realizaron el primer estudio fisiológico detallado sobre las obstrucciones repetitivas en la AOS. Descubrieron que la actividad del músculo geniogloso es baja al inicio del evento obstructivo, aumentando progresivamente hasta que el despertar cortical facilita la apertura de la vía

aérea. Según esta teoría, el despertar es un mecanismo esencial para restablecer la respiración.⁵ Durante la vigilia, los pacientes con AOS no presentan problemas respiratorios, pero en el sueño la actividad de los dilatadores faríngeos disminuye, lo que predispone al colapso de la vía aérea superior.⁶ En comparación con personas sanas, la vía aérea de los individuos con AOS es más estrecha y colapsable, lo que contribuye a la aparición del trastorno.⁵ Este estudio permitió profundizar en la patogénesis de la AOS, destacando que la facilidad con la que se estrecha la vía aérea y la respuesta del organismo a la obstrucción son factores clave en la severidad y presentación clínica de la enfermedad como la somnolencia diurna excesiva y las enfermedades cardiovasculares.⁵ Sin embargo, investigaciones recientes han cuestionado la necesidad del despertar para restaurar la permeabilidad de la vía aérea ya que se ha observado que muchos pacientes con AOS pueden mantener períodos de respiración estable sin despertares, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos compensatorios. Entre ellos, la capacidad del músculo geniogloso para responder a la apnea sin necesidad de despertar se ha identificado como un factor clave en la variabilidad de la gravedad de la AOS.⁵

Investigaciones realizadas entre 1990 y principios de los años 2000, como la de Ryan y Bradley, identificaron factores anatómicos, neuromusculares y hormonales que contribuyen al colapso de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Estos hallazgos resaltaron la complejidad y heterogeneidad de la AOS y la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados para su tratamiento.⁷

1.1.3. Epidemiología y consecuencias clínicas

En 1993, el trabajo de Young et al. consolidó el reconocimiento de la AOS como un importante problema sanitario al evidenciar su alta prevalencia en la población general y su asociación con diversos factores de riesgos cardiovascular.¹ Particularmente el *Wisconsin Sleep Cohort Study* desempeñó un papel fundamental para aumentar la concienciación sobre la importancia clínica de la AOS y su repercusión en la salud de la población.^{1,8,9} En esta misma línea, la American Thoracic Society ha destacado la gravedad de esta enfermedad debido a sus consecuencias a largo plazo y la necesidad de

abordarla de manera prioritaria.⁹ Desde entonces hasta nuestros días, se han realizado numerosos avances en la fisiopatología y diagnóstico de la AOS, que han permitido una comprensión más detallada y han favorecido un enfoque terapéutico más personalizado.

En el ámbito fisiopatológico, se ha identificado que la AOS es una enfermedad heterogénea con numerosos fenotipos y endotipos. Entre los principales factores anatómicos se encuentran la predisposición a una vía aérea superior colapsable o estrecha y el aumento de los tejidos blandos que rodean la faringe. Sin embargo, investigaciones más recientes han identificado otros factores determinantes, como la inestabilidad en el control respiratorio, la disfunción de los músculos dilatadores faríngeos y la alteración en la sensibilidad de los mecanorreceptores de la vía aérea superior.^{7,10,11} Estos hallazgos han impulsado el desarrollo de terapias dirigidas a estos fenotipos específicos, lo que abre nuevas vías para tratamientos más efectivos y personalizados.

En cuanto al diagnóstico de la AOS, el índice de apnea-hipopnea (IAH) se introdujo como una medida para estimar la gravedad, calculándose a partir del número de eventos respiratorios registrados durante el sueño, dividido por el total de horas de sueño.¹² Este índice ha sido ampliamente utilizado para diagnosticar y clasificar su severidad, aunque también ha sido cuestionado por no representar la totalidad de las características clínicas relevantes que engloban este trastorno.⁴ Por ello, se están investigando otros marcadores fisiológicos y biológicos con el objetivo de mejorar la evaluación y caracterización de esta enfermedad. Entre ellos destacan algunos como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la oximetría de pulso y la tonometría arterial periférica, los cuales podrían proporcionar una evaluación más completa y detallada.¹³

Por otro lado, la identificación de biomarcadores moleculares y el estudio del estrés oxidativo han sido áreas de creciente interés. Se ha demostrado que la hipoxia intermitente, característica de esta patología, genera un aumento significativo del estrés oxidativo, lo que produce una cascada de reacciones inflamatorias y disfunción endotelial. Estas alteraciones fisiológicas no solo afectan a la función respiratoria, sino que también generan disfunciones sistémicas particularmente a nivel metabólico y cardiovascular.¹⁴

Según Lavie (2003), la exposición repetida a episodios de hipoxia y reoxigenación en pacientes con AOS genera un aumento significativo en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), desencadenando un estado de inflamación sistémica. Estos efectos contribuyen al desarrollo de daño celular, alteraciones en la vasodilatación mediada por óxido nítrico y activación de vías inflamatorias crónicas.¹⁵ Además la severidad del estrés oxidativo en la AOS se correlaciona con el grado de fragmentación del sueño lo que sugiere que los grados más graves de AOS presentan un mayor riesgo de complicaciones sistémicas. A partir de estos hallazgos, se ha propuesto que futuras estrategias terapéuticas no solo deban centrarse en la corrección mecánica de la obstrucción de la vía aérea, sino también en la modulación de los efectos sistémicos del estrés oxidativo, explorando el uso de antioxidantes y terapias farmacológicas dirigidas contra estos efectos moleculares como enfoques complementarios al tratamiento convencional con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).^{14,15}

El reconocimiento de la AOS como una patología de gran impacto en la sociedad ha aumentado considerablemente en los últimos años. Actualmente, se considera un factor de riesgo independiente para diversas patologías crónicas, como hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 y accidentes cerebrovasculares.^{9,16} Los estudios epidemiológicos han estimado que la prevalencia de la AOS afecta entre el 2% y el 14% de la población general, con una prevalencia específica del 6% en mujeres y del 13% en hombres, aunque estas cifras pueden ser incluso mayores debido al infradiagnóstico de la enfermedad.^{8,9}

A nivel sintomático, estos pacientes suelen presentar una serie de síntomas debilitantes, como somnolencia diurna excesiva, ronquidos, episodios de nicturia y problemas de concentración lo que incrementa el riesgo de accidentes de tráfico y, por ende, se traduce en un problema de seguridad pública.^{8,9}

Desde una perspectiva económica, la AOS representa una carga significativa para el sistema de salud. En Italia, se estima que el costo total asociado a esta enfermedad oscila entre 10.7 y 32.0 mil millones de euros anuales, incluyendo los gastos de diagnóstico, tratamiento y el impacto negativo en la calidad de

vida.¹⁷ De manera similar, en Australia, los costos directos e indirectos relacionados con los trastornos del sueño, incluida la AOS, alcanzan aproximadamente 7.5 mil millones de dólares al año.⁹

En Europa, el coste varía entre 1.669 € y 5.186 € por paciente según el país. En Dinamarca, los gastos anuales adicionales directos e indirectos para pacientes con AOS ascienden a aproximadamente 3.860 €. En España, el gasto por paciente oscila entre 416,7 € y 894 €, dependiendo del método de diagnóstico y seguimiento utilizado. En Estados Unidos puede ascender hasta los 28.267 € anuales por paciente.¹⁸

1.1.4. Tratamiento, diagnóstico y nuevas perspectivas

Dada la significativa carga sanitaria y socioeconómica de la AOS, la American Thoracic Society resalta la necesidad de un tratamiento eficaz para minimizar tanto la morbilidad como la mortalidad asociadas a esta enfermedad. Además, subraya la importancia de abordar esta patología no solo desde una perspectiva clínica, sino también considerando su impacto económico y social. La detección temprana y el manejo adecuado son fundamentales para ayudar a reducir los costos asociados a posibles complicaciones.⁹ Su identificación y tratamiento precoz pueden reducir significativamente sus efectos adversos en el sistema de salud y en la economía, lo que justifica una inversión sustancial en estrategias que permitan optimizar su diagnóstico y tratamiento.¹⁷

En este contexto, uno de los avances más significativos en el tratamiento de este trastorno respiratorio ha sido el desarrollo de la CPAP desarrollada por el Dr. George Gregory en la década de 1970. Este dispositivo revolucionó el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal, una condición que previamente tenía una tasa de mortalidad superior al 50% en neonatos prematuros. Su introducción mejoró significativamente la ventilación y la supervivencia de estos pacientes.¹⁹ Posteriormente su uso se extendió a otras áreas, incluyendo el manejo postoperatorio de niños sometidos a cirugía cardíaca y en adultos con insuficiencia respiratoria aguda.¹⁹

Hoy en día, la CPAP es el tratamiento de primera línea para la AOS y ha demostrado una alta eficacia en ensayos clínicos aleatorizados y controlados

con placebo, especialmente en casos graves.^{2,8,20,21} Mantiene las vías respiratorias abiertas y su uso regular mejora la somnolencia diurna, el estado de ánimo y la función neurocognitiva, lo que a su vez repercute positivamente en la calidad de vida de los pacientes reduciendo síntomas de irritabilidad, ansiedad y depresión asociados a la falta de sueño.^{22,23} Otros tratamientos incluyen la pérdida de peso, dispositivos orales y, en algunos casos, cirugía para corregir obstrucciones anatómicas.³ En niños, el tratamiento suele depender de la causa, siendo la adenoamigdalectomía la opción más común en aquellos con hipertrofia adenoamigdalar significativa.²³

A pesar de su alta eficacia y de ser el estándar de oro en el tratamiento de la AOS, la adherencia a la CPAP sigue representando un desafío.^{24,25} En respuesta a esta limitación, se han desarrollado alternativas terapéuticas, como los dispositivos de avance mandibular y la estimulación del nervio hipogloso, que han demostrado eficacia en aquellos pacientes que no toleran el tratamiento con CPAP.²⁴ Además, la medicina de precisión ha permitido una mayor personalización del tratamiento, identificando fenotipos y endotipos específicos de la AOS para optimizar los resultados clínicos.¹⁰ No obstante, la investigación continúa en busca de estrategias más personalizadas, dirigidas a los distintos mecanismos patogénicos subyacentes en cada paciente.²⁶

La evolución en el tratamiento de la AOS ha ido de la mano al desarrollo de técnicas de diagnóstico, siendo la polisomnografía (PSG) uno de los pilares fundamentales en la evaluación de este trastorno del sueño. Este método diagnóstico ha experimentado un notable desarrollo a lo largo de los años, reflejando avances en la comprensión de los procesos fisiológicos del sueño. El primer registro de la actividad eléctrica cerebral nocturna se realizó en 1875, pero no fue hasta 1924 cuando Hans Berger publicó el primer electroencefalograma (EEG) humano, utilizando un galvanómetro de cuerda para registrar las ondas cerebrales.²⁷

En la actualidad la PSG es el estándar de oro para el diagnóstico de la AOS ya que permite la monitorización detallada de múltiples parámetros fisiológicos. Sin embargo, al requerir ser realizado en un laboratorio del sueño, este estudio puede resultar costoso e incómodo. En respuesta a estas limitaciones se han

desarrollado métodos alternativos como la poligrafía respiratoria en domicilio, que ha facilitado tanto el diagnóstico como manejo de la AOS.²⁸ Asimismo, las nuevas tecnologías como los dispositivos portátiles y las aplicaciones para teléfonos inteligentes han ganado popularidad en el cribado domiciliario de esta patología. El uso de dispositivos como monitores de oximetría de pulso y aplicaciones móviles inteligentes diseñadas para evaluar parámetros durante el sueño ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, aunque estas herramientas han mostrado avances prometedores, su precisión diagnóstica aún no iguala la fiabilidad de la PSG, que sigue considerándose el estándar de oro.¹³

1.2. Definición

1.2.1. Definición clínica de la AOS

La AOS es un trastorno caracterizado por episodios repetidos de obstrucción parcial o completa de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Esta obstrucción provoca pausas en la respiración conocidas como apneas y/o una reducción significativa del flujo de aire, las hipopneas. Estos eventos provocan una disminución de los niveles de oxígeno en la sangre (hipoxemia) y un aumento del dióxido de carbono (hipercapnia).^{25,29–31}

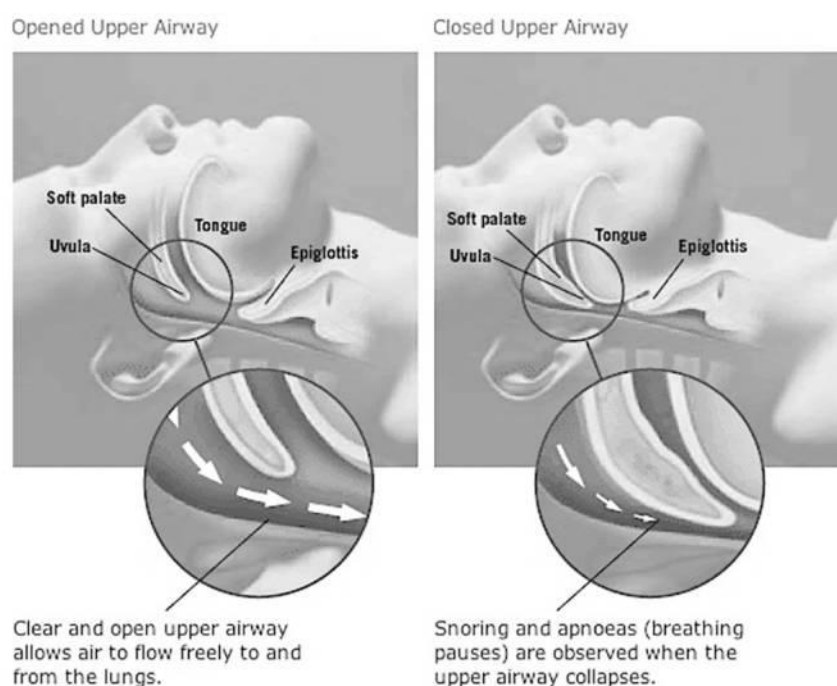


Figura 1: Flujo de aire en una vía aérea permeable en comparación con el flujo de aire en una vía aérea obstruida. La figura ilustra cómo el colapso de las vías aéreas superiores impide el paso normal del aire durante el sueño. Fuente: Faria et al., 2020.³²

El mecanismo subyacente de la AOS es el colapso faríngeo repetido durante el descanso nocturno, que puede ser completo (apnea) o parcial (hipopnea). Estas alteraciones respiratorias causan desaturación, despertares frecuentes y fragmentación del sueño, impidiendo un descanso profundo y reparador. Como consecuencia, los pacientes pueden experimentar cefalea matutina, fatiga diurna, somnolencia excesiva y mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, metabólicas y neurocognitivas como déficits en la atención y la memoria.^{29,32}

CONCEPTOS	DEFINICIONES
Apnea Obstructiva	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas tóraco-abdominales.
Apnea Central	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas tóraco-abdominales.
Apnea Mixta	Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.
Hipopnea	Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) que se acompaña de una desaturación (> 3%) y/o un microdespertar en el EEG.

Tabla 1: Definiciones de los tipos de apnea e hipopnea.

Si bien la AOS puede presentarse a cualquier edad, su prevalencia es mayor en adultos de mediana y avanzada edad.^{20,31,33} Asimismo, la AOS se asocia con diversas comorbilidades de tipo cardiovascular y metabólica ya mencionadas previamente.^{29,30}

El diagnóstico de esta patología se realiza mediante una PSG, que es el estándar de oro o mediante poligrafía respiratoria domiciliaria.²⁹ Según la American Academy of Sleep Medicine (AASM) la AOS se define por un IAH diagnosticado por PSG de al menos 5 eventos por hora acompañado de síntomas o comorbilidades, o un IAH de 15 o más eventos por hora independientemente de los síntomas.^{31,34}

Aunque la AOS es más común en adultos, también puede presentarse en niños, con características y criterios diagnósticos específicos. El diagnóstico de AOS en niños según la AASM Medicine se define por un IAH de 1 o más episodios por hora o un patrón de hipoventilación obstructiva definido por al menos el 25% del tiempo total de sueño con hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$) en asociación con ronquidos, aplanamiento de la onda de presión nasal inspiratoria o esfuerzos respiratorios paradójicos.²³ Esta condición puede interrumpir la ventilación y alterar los patrones normales de sueño.²³ La prevalencia de AOS en niños varía entre el 1% y el 4%, siendo más común en aquellos con hipertrofia

adenoamigdalar, obesidad, anomalías craneofaciales y ciertos trastornos neuromusculares.²³

1.2.2. Prevalencia y factores de riesgo

Numerosas publicaciones han demostrado que la AOS es un trastorno ampliamente extendido, tanto en la población general como en subgrupos específicos y en personas con enfermedades asociadas. A lo largo del tiempo, los casos de AOS han aumentado considerablemente, en gran parte debido al incremento de la obesidad, uno de sus principales factores de riesgo.³⁵ En las últimas dos décadas, las tasas de obesidad han crecido significativamente en todo el mundo, lo que ha contribuido al aumento de la prevalencia de la AOS ya que el exceso de peso favorece el colapso de las vías respiratorias.^{3,20,35} Sin embargo, este incremento no se debe únicamente a factores epidemiológicos, sino también a los avances en las técnicas de diagnóstico y en los criterios utilizados para clasificar los eventos respiratorios, especialmente las hipopneas. Las metodologías actuales permiten detectar los trastornos respiratorios con mayor precisión en comparación con los procedimientos utilizados anteriormente. A pesar de estos avances, aún no existen estudios que recopilen de manera sistemática la evidencia sobre la magnitud de la AOS en la población general. Contar con una estimación precisa de su impacto es fundamental para evaluar su carga real y diseñar intervenciones preventivas eficaces ya que las consecuencias de esta patología tienen importantes repercusiones a nivel individual, empresarial y gubernamental.^{17,35}

La proporción de individuos afectados por AOS varía ampliamente a nivel mundial y entre distintos subgrupos poblacionales. Según una revisión sistemática, la presencia de este trastorno en la población general varía entre el 9% y el 38% para un IAH ≥ 5 eventos/hora, y entre el 6% y el 17% para un IAH ≥ 15 eventos/hora.³⁵ Un meta-análisis reciente realizado por de Araujo Dantas et al. estimó que más de la mitad de la población mundial presenta algún grado de AOS, identificando el índice de masa corporal elevado, la edad avanzada y el sexo masculino como factores de riesgo clave.³⁶ Otro estudio sugiere que la prevalencia de la AOS moderada a severa (índice de apnea-hipopnea ≥ 15 eventos/hora) es del 22.6% a nivel global.³⁷

Un análisis de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, China, España, India, Corea, Japón y Suecia entre 1993 y 2013 evidenció un aumento en el número de casos de AOS a lo largo del tiempo. Estos trabajos se llevaron a cabo en dos fases: en la primera, se enviaron cuestionarios por correo a una muestra representativa de la población, y en la segunda, se seleccionó aleatoriamente a un grupo de participantes que respondieron en la primera etapa, con un muestreo adicional de aquellos que afirmaron presentar ronquidos y somnolencia diurna. Posteriormente, los resultados obtenidos fueron ponderados para reflejar la prevalencia en la población general. Los hallazgos indicaron que la prevalencia media de la AOS, definida por un IAH ≥ 5 , fue del 22% en hombres (con un rango del 9% al 37%) y del 17% en mujeres (rango del 4% al 50%). Cuando se consideró la AOS, con un IAH ≥ 5 acompañado de somnolencia diurna excesiva, la prevalencia fue del 6% en hombres (rango del 3% al 18%) y del 4% en mujeres (rango del 1% al 17%).³⁸ En los estudios más recientes, la prevalencia de la AOS ha aumentado significativamente, alcanzando el 37% en hombres y el 50% en mujeres. Estas diferencias en los resultados pueden atribuirse a variaciones en el equipo utilizado, en los criterios de puntuación de los eventos respiratorios, en el diseño metodológico de los estudios y en las características de las poblaciones analizadas.³⁸

El estudio de Benjafield et al. (2019), estimó que aproximadamente 936 millones de adultos entre 30 y 69 años presentan AOS de leve a severa (índice de apnea-hipopnea [AHI] ≥ 5 eventos por hora), y 425 millones tienen AOS de moderada a severa (AHI ≥ 15 eventos por hora). Esta investigación, considerada la primera en estimar la prevalencia mundial de manera estandarizada utilizando los criterios de la AASM 2012, reveló que los países con mayor número de casos son China, Estados Unidos, Brasil e India. Asimismo, se observó que en algunas naciones la prevalencia de esta enfermedad puede superar el 50%.³⁹

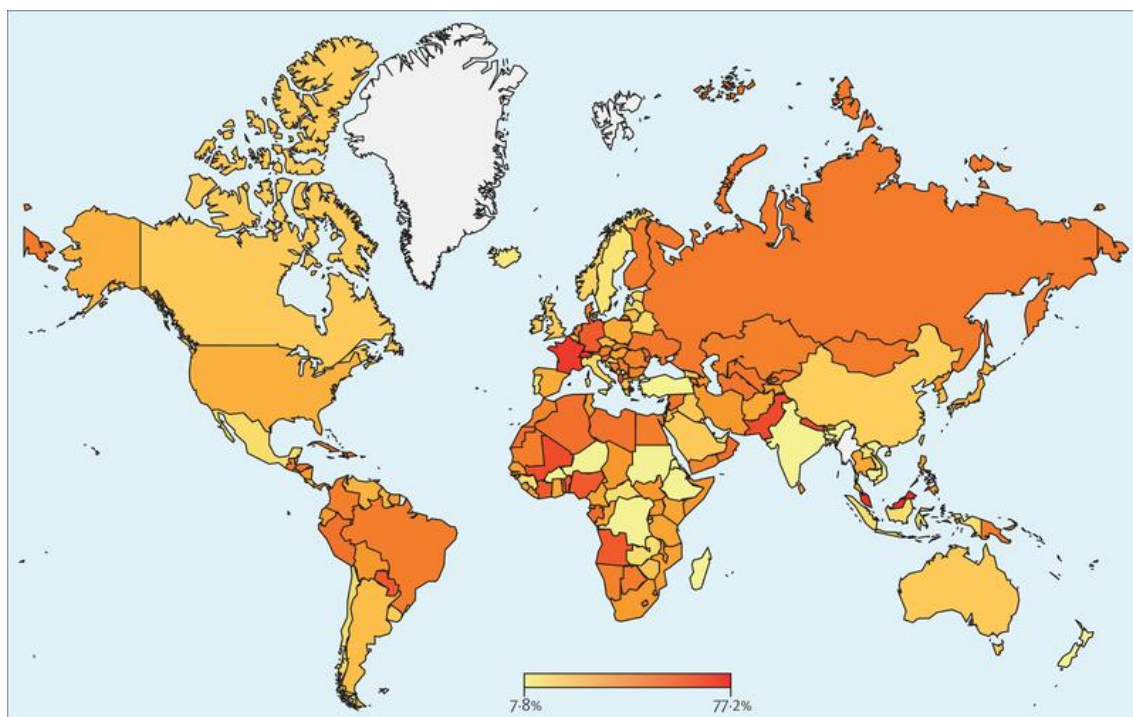


Figura 2: Mapa mundial de la prevalencia estimada de apnea obstructiva del sueño (AHI ≥ 5 eventos/hora) en adultos de 30 a 69 años. Se observa una importante variabilidad geográfica, con prevalencias superiores al 50% en varios países Fuente: Benjafield et al., 2019.³⁹

En cuanto a las diferencias de género, la AOS es más frecuente en hombres que en mujeres, con una proporción de casos de 2:1 a 3:1. Sin embargo, la incidencia en mujeres aumenta significativamente después de la menopausia.^{9,20} La edad también influye en la prevalencia de AOS; en hombres mayores, puede llegar hasta el 90%, mientras que en mujeres alcanza hasta el 78%.^{35,40}

El IMC elevado es uno de los factores de riesgo más importantes para la AOS, ya que entre el 60% y el 90% de los pacientes con esta condición presentan un IMC superior a 30 kg/m². Otros indicadores antropométricos, como la circunferencia del cuello y la relación cintura-cadera, también se han identificado como factores de riesgo relevantes.⁹ Asimismo, se han observado diferencias en la distribución geográfica y étnica de la AOS. Las poblaciones asiáticas, en particular aquellas del este de Asia, tienen un mayor riesgo de AOS incluso con niveles de obesidad similares a otras poblaciones, debido a diferencias en la estructura craneofacial.⁹ En Estados Unidos, los afroamericanos y los hispanos

presentan una mayor predisposición a presentar AOS, en parte debido a la alta susceptibilidad de obesidad en estos grupos. En adolescentes, los hispanos y los asiáticos muestran una mayor prevalencia de AOS moderada a severa en comparación con los blancos no hispanos.⁹

Más allá de la obesidad y la edad, la AOS también se asocia con diversas condiciones médicas, incluyendo hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tipo 2 y depresión. Estas asociaciones pueden ser bidireccionales, lo que sugiere que la AOS no solo es consecuencia de estas enfermedades, sino que también puede contribuir a su desarrollo como factor independiente.^{16,40} Se estima que la prevalencia de depresión en pacientes con AOS oscilan entre el 5 % y el 63 %. Un año después del diagnóstico la incidencia de depresión por cada 1000 personas-año fue del 18%, en comparación con el 8% registrado en un grupo sin AOS.⁴¹

A pesar de su alta elevada frecuencia y sus consecuencias en la salud, esta patología sigue estando infradiagnosticada e infratratada.^{32,40} Muchos pacientes no reconocen los síntomas, los profesionales sanitarios no la detectan de manera rutinaria y la adherencia al tratamiento con CPAP sigue siendo un desafío.⁴⁰ En este contexto, un estudio realizado en el "Cinturón del Ictus" en el sur de España reveló que el 84.72% de personas con accidente cerebrovascular isquémico agudo presentaban AOS no diagnosticado.⁴² Sin embargo, este hallazgo se refiere exclusivamente a una población específica de individuos con ictus y no es extrapolable a la población general.⁴²

Además de los factores demográficos y antropométricos, ciertos hábitos como el consumo de alcohol y el tabaquismo también están asociados con un mayor riesgo de AOS.^{38,43}

La falta de estudios poblacionales con herramientas diagnósticas objetivas representa un desafío en la estimación de la verdadera prevalencia de la AOS. Las publicaciones de mayor alcance han recurrido a cuestionarios de detección como STOP y STOP-Bang, que han demostrado ser útiles para identificar a individuos con alto riesgo de AOS. No obstante, su baja especificidad pone de manifiesto la necesidad de mejorar los métodos de cribado y diagnóstico.⁴⁰

Uno de los trabajos más relevantes en este campo es el Estudio Longitudinal Canadiense sobre el Envejecimiento (CLSA), que, con más de 27.000 participantes, ha permitido un análisis más detallado de la AOS en adultos mayores de 45 años, confirmando que la edad, el sexo, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y los niveles de inflamación sistémica se asocian con un mayor riesgo de AOS. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de estrategias de detección más eficaces y de una mayor concienciación sobre la AOS, dado su impacto en el bienestar poblacional y su relación con múltiples enfermedades crónicas.⁴⁰

1.2.3. Impacto socioeconómico

La AOS tiene un impacto socioeconómico significativo, que abarca no solo los costos asociados a la atención médica, como consultas, pruebas diagnósticas y tratamientos, sino que también contribuye al ausentismo y la disminución del rendimiento laboral, afectando la productividad y generando pérdidas económicas para empresas y sistemas de seguridad social. Asimismo, la somnolencia diurna excesiva provocada por esta enfermedad incrementa el riesgo de accidentes de tráfico, lo que se traduce en un mayor gasto en seguros, atención médica y posibles consecuencias legales ya que los pacientes con AOS tienen un mayor riesgo de discapacidad laboral y lesiones relacionadas con el trabajo.^{18,32,44}

En cuanto a los costes, la AASM estimó que los accidentes de tráfico relacionados con la AOS no diagnosticada en los Estados Unidos tuvieron un impacto económico de 26.2 mil millones de dólares en 2015.¹⁸ Un estudio realizado en Italia estimó que el impacto económico total de la AOS para la sociedad se sitúa entre 10.7 y 32.0 mil millones de euros anuales. Además, los costes asociados a la disminución de la calidad de vida debido a un tratamiento inadecuado oscilan entre 2.8 y 9.0 mil millones de euros al año.¹⁷ Un trabajo realizado en Dinamarca reveló que las personas con AOS presentan una mayor frecuencia de consultas médicas, un consumo más elevado de medicamentos y una tasa de desempleo superior en comparación con la población general. Esto contribuyen a un aumento significativo del gasto socioeconómico relacionados con esta patología.⁴⁴

1.2.4. Otros trastornos del sueño

En contraste, existen otros trastornos del sueño con características y mecanismos subyacentes distintos:

- Insomnio: El insomnio se caracteriza por la dificultad para iniciar o mantener el sueño, lo que genera consecuencias diurnas como fatiga, irritabilidad, alteraciones del estado de ánimo problemas de concentración y dificultades cognitivas. Afecta aproximadamente al 10% de la población de EEUU, aunque muchos pacientes no consultan a su médico. Se manifiesta como una dificultad persistente para conciliar el sueño (latencia superior a 30 minutos), mantenerlo sin interrupciones o alcanzar una calidad adecuada, a pesar de contar con el tiempo y las condiciones necesarias para dormir. El diagnóstico se basa principalmente en la historia clínica, aunque en algunos casos, puede evaluarse con diarios de sueño o actigrafía durante una o dos semanas. Rara vez es necesaria la realización de una PSG nocturna, a no ser que se sospechen trastornos del sueño coexistentes o que el tratamiento inicial no sea efectivo. La terapia cognitivo-conductual (TCC) es el tratamiento de primera línea, demostrando mayor efectividad a largo plazo que los fármacos, aunque en casos seleccionados, pueden emplearse medicamentos hipnóticos limitando su uso para evitar dependencia.^{45,46}
- Narcolepsia: Enfermedad crónica y debilitante que suele manifestarse en la adolescencia o durante la veintena, aunque el diagnóstico puede retrasarse varios años. Su aparición después de los 50 años es poco común. Se caracteriza por somnolencia diurna excesiva, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas (al quedarse dormido) o hipnopómpicas (al despertar). La cataplejía es altamente específica de la narcolepsia y se manifiesta como una pérdida repentina del tono muscular voluntario desencadenada por emociones, especialmente la risa, aunque también puede ocurrir con la ira o la sorpresa. Estos episodios pueden durar segundos o minutos sin pérdida de conciencia. Para su diagnóstico se recomienda inicialmente un registro del sueño o actigrafía durante una o dos semanas para documentar la duración del sueño, seguido de una

PSG nocturna para descartar otros trastornos y confirmar un tiempo de sueño adecuado. Posteriormente, se realiza una prueba de latencia múltiple del sueño, que evalúa la somnolencia diurna y el inicio del sueño REM durante siestas diurnas. Un diagnóstico de narcolepsia se respalda si la latencia media del sueño es menor a ocho minutos y hay al menos dos siestas con inicio temprano del sueño REM. El tratamiento incluye cambios en el estilo de vida, la implementación de siestas programadas y una adecuada higiene del sueño, junto con medicación adaptada a los síntomas predominantes. Para la somnolencia diurna, se pueden emplear estimulantes como modafinilo, metilfenidato o dextroanfetamina. La cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas pueden tratarse con antidepresivos que suprimen el sueño REM, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o venlafaxina. Además, el oxibato de sodio es eficaz tanto para la somnolencia diurna como para la cataplejía, administrándose generalmente dos veces por noche debido a su corta vida media.⁴⁵⁻⁴⁷

- Síndrome de las piernas inquietas (SPI): El síndrome de piernas inquietas es un trastorno neurológico que afecta entre el 2,5% y el 15% de la población general en EEUU y se caracteriza por una intensa necesidad de mover las piernas, generalmente acompañada de sensaciones incómodas como hormigueo o dolor. Los síntomas empeoran en reposo, mejoran con el movimiento y suelen presentarse o intensificarse por la tarde y/o por la noche. Su diagnóstico se basa en la historia clínica, y dado que puede estar relacionado con deficiencia de hierro, se recomienda medir los niveles de ferritina, incluso en ausencia de anemia, ya que valores inferiores a 50 ng/ml se asocian con la afección. Además, en el 50% de los casos puede haber un componente hereditario o estar asociado con insuficiencia renal crónica, uso de antidepresivos, embarazo o neuropatías. Muchos pacientes presentan movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, los cuales pueden ser percibidos por sus parejas. El tratamiento depende de la frecuencia y severidad de los síntomas. En casos moderados a severos, se emplean gabapentinoides como gabapentina y pregabalina o agonistas dopaminérgicos como

pramipexol y ropinirol, siendo estos últimos la primera línea en personas afectadas con síntomas nocturnos persistentes. No obstante, su uso puede estar asociado a efectos adversos como insomnio, somnolencia diurna, hinchazón de extremidades y, en algunos casos, tendencias compulsivas como el juego patológico. Si se detecta deficiencia de hierro, la suplementación puede mejorar o resolver los síntomas. Se recomienda la derivación a una unidad especializada si los síntomas no se controlan adecuadamente o progresan, afectando otras áreas del cuerpo como brazos y tronco.^{45,46,48}

- Trastornos del ritmo circadiano: Desajustes entre el reloj biológico interno y los horarios de sueño vigilia, como los provocados por el trabajo por turnos o el desfase horario (jet lag). Se manejan con terapia de luz para regular el ciclo circadiano, melatonina en dosis ajustadas, y modificaciones progresivas en los horarios de sueño.⁴⁶ La fase de sueño retrasada es un trastorno del ritmo circadiano caracterizado por una dificultad para conciliar el sueño a horarios convencionales, lo que conlleva un despertar tardío. Como consecuencia se produce somnolencia diurna excesiva, insomnio y deterioro funcional diurno. Esto genera dificultades para dormir a horarios socialmente establecidos. Este síndrome puede ser genético o estar influenciado por factores sociales (p. ej., causado por el uso de Internet y el ordenador, ver televisión o la actividad nocturna). Un registro del sueño y una actigrafía pueden confirmar el diagnóstico si no es evidente a partir de la historia clínica.^{45,49}
- Parasomnias: trastornos caracterizados por comportamientos nocturnos anormales, incluyendo el trastorno de conducta del sueño REM, sonambulismo, terrores nocturnos y pesadillas frecuentes. En el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR), los pacientes presentan una pérdida de la atonía muscular propia de esta fase del sueño, lo que les lleva a representar físicamente sus sueños mediante movimientos como hablar, gritar, golpear o gesticular. Esta alteración puede ser un signo temprano de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o la demencia con cuerpos de Lewy, y también puede estar asociada a otras α -sinucleinopatías, trastornos neurológicos como la ataxia

espinocerebelosa, la narcolepsia, o al uso de ciertos medicamentos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Es más común en hombres y, a menudo, es detectado por la pareja o el compañero de cama, quien objetiva movimientos bruscos, vocalizaciones o incluso caídas de la cama durante el sueño. El diagnóstico del TCSR se establece mediante una PSG, que detecta un aumento anormal del tono muscular en la fase REM. Para su manejo, se recomienda retirar objetos peligrosos alrededor de la cama para evitar lesiones. El tratamiento farmacológico incluye melatonina, con una dosificación progresiva desde 3 mg antes de acostarse hasta un máximo de 12 mg por noche, y clonazepam (0,5 a 2 mg antes de dormir), que ha demostrado ser eficaz en más del 90% de los casos.^{45,46,50}

1.3. Fisiopatología

Si bien la fisiopatología de la AOS es compleja, su alteración fundamental se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño.²⁶ La mayoría de los pacientes con AOS presentan un estrechamiento a nivel orofaríngeo que puede evaluarse clínicamente mediante la escala de Mallampati.²⁶ La fisiopatología subyacente implica una incapacidad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, especialmente el geniogloso, para resistir las fuerzas negativas producidas durante la inspiración.²⁶ En condiciones normales, estos músculos dilatadores se contraen de forma coordinada y sincronizada con cada inspiración, contrarrestando así la presión negativa generada en la vía aérea superior. El estrechamiento de la vía aérea superior aumenta la presión negativa en esta región durante cada inspiración, lo que favorece su cierre. Los factores que contribuyen a este estrechamiento incluyen la morfología ósea craneofacial, la acumulación de tejido blando debido a la obesidad, la hipertrofia adenoamigdal, o factores transitorios como el desplazamiento y acumulación de líquidos en la zona del cuello en posición supina.²⁶

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la AOS son complejos y multifactoriales con muchos aspectos desconocidos y poco comprendidos. Con el aumento de la investigación se ha objetivado que tanto factores anatómicos como funcionales intervienen en el mecanismo de colapso de las vías respiratorias superiores. Basándose en la influencia de estos factores en la patogénesis de la AOS, se desarrolló el modelo PALM, que resume los principales mecanismos implicados como la presión crítica de cierre o colapso faríngeo (P_{crit}), la disminución del umbral de arousal o despertar respiratorio, el aumento de la ganancia de bucle y la actividad de los músculos dilatadores de la vía respiratoria superior entre otros.⁵¹

1.3.1. Colapso de la vía aérea superior

Las anomalías anatómicas de las vías respiratorias superiores desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la AOS. Casi todos los afectados presentan algún grado de estenosis y colapso de las vías respiratorias superiores, causados por una estructura ósea anormal y/o una hiperplasia de los

tejidos blandos. Entre estos factores anatómicos se incluyen la acumulación de grasa en las vías respiratorias superiores debido a la obesidad (estenosis relativa) y las anomalías en la estructura maxilofacial (estenosis absoluta), ambas contribuyendo significativamente al estrechamiento de la vía aérea. Además, los pacientes con AOS suelen presentar características como un cuello más estrecho, hipertrofia de amígdalas y adenoides, así como una mandíbula retraída, lo que reduce el espacio disponible para el paso del aire y aumenta la probabilidad de colapso. Curiosamente, el grado de colapso de una vía aérea específica puede medirse mediante el cálculo de la Pcrit.^{51,52}

Estudios han demostrado que la colapsabilidad de la faringe varía a lo largo del ciclo respiratorio, siendo mayor durante la espiración debido a la menor actividad del geniogloso y a la respuesta atenuada de los reflejos a la presión negativa producida durante la inspiración. Además, factores biomecánicos como el efecto de válvula unidireccional del paladar blando también contribuyen al cierre de la vía aérea.⁵²

Aunque la obstrucción de las vías respiratorias superiores puede deberse a diversos factores, como la obesidad, cada vez hay más pruebas de que la colapsabilidad individual también es un factor clave en la obstrucción de las vías respiratorias superiores. La importancia de la anormal susceptibilidad faríngea al colapso en la patogénesis de la AOS se demostró estudiando la Pcrit en sujetos con AOS y en sujetos de control. La técnica de Pcrit pasiva se considera el estándar de oro para calcular el grado de colapso de la vía aérea faríngea. La Pcrit es la presión a la que la vía aérea no puede permanecer abierta y por tanto colapsa.⁵¹ Investigadores anteriores han demostrado que, en individuos normales, la Pcrit es negativa, lo que implica que la vía aérea respiratoria superior tiende a permanecer abierta. En pacientes con AOS, esta presión es menos negativa, lo que significa que es más probable que la vía aérea superior colapse y se ocluya durante el sueño. Aplicando un modelo teórico si se representa la vía aérea superior como un tubo simple con partes colapsables, cualquier aumento de presión alrededor del tubo superará la presión interna en el tubo, causando un cierre faríngeo. Cuando la presión alrededor del tubo se iguala a la presión dentro de él, se denomina Pcrit de ese segmento. Cuanto más

negativa sea la presión del tubo, menos esfuerzo se requiere para abrir la vía aérea en comparación con la presión atmosférica. Un número creciente de estudios ha demostrado que la Pcrit es más alta en personas que presentan una mayor tendencia al estrechamiento de la vía aérea superior y por tanto es mayor en afectados por AOS en comparación con aquellos que no padecen este trastorno.⁵¹ La Pcrit es un elemento clave en la clasificación de los pacientes con AOS en distintos endotipos, lo que podría facilitar el tratamiento y mejorar la predicción de la respuesta terapéutica en estos sujetos.⁵¹

Una parte significativa de sujetos con Pcrit pasiva positiva (es decir, vías respiratorias altamente colapsables) tienen un IAH relativamente bajo, y muchos de ellos a pesar de la sobrecarga mecánica que presentan en sus vías respiratorias mantienen su permeabilidad durante largos períodos de sueño sin experimentar obstrucciones cíclicas repetidas.⁶ En sujetos normales, la Pcrit disminuye cuando la presión de las vías respiratorias se reduce de manera sostenida (es decir, por debajo de los niveles de Pcrit determinados en condiciones pasivas). Sin embargo, muchos individuos con AOS no presentan esta respuesta, lo que sugiere que el umbral de activación de los músculos de las vías respiratorias superiores ante un aumento de la quimioestimulación es significativamente más alto en estos pacientes.⁶

Estudios que emplearon nasofaringoscopia, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RMN), o monitorización de la presión faríngea han demostrado que, en la mayoría de los sujetos con AOS, el cierre de la vía aérea ocurre en uno o más puntos dentro de la región orofaríngea. Además, esta región es más estrecha en afectados por AOS en comparación con los controles, incluso durante la vigilia. Por ejemplo, Watanabee et al. han demostrado que el cierre de las vías respiratorias en sujetos obesos con AOS se produjo principalmente en la velofaringe, mientras que en pacientes con AOS no obesos con mandíbula hundida, el cierre se produjo tanto en la velofaringe como en la orofaringe.⁶ Aunque la región retropalatina de la orofaringe es el sitio más común de colapso, el estrechamiento de las vías respiratorias es un proceso dinámico, que varía notablemente entre diferentes sujetos y a menudo incluye la área retroglótica y región hipofaríngea.^{6,53}

No cabe duda de que una anatomía desfavorable de las vías respiratorias superiores, sumada a la pérdida del tono neuromuscular durante la vigilia, eleva la Pcrit pasiva, lo que hace que las vías respiratorias sean altamente susceptibles al colapso al inicio del sueño.⁶ Sin embargo, sigue siendo un interrogante por qué las apneas obstructivas del sueño repiten un patrón cíclico de aumento y disminución de impulsos ventilatorios. Varias observaciones han señalado que los déficits en el control neuroquímico, la regulación de la actividad motora respiratoria central y el reclutamiento neuromuscular de las vías respiratorias superiores contribuyen en la recurrencia cíclica característica de esta patología.

En este sentido, se ha planteado que la hiperventilación durante el despertar podría reducir la actividad muscular faríngea y, en muchos casos, favorecer el patrón de respiración cíclica característico de la AOS. Este comportamiento sugiere que la inestabilidad del control ventilatorio en esta patología es similar a la respiración periódica, lo que explicaría la repetición constante de episodios obstructivos a lo largo de la noche.⁵¹

Por ejemplo, las fluctuaciones en los estímulos químicos, el impulso respiratorio y la ventilación están estrechamente relacionados con cambios en la actividad electromiográfica (EMG) y en la resistencia de las vías respiratorias. Estas últimas tienden a estrecharse aún más cuando la actividad muscular del diafragma y del geniogloso alcanza su nadir dentro del ciclo respiratorio. Como resultado, en las primeras fases de una apnea central inducida por hipocapnia (niveles bajos de CO₂), estudios donde se analizaron imágenes obtenidas a través de fibrobroncoscopia en pacientes dormidos han objetivado un estrechamiento progresivo de las vías respiratorias, e incluso su cierre completo, sin que se produzcan cambios en el estado de sueño o en el esfuerzo inspiratorio.⁶

Conforme avanza la apnea, la actividad EMG aumenta progresivamente y su terminación suele ir acompañada de un despertar electroencefalográfico que actúa como un mecanismo protector para restablecer la permeabilidad de la vía aérea. Sin embargo, este despertar también puede contribuir a la fisiopatología de la AOS, ya la hiperventilación post-apnea genera una reducción en la actividad muscular faríngea, predisponiendo a una nueva obstrucción y

perpetuando así el ciclo de apneas y despertares característico de la AOS.²⁶ Además, la intensidad de estos despertares respiratorios corticales parece estar estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad.²⁶

1.3.2. Umbral bajo del despertar

En los últimos años, varias publicaciones han demostrado que un umbral de despertar respiratoria bajo puede ser un endotipo característico de la AOS. Cada evento de apnea termina con una breve activación cerebral, proceso conocido como despertar o microdespertar. La tendencia de los pacientes con AOS a despertarse fácilmente ante alteraciones respiratorias mientras están dormidos se denomina umbral de excitación bajo.⁵¹ Este umbral de excitación varía entre individuos, e investigaciones han demostrado que al menos un tercio de los sujetos con AOS sufren una disminución en este umbral. El despertar al final de un evento respiratorio es un mecanismo de defensa importante para restaurar la permeabilidad de la vía aérea. Durante este proceso, los pacientes reanudan la respiración normal y superan la obstrucción faríngea. Por otra parte, un umbral de despertar disminuido puede provocar microdespertares recurrentes en pacientes con AOS, interrumpiendo el sueño, contribuyendo a su fragmentación e impidiendo la transición a fases más profundas y estables. En este contexto también se reduce la capacidad de activación de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores y favorecer un mayor número de eventos respiratorios de tipo obstructivo.⁵¹ Los individuos con una tendencia mayor a despertar ante la estenosis de las vías respiratorias generan una mayor respuesta ventilatoria y, por lo tanto, tienen más probabilidades de experimentar inestabilidad en el control respiratorio.

Aunque los umbrales de despertar varían considerablemente entre individuos, los pacientes con AOS suelen tener respuestas disminuidas a la obstrucción de las vías respiratorias en comparación con los sujetos control. Esta disminución en la respuesta puede agravar la hipotonía del músculo dilatador de las vías respiratorias superiores y afectar su capacidad para abrir la vía aérea antes de que ocurra el despertar.⁵¹ Otro factor importante es la tendencia a despertar ante cambios en la respiración. Después de un despertar, la mayoría de las personas hiperventilan brevemente. Si la hiperventilación es lo suficientemente intensa, la

concentración de CO_2 en la sangre puede caer por debajo del umbral de apnea química desencadenando una apnea central.²⁰ Por tanto, esta hiperventilación post-apnea, reduce los niveles de CO_2 y predispone a nuevas apneas.²⁶ Sumado a esto, los músculos dilatadores de la vía aérea también responden a estímulos respiratorios y la hipocapnia puede provocar una reducción en su actividad y por tanto provocar el colapso de la vía aérea.²⁰ Por tanto, en la AOS, la hiperventilación post-apnea, reduce los niveles de CO_2 y predispone a nuevas apneas.²⁶

Las personas con umbrales bajos pueden despertarse antes de que los músculos dilatadores logren restablecer la permeabilidad de la vía aérea. En estos casos, el uso de sedantes que no relajen la musculatura podría retrasar el despertar y permitir que los músculos estabilicen la vía aérea antes de que ocurra el arousal. No obstante, este enfoque debe emplearse con precaución, ya que los sedantes pueden prolongar los eventos respiratorios en algunas personas.²⁰ Por todo lo anterior, un umbral de despertar bajo puede desempeñar un papel clave en la fisiopatología de la AOS y, en pacientes seleccionados, representar un posible objetivo terapéutico para mejorar la estabilidad de la respiración durante el sueño.²⁶

1.3.3. Aumento de la ganancia del bucle

En el control ventilatorio, la ganancia de bucle es una medida de inestabilidad respiratoria que favorece el colapso de la vía aérea y se considera una característica fisiopatológica clave en la AOS. El estudio de Eckert ha demostrado que aproximadamente el 36% de los pacientes con AOS tienen una ganancia de bucle elevada. La ganancia de bucle consiste en la ganancia de control, la ganancia de planta y el tiempo de ciclo. La ganancia de control se refiere al grado de respuesta del sistema respiratorio al cambio en PaCO_2 , la ganancia de planta se caracteriza por la eficiencia del sistema respiratorio en responder a la reducción de CO_2 por hiperventilación, y el tiempo de ciclo se refiere al tiempo de retroalimentación del cambio en PaCO_2 y PaO_2 en sangre que recibe el sensor a la respuesta ventilatoria del cuerpo. Una ganancia de control alta representa una fuerte respuesta de los quimiorreceptores a un pequeño cambio en PaCO_2 , y una ganancia de planta alta indica que una

respuesta ventilatoria leve puede causar un cambio significativo en PaCO_2 . Por ejemplo, los músculos de las vías respiratorias superiores están inervados por fibras neuronales del centro respiratorio, la ventilación excesiva causada por una alta ganancia de bucle puede eliminar una mayor cantidad de CO_2 y bajar los niveles de este gas en sangre reduciendo el impulso ventilatorio central en los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores. Por lo tanto, cuanto mayor sea la ganancia de bucle, menos estable será el control quimiorreflejo ventilatorio. El control quimiorreflejo ventilatorio inestable podría promover el estrechamiento de las vías respiratorias en la AOS debido a la hipotonía hipocápnica (producida por la hiperventilación después de la apnea obstructiva) de las vías respiratorias superiores. La apnea obstructiva es seguida por un episodio de hiperventilación, lo que provoca hipocapnia y una posterior depresión respiratoria. Este fenómeno contribuye a la inestabilidad del control quimiorreflejo ventilatorio y a una alta ganancia del bucle de retroalimentación. Posteriormente, el aumento de CO_2 generado por la hipoventilación desencadena una presión inspiratoria negativa intensa y rápida, lo que favorece el cierre de las vías respiratorias superiores perpetuando el ciclo de apnea.⁵¹

Además, una ganancia de bucle alta puede generar un desajuste entre la fuerza impulsora del centro respiratorio sobre los músculos respiratorios y la activación de los músculos dilatadores de las vías aérea faríngea. En otras palabras, la actividad de los músculos dilatadores no es suficiente para contrarrestar la presión negativa generada por los músculos respiratorios durante la inspiración, lo que favorece el estrechamiento y el colapso de las vías respiratorias superiores.⁵¹

El aumento de la actividad muscular faríngea que presentan los individuos con AOS en comparación con controles emparejados se ha interpretado como evidencia de un reflejo compensatorio protector de tipo neuromuscular en respuesta al compromiso anatómico. Durante la vigilia, la activación neuronal de los músculos dilatadores de la vía aérea superior evita el estrechamiento faríngeo, pero cuando esta activación se pierde al inicio del sueño, su capacidad para mantener la vía aérea permeable disminuye y, a su vez, la vía aérea podría colapsar.⁵¹ Muchos pacientes con AOS severa muestran una ganancia de bucle

significativamente mayor de lo normal para el control ventilatorio, y esta se correlaciona con la gravedad de la AOS en aquellos con una Pcrit pasiva que está cerca de la presión atmosférica, es decir, ni demasiado negativa ni demasiado positiva.⁶

1.3.4. Función de los músculos dilatadores de la vía aérea superior

La permeabilidad de la vía aérea en la región orofaríngea depende de la acción de los músculos dilatadores de esa zona, especialmente del geniogloso, cuya función es mantener la vía respiratoria abierta y evitar su obstrucción durante la inspiración.²⁶ Estos músculos se contraen de manera coordinada con la inspiración, anticipándose a la contracción diafragmática por milisegundos. Su actividad está regulada por estímulos químicos, la actividad de los barorreceptores, estimulación vagal y cambios en la presión de la vía aérea superior.²⁶

En la AOS, una vía aérea superior estrechada aumenta la fuerza de colapso inspiratorio, lo que requiere una contracción muscular dilatadora más intensa para mantener la permeabilidad. En personas con esta patología, estos músculos presentan una mayor actividad mientras están despiertas en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, su funcionamiento se reduce significativamente durante el sueño, favoreciendo la obstrucción, especialmente en la fase REM.²⁶ Más que una debilidad muscular primaria, el problema radica en una respuesta insuficiente ante el incremento de la presión negativa inspiratoria. Esta situación se agrava porque, al tratarse de músculos esqueléticos, su actividad se reduce todavía más por la noche en comparación con la del diafragma.²⁶

El aumento de la actividad de los músculos dilatadores faríngeos en pacientes con AOS en comparación con controles emparejados se considera un reflejo neuromuscular compensatorio destinado a contrarrestar el compromiso anatómico característico de la enfermedad. En estado de vigilia la activación neuronal de los músculos dilatadores asegura su contracción, evitando el cierre faríngeo, y conservando su permeabilidad. Cuando esta activación se pierde al inicio del sueño, su capacidad para mantener la vía aérea permeable disminuye y, es entonces cuando esta podría estrecharse y/o colapsar.⁵¹ El músculo

geniogloso, que es el dilatador faríngeo más importante, tiene mecanorreceptores y quimiorreceptores que detectan estímulos relevantes como los niveles de dióxido de carbono en sangre.^{51,54,55} Estas señales son transmitidas al tronco encefálico, donde se regula la actividad dilatadora de las vías respiratorias superiores para mantener su permeabilidad.⁵¹ Las alteraciones en este proceso pueden disminuir la capacidad de los músculos dilatadores faríngeos para mantener la apertura de la vía aérea, lo que sumado a un calibre faríngeo reducido aumenta la probabilidad de eventos obstructivos. Además, la descoordinación entre la actividad inspiratoria de estos músculos y el esfuerzo respiratorio contribuye a un aumento en la resistencia de la vía aérea superior.⁵¹

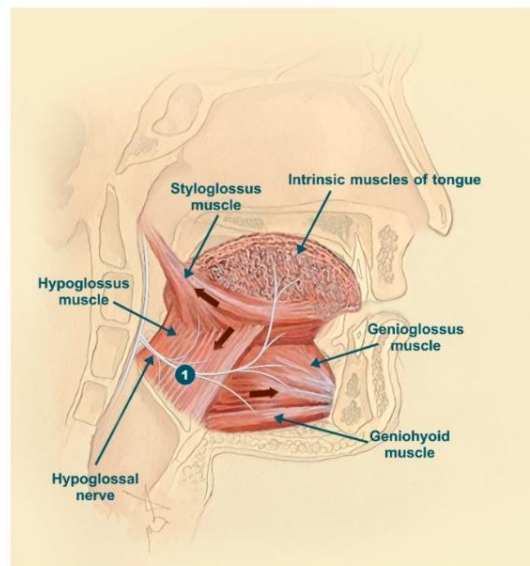


Figura 3: Trayectoria y ramas del nervio hipogloso. El músculo geniogloso (GG) está inervado por la rama medial del nervio hipogloso, aumentando su actividad durante la inspiración y disminuyéndola durante la espiración. Fuente: Mediano et al., 2019.⁵⁵

Durante el sueño, especialmente en la transición de la vigilia al sueño no REM y más aún en la fase REM, hay una disminución del tono de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, como el geniogloso. Esta reducción del tono muscular es un factor clave en la obstrucción de la vía aérea.⁵⁶ Además, los individuos con AOS muestran una respuesta neuromuscular inadecuada a este colapso faríngeo. Esto incluye una menor capacidad para aumentar la actividad de los músculos dilatadores en respuesta a la presión negativa intrafaríngea y al

aumento de CO₂ durante el sueño.⁵⁷ En este contexto, se han observado infiltración de células inflamatorias y cambios de denervación en los músculos de la faringe en pacientes con AOS con la consiguiente afectación de la capacidad de los músculos para generar fuerzas dilatadoras nocturnas adecuadas.⁵⁸ En general, la actividad muscular dilatadora en personas con esta afección puede ser suficiente para mantener la permeabilidad de la vía aérea durante la vigilia, pero no durante el sueño.⁵⁹

1.3.5. Desplazamiento nocturno de líquidos hacia la parte superior del cuerpo

La retención de líquidos puede contribuir a la patogenia de la AOS mediante la redistribución nocturna del líquido acumulado en las piernas hacia las partes superiores del cuerpo mientras se está tumbado en la cama. El movimiento pasivo del líquido isotónico entre los capilares y el espacio intersticial está regulado por la presión hidrostática del capilar frente a la presión coloidosmótica. Al pasar de la posición supina a la vertical, la presión hidrostática en los capilares de las piernas (90-120 cmH₂O) excede la presión hidrostática en el espacio intersticial (15-20 cmH₂O) debido a la gravedad, lo que provoca que el líquido se filtre desde los capilares hacia el espacio intersticial. Por lo tanto, mientras se está de pie, el volumen plasmático se reduce en 300-400 ml debido a la acumulación venosa y la infiltración de líquido en el espacio intersticial. El líquido acumulado en este espacio entra en la circulación a través del sistema linfático para de esta forma mantener un volumen intersticial estable. Sin embargo, cuando la capacidad de excreción linfática se satura, el líquido comienza a acumularse en el intersticio de manera progresiva, aumentando en función del tiempo que la persona permanece de pie.⁵¹ Como consecuencia, el gradiente de presión desde los pies hasta el corazón disminuye. Al tumbarse, el volumen sanguíneo de las extremidades inferiores se reduce rápidamente y el líquido se redistribuye hacia cuello y tórax. Además, recientemente se ha documentado el desplazamiento del líquido desde las extremidades inferiores a las vías respiratorias superiores al asumir la posición de decúbito y se ha asociado con la alteración respiratoria durante el sueño, lo que demuestra que el líquido puede movilizarse rápidamente hacia la región cefálica.⁵¹ En resumen, mantener

posturas prolongadas durante el día, como estar sentado o de pie por largos períodos de tiempo favorece la acumulación de líquido en los espacios intravasculares e intersticiales de las extremidades inferiores. Al acostarse, este líquido puede redistribuirse desde las piernas hacia el cuello, lo que contribuye al estrechamiento de las vías respiratorias superiores incrementando la tendencia al colapso. Recientemente se ha documentado que incluso la acumulación de una cantidad relativamente pequeña (100–200 ml) de líquido edematoso puede provocar un aumento en el tamaño las estructuras de tejido blando de las vías respiratorias superiores (especialmente en el paladar blando) en pacientes con AOS y roncadores.⁵¹ También se ha demostrado que los cambios en la medida de la circunferencia de las piernas durante la noche se correlacionan fuertemente con los cambios en la circunferencia del cuello y en el IAH.⁵¹

Como se ha explicado anteriormente, la retención de líquidos y el desplazamiento nocturno de fluidos desde las piernas hasta el cuello pueden afectar a la mecánica de la vía aérea. Esto es particularmente problemático en enfermedades caracterizadas por un exceso de volumen extracelular, como la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal en etapa terminal y la hipertensión arterial. La redistribución nocturna de líquidos hacia los tejidos blandos parafaríngeos en la posición supina aumenta la resistencia de la vía aérea superior y su tendencia al colapso.²⁶ Los tratamientos con diuréticos o métodos mecánicos para redistribuir los líquidos han mostrado cierta eficacia en la mejora de la AOS.²⁰ La acumulación de líquidos puede reducir el diámetro del lumen faríngeo, por lo que su control podría representar un objetivo terapéutico en determinados pacientes.²⁰

1.3.6. Vías respiratorias y tensión superficial

La tensión superficial del líquido que recubre la mucosa orofaríngea influye en la colapsabilidad de las vías respiratorias superiores, de manera similar a lo que ocurre en las vías respiratorias pulmonares. En personas con AOS, se ha observado un aumento de la tensión superficial en la pared de las vías respiratorias superiores, utilizando un método que la cuantifica mediante la fuerza necesaria para separar dos superficies unidas por una gota de líquido.

Aunque los estudios en este campo son limitados, se ha demostrado que la terapia con surfactante en pacientes con AOS reduce significativamente la colapsabilidad de las vías respiratorias y el IAH mejora en un 20-30%.⁶

1.3.7. Volumen pulmonar y estabilidad de la vía aérea

El volumen pulmonar desempeña un papel relevante en la AOS. En humanos y animales, un mayor volumen pulmonar, ya sea natural o inducido por un incremento pasivo de la capacidad residual funcional, aumenta el área transversal de la vía aérea superior, mientras que su reducción la estrecha, facilitando el cierre.²⁰ Este efecto se explica por la interacción mecánica entre las vías respiratorias superiores e inferiores: al aumentar el volumen pulmonar, el desplazamiento caudal de las estructuras mediastínicas genera una tracción que dilata y estabiliza la vía aérea faríngea. Además, eleva las reservas de O₂ y CO₂, atenuando las fluctuaciones de gases en sangre y favoreciendo la estabilidad del control respiratorio.²⁰

En individuos con peso normal, la capacidad residual funcional disminuye del estado de vigilia al sueño, lo que puede predisponer al colapso de la vía aérea. En cambio, en personas obesas con AOS, esta capacidad ya está reducida durante la vigilia, especialmente en posición supina, aunque no está claro si se reduce aún más durante el sueño.²⁰ La tracción traqueal, modulada por el volumen pulmonar, influye en la rigidez de la vía aérea superior. Un volumen mayor incrementa la tensión de las paredes faríngeas, reduciendo su colapsabilidad, mientras que un volumen menor la aumenta. Trabajos en modelos animales confirman que esta tracción disminuye la colapsabilidad faríngea, sugiriendo un mecanismo protector. Se propone que este efecto deriva de la elongación de los tejidos faríngeos, alejándolos de su zona de mayor deformabilidad en la curva tensión-deformación, lo que refuerza su rigidez funcional.⁶⁰

1.3.8. Alteraciones morfológicas

Las anomalías morfológicas constituyen el factor más frecuente en el desarrollo de AOS, ya que pueden reducir el espacio disponible en la vía aérea y favorecer su colapso. Entre estas alteraciones, se encuentran la reducción en la longitud

del cuerpo mandibular, una posición inferior del hueso hioides, el desplazamiento posterior del maxilar y el estrechamiento del espacio faríngeo, los cuales provocan un apiñamiento en la cavidad oral y dificultan el flujo de aire.⁵¹ Además de las anomalías óseas, el agrandamiento de las estructuras de tejido blando en y alrededor de las vías respiratorias desempeña un papel fundamental en el estrechamiento faríngeo. Algunos ejemplos incluyen el exceso o alargamiento del tejido del paladar blando, la retrognatía, la macroglosia o el agrandamiento de las amígdalas. Asimismo, ciertas anomalías esqueléticas presentes en síndromes como el de Pfeiffer (sinostosis craneofacial), el de Pierre Robin (hipoplasia del tercio medio facial) o el de Crouzon y Apert, también contribuyen a la predisposición a la AOS, agravando aún más la obstrucción de la vía aérea.⁵¹

La acumulación excesiva de grasa en la úvula, la parte inferior de la mandíbula, dentro de la lengua o el paladar blando puede contribuir significativamente a la AOS. Estudios han demostrado que la grasa en la lengua y el paladar blando está asociada con un mayor riesgo de esta patología. Por ejemplo, la investigación de Wang et al. encontró que la pérdida de peso reduce significativamente el volumen de grasa en la lengua, lo que a su vez mejora el IAH. Además, Li et al. demostraron que los pacientes con AOS tienen mayores volúmenes de grasa en el paladar blando y en la región parafaríngea en comparación con los controles, lo que contribuye a la carga mecánica retropalatal y la colapsabilidad de la vía aérea.^{61,62}

La obesidad también provoca un exceso de tejido muscular libre de grasa, lo que aumenta el tamaño de muchas estructuras de las vías respiratorias superiores y contribuye a la compresión de sus paredes laterales. En niños con AOS, la hipertrofia amigdalara y adenoidea son los principales contribuyentes anatómicos al estrechamiento de las vías respiratorias.^{6,26}

El agrandamiento del paladar blando y la lengua reduce el diámetro de las vías respiratorias en el plano anteroposterior, mientras que el engrosamiento de la pared faríngea compromete el espacio en el plano lateral. Este último es un sitio clave de estrechamiento en la mayoría de los pacientes con AOS, especialmente cuando se combina con un exceso de tejido adiposo en la región faríngea, cervical y alrededor de la caja torácica.⁵¹ Estudios con imágenes de RM y TC

con reconstrucción volumétrica en el tiempo indican de manera convincente que el grosor de las paredes faríngeas laterales es un factor clave en la obstrucción de la vía aérea, ya que esta se estrecha principalmente en la dimensión lateral en la mayoría de los pacientes con AOS. Además, tratamientos como la CPAP, la pérdida de peso o el avance mandibular han demostrado aumentar las dimensiones faríngeas laterales.⁶

Por otro lado, la morfología de la lengua también podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de esta patología. Algunos estudios han evidenciado que la forma de la lengua en sujetos con AOS difiere significativamente de la observada en sujetos sin la afección, especialmente cuando adoptan la posición supina.⁵¹

El uso reciente de técnicas de imagen cuantitativa ha permitido avances importantes en la identificación de diferencias en las estructuras de los tejidos blandos craneofaciales en pacientes con AOS. Se ha observado un menor tamaño en las estructuras óseas craneales, incluyendo una reducción en la longitud del cuerpo mandibular, una posición más inferior del hueso hioides y un maxilar retraído, lo que en conjunto compromete el espacio aéreo faríngeo. Estas dimensiones craneofaciales tienen un fuerte componente hereditario, ya que los familiares de pacientes con AOS presentan mandíbulas retraídas y cortas, huesos hioides ubicados en una posición más baja, paladares blandos más largos, úvulas más anchas y paladares duros más altos y estrechos que los controles pareados.⁶

La obstrucción nasal, particularmente la de carácter variable como la que se produce en la rinitis, contribuye a la fisiopatología de la AOS, y se ha demostrado que el uso de corticoides intranasales puede reducir el IAH en individuos con rinitis y AOS leve o moderada. Además, la postura supina también afecta negativamente a la permeabilidad de la vía aérea superior, principalmente debido a la influencia de las fuerzas gravitacionales.²⁶

1.3.9. Abordajes terapéuticos y consecuencias del colapso

La relevancia de los factores fisiológicos no anatómicos en la fisiopatología de la AOS ha generado un gran interés en los últimos años. Si bien el aumento de la

colapsabilidad de la vía aérea superior en la AOS puede corregirse fácilmente con la CPAP, una comprensión más profunda de la fisiopatología podría abrir la puerta a nuevas opciones de tratamiento.²⁶ El déficit en la compensación de los músculos dilatadores de la vía aérea superior puede abordarse con farmacoterapia específica. La estimulación eléctrica del nervio hipogloso puede contrarrestar la reducción en la actividad neuronal motora respiratoria inducida por el sueño. La acetazolamida puede ser beneficiosa en pacientes con alta ganancia del circuito respiratorio o de bucle y el zolpidem contribuye a mejorar la eficiencia del sueño y elevar el umbral de despertar respiratorio.

Las consecuencias de la hipoxia intermitente, la fragmentación del sueño y la activación del sistema nervioso simpático en la AOS son múltiples y afectan a varios sistemas del cuerpo.⁵⁴

La hipoxia intermitente en la AOS se asocia con un aumento en la producción de ROS, lo que lleva a estrés oxidativo, daño tisular e inflamación sistémica. Este proceso contribuye a la disfunción endotelial, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. También está implicada en la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes tipo 2 debido a la activación de factores inducibles por hipoxia (HIF) y la alteración del metabolismo de la glucosa.^{41,51,63–}

65

La fragmentación del sueño en la AOS resulta en microdespertares frecuentes que interrumpen la arquitectura del sueño, lo que lleva a somnolencia diurna excesiva, deterioro cognitivo, disminución de la calidad de vida, activación simpática y aumento de la tensión arterial. La interrupción del sueño también puede afectar negativamente en el metabolismo, exacerbando la disfunción metabólica.^{6,66,67}

Esta activación simpática crónica también contribuye a la aparición de arritmias cardíacas y puede influir en la regulación del metabolismo, aumentando los niveles de ácidos grasos libres y cortisol, lo que incrementa el riesgo de enfermedades metabólicas.^{63,66}

1.4. Anatomía de la Vía Aérea Superior

1.4.1. Estructuras involucradas: nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, paladar blando, lengua, amígdalas

La vía aérea superior es una estructura anatómica compleja y multifuncional, esencial para llevar a cabo funciones vitales como la respiración, la deglución y la vocalización. En los humanos, también juega un papel clave en la producción del habla.⁶⁰

La obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño es más frecuente en el ser humano en parte porque el hueso hioides, un sitio de anclaje clave para los músculos dilatadores faríngeos, no está unido rígidamente a las estructuras esqueléticas. En otros mamíferos, el hueso hioides está unido a los procesos estiloides del cráneo. Por lo tanto, la faringe humana no tiene un soporte rígido excepto en sus extremos superior e inferior donde está anclada al hueso (superior) y al cartílago (laringe). Por lo tanto, el área de la sección transversal faríngea variará con los cambios en la presión del lumen. Esta particularidad anatómica hace que la faringe humana dependa de la acción coordinada de más de veinte músculos esqueléticos para mantener su permeabilidad.⁶

Más allá del arco hioideo, Lieberman et al. y Davidson sugieren que la evolución de la anatomía de la vía aérea superior en humanos, incluyendo el descenso de la laringe y la separación entre el paladar blando y la epiglotis, ha favorecido la producción del habla, pero también ha aumentado la susceptibilidad de la AOS. Esta configuración resulta en una orofaringe estrecha, donde la lengua invade significativamente el espacio disponible.⁶

La anatomía de la vía aérea superior relacionada con la AOS involucra varias estructuras clave que pueden contribuir a la obstrucción. Estas estructuras incluyen la nasofaringe, la orofaringe, la hipofaringe, el paladar blando, la lengua y las amígdalas.

Las estructuras clave involucradas en la obstrucción de la vía aérea superior incluyen la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, paladar blando, lengua y amígdalas. La obstrucción en la nasofaringe es menos común durante el sueño

REM en comparación con la orofaringe, y la hipofaringe también puede estar implicada, particularmente en el sueño REM, cuando la disminución del tono muscular favorece el colapso.⁶⁸

En pacientes con apnea, se ha observado una reducción significativa en el calibre de la vía aérea en las regiones retropalatal y retroglosal debido al desplazamiento posterior del paladar blando y la lengua, lo que aumenta la resistencia al flujo de aire y favorece episodios de obstrucción. La hipertrofia de las amígdalas puede estrechar la luz faríngea y contribuir a la obstrucción de la vía aérea durante el sueño.^{7,8, 53}

1.4.2. Anatomía específica de la vía aérea superior

Nariz: La nariz es una estructura tubular irregular cuya superficie inferior es plana en sección sagital, mientras que su superficie superior es abovedada. En su interior, se encuentran las proyecciones óseas de los cornetes, que convierten el lumen en una hendidura vertical estrecha. Su extremo anterior está bajo control voluntario durante la vigilia, y la configuración mecánica de los cartílagos alares junto con la acción de los músculos asociados varía significativamente entre individuos. En reposo durante la respiración, el flujo de aire en la nariz es predominantemente laminar, y solo se vuelve turbulento cuando el flujo alcanza aproximadamente 30 L/min en sujetos normales. Este detalle es relevante, ya que la transición de la respiración nasal a la bucal durante el ejercicio suele ocurrir dentro de este rango de flujo. La resistencia nasal está regulada por dos factores clave: los músculos alares y la mucosa nasal. Durante el ejercicio, la resistencia nasal disminuye debido a la vasoconstricción de la mucosa, un efecto controlado por el sistema nervioso simpático. Asimismo, la hipercapnia activa la musculatura alar y reduce la resistencia nasal, posiblemente por un mecanismo autónomo de dilatación de la vía aérea o por el endurecimiento de las paredes nasales debido a la contracción muscular. La red vascular submucosa de la nariz posee características de tejido eréctil, lo que le permite modificar el diámetro de la vía aérea en respuesta a distintos estímulos. Este mecanismo de regulación vascular contribuye a la adaptación de la resistencia nasal ante cambios en la demanda respiratoria y en el entorno. Los cambios posturales también influyen en la permeabilidad nasal. Al adoptar una posición supina, la resistencia al flujo

nasal suele disminuir. Este fenómeno se debe, en parte, a reflejos autónomos activados por receptores de presión en la superficie corporal, aunque también puede estar relacionado con la congestión pasiva de la vasculatura nasal, ya que las grandes venas del cuello carecen de válvulas, favoreciendo la acumulación de sangre en determinadas posiciones. En pacientes con AOS, el aumento de la resistencia nasal con el cambio postural es más pronunciado en comparación con sujetos normales, lo que sugiere una mayor predisposición a la obstrucción de la vía aérea en estos individuos.⁶⁹

Faringe: La faringe es una estructura altamente distensible y dinámica, cuya sección transversal varía a lo largo del ciclo respiratorio. Estudios han demostrado que el área faríngea es más pequeña durante la inspiración que en la espiración, a pesar de que en esta fase los músculos dilatadores faríngeos presentan una activación rítmica. Aún no está claro si estos cambios en el tamaño de la faringe responden a su flexibilidad intrínseca o a variaciones en la activación muscular.⁶⁹

Desde un punto de vista biomecánico, la faringe se ha considerado un tubo flexible, y modelos como la resistencia de Starling han sido utilizados para describir la relación entre el flujo aéreo, la presión intraluminal y las fuerzas ejercidas por los tejidos perifaríngeos. Además, la presión adicional de los tejidos circundantes puede favorecer el estrechamiento de la vía aérea.⁶⁰ Una mejora de este concepto es la incorporación de la compliance de la pared faríngea. La tracción traqueal influye en la estabilidad de la faringe por lo que un aumento del volumen pulmonar incrementa la tensión en las paredes de la vía aérea, reduciendo la colapsabilidad, mientras que una disminución del volumen pulmonar reduce esta tracción, favoreciendo el colapso. Sin embargo, los modelos basados en la resistencia de Starling presentan limitaciones importantes, ya que no consideran de forma integral la actividad muscular, la anatomía funcional ni las propiedades mecánicas de la vía aérea superior.⁶⁰

Uno de los aspectos más relevantes de la faringe es que sus estructuras clave, como la lengua, las paredes laterales y el paladar blando, pueden comportarse de manera independiente o interactuar de forma no uniforme, lo que impide que

la faringe funcione como un tubo homogéneo colapsable, tal como sugieren los modelos simplificados. Además, se han identificado diferencias individuales en el tamaño de la vía aérea faríngea, determinadas por factores genéticos, relacionados con el género y la edad. En este sentido, se han descrito diferencias anatómicas claras entre sujetos sanos y pacientes con AOS, aunque la mayoría de los estudios han abordado el tamaño de la vía aérea como un parámetro estático, sin considerar su variabilidad dinámica.⁶⁰

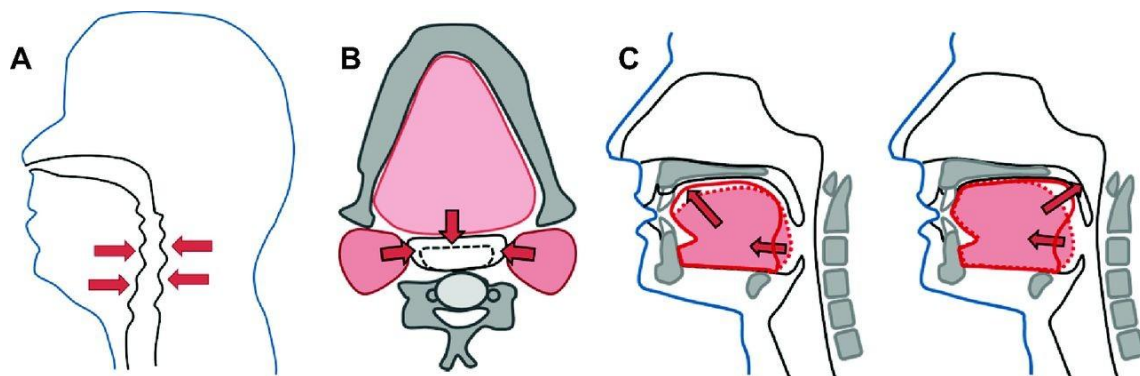


Figura 4: Representación conceptual de la mecánica de la vía aérea superior: A) modelo de resistencia tipo Starling con la vía aérea como un tubo colapsable; B) concepto de compresión de tejidos blandos dentro del espacio intramandibular; y C) comportamiento de la lengua como un hidroestato muscular. Fuente: Bilston y Gandevia, 2014.⁶⁰

Otro aspecto clave en la mecánica de la faringe es el papel que juegan las propiedades superficiales de la mucosa. Cuando la faringe colapsa, su reapertura requiere superar la adhesión entre las superficies mucosas en contacto. En condiciones normales, la posición neutra de la vía aérea es abierta, pero se ha observado que la estimulación de producción de secreciones y saliva con agentes como la metacolina puede provocar el cierre de la faringe haciendo necesario aplicar presiones positivas para reabrirlo. Esto sugiere que las propiedades del moco respiratorio juegan un papel clave en la mecánica del cierre y la reapertura de la vía aérea, especialmente en pacientes con AOS, donde la hipersecreción o alteraciones en su viscosidad podrían contribuir al colapso faríngeo.⁶⁹

Laringe: desempeña un papel importante en la regulación del flujo aéreo, actuando más como una válvula dinámica que como un conducto pasivo. Las

cuerdas vocales pueden influir en la resistencia al flujo aéreo a través de un efecto de orificio, regulando la apertura y cierre de la vía aérea. Aunque la presión transmural puede afectar pasivamente a esta función, su impacto en la resistencia es generalmente insignificante, salvo en casos de parálisis nerviosa o disfunción neuromuscular, donde la activación de los músculos laríngeos es asincrónica con la respiración. Las paredes de la laringe son significativamente más rígidas que las de la vía aérea supraglótica, resistiendo presiones de colapso de hasta $-50 \text{ cmH}_2\text{O}$. Este hecho explica por qué la laringe permanece permeable en la mayoría de los episodios de apnea obstructiva. Durante la inspiración, el orificio laríngeo es más amplio que en la espiración, y este fenómeno se intensifica en condiciones de hipercapnia e hipoxia. Además, la laringe parece intervenir en la regulación del flujo espiratorio y el volumen pulmonar al final de la espiración, especialmente en presencia de obstrucción intratorácica, como en el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La laringe también responde de forma estereotipada a diversas funciones como la vocalización, la deglución y la respiración jadeante, donde se observa una apertura laríngea máxima. Esta coordinación refleja su papel central en el mantenimiento de la vía aérea y la modulación del flujo respiratorio.⁶⁹

1.4.3. Comportamiento dinámico de los tejidos de las vías aéreas superiores

El comportamiento dinámico de los tejidos de la vía aérea superior es el resultado de la interacción entre la actividad muscular y las cargas mecánicas aplicadas a estos tejidos, incluyendo los cambios en la presión intraluminal durante la respiración. La activación neuromuscular de la vía aérea incluye componentes tónicos y fásicos, aunque su impacto en la mecánica faríngea no es del todo claro. Estudios de imagen han demostrado que la vía aérea cambia de tamaño dinámicamente a lo largo del ciclo respiratorio, tanto en vigilia como durante el sueño. En individuos sanos, se ha observado que el geniogloso se desplaza anteriormente durante la inspiración, con el fin de contrarrestar la presión negativa en la vía aérea, y se relaja posteriormente en la espiración. Sin embargo, al aumentar la resistencia inspiratoria, este movimiento se reduce significativamente, lo que refleja un desequilibrio en la interacción entre la

dilatación activa de la vía aérea y la presión negativa inspiratoria.⁶⁰ En pacientes con AOS se ha observado que el geniogloso es menos rígido en comparación con sujetos sanos con un IMC similar.⁶⁰

En pacientes con AOS se han identificado patrones anómalos de movimiento de los tejidos, en el que ciertas regiones de la faringe se dilatan mientras otras se estrechan simultáneamente. Este fenómeno sugiere una descoordinación en la activación neural del geniogloso o un mecanismo muscular compensatorio, en el cual la contracción en una región genera una expansión en otra.⁶⁰ En relación con las paredes laterales de la faringe, se ha demostrado que en sujetos jóvenes y delgados su movilidad es mínima a lo largo del ciclo respiratorio. Sin embargo, al incrementar la resistencia inspiratoria, las paredes laterales tienden a desplazarse medialmente, lo que indica que la capacidad del tejido para resistir la presión negativa depende tanto de la tensión pasiva como de la activación muscular. En personas con AOS leve a moderado las paredes laterales también se desplazan hacia adentro durante la inspiración, aunque en pacientes con AOS grave este movimiento es prácticamente inexistente. Además, se ha observado que la variabilidad en la movilidad de la pared faríngea es mayor en sujetos con AOS, lo que sugiere una vía aérea superior especialmente inestable, donde pequeñas variaciones en la presión local pueden provocar cambios significativos en la apertura de la vía aérea.⁶⁰

Estudios de imagen han demostrado que, en personas sanas, la vía aérea se expande de manera normal durante la inspiración, mientras que en pacientes con AOS esta dilatación es mínima o inexistente. Además, investigaciones con tomografía de coherencia óptica han evidenciado que la respuesta de la vía aérea a la respiración es irregular en estos pacientes, posiblemente debido a variaciones en la activación del músculo geniogloso y de la pared lateral.⁶⁰

1.4.4. Función de la mucosa y mecanismos de defensa en las vías respiratorias superiores

La mucosa de las vías respiratorias superiores desempeña un papel esencial en la protección y humidificación de la vía aérea, influenciada por factores ambientales, humorales, autonómicos, conductuales y emocionales. Su función

más relevante es la de barrera frente a agentes externos, actuando tanto a nivel físico como inmunológico.⁶⁹ El sistema nervioso autónomo regula la función de la mucosa mediante reflejos que afectan tanto la vascularización como la producción de moco en respuesta a estímulos como el aire frío o seco. La disminución del tono colinérgico provoca vasoconstricción y reducción de secreciones, mientras que la activación del tono simpático induce vasodilatación e incremento del volumen de la mucosa. Factores hormonales también influyen en la función mucosa, como ocurre con la congestión nasal cíclica durante el ciclo menstrual o el aumento de la viscosidad del moco en el hipotiroidismo. Además, emociones como el estrés o la ansiedad pueden desencadenar una respuesta inflamatoria inicial, seguida de hipersecreción mucosa y congestión vascular.⁶⁹

El tracto respiratorio superior desempeña un papel clave en la defensa contra infecciones mediante dos mecanismos especializados. Primero, el moco atrapa bacterias y virus, que luego son transportados por la acción ciliar hacia el tracto digestivo para su eliminación. Segundo, la vía aérea superior está rodeada por una extensa red de capilares y tejido linfoide, cuya estructura principal es el anillo linfático de Waldeyer, compuesto por las amígdalas faríngeas, palatinas, linguales y tubáricas.⁶⁹ Se ha observado que los primeros síntomas de enfermedades respiratorias suelen manifestarse en la vía aérea superior, lo que sugiere que este segmento desempeña un papel clave en el inicio y la progresión de infecciones.⁶⁹

En el contexto de la AOS, la inflamación crónica de la vía aérea superior podría tener una influencia significativa en la patogénesis y progresión de la enfermedad. La relación entre la inflamación de la mucosa y la obstrucción de la vía aérea es un área de interés creciente, ya que procesos como la hiperreactividad mucosa, la disfunción ciliar y la congestión vascular podrían contribuir al colapso de la vía aérea durante el sueño. Por ello, es fundamental continuar investigando los mecanismos inflamatorios de la vía aérea superior y su posible impacto en el desarrollo de la AOS, con el objetivo de identificar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la estabilidad de la vía aérea en estos pacientes.⁶⁹

1.4.5. Composición tisular y distribución de la grasa

Los tejidos blandos de la vía aérea superior presentan una estructura mecánicamente compleja, una propiedad común a la mayoría de los sistemas biológicos. Constituidos por una combinación heterogénea de músculo, grasa y tejido conectivo, su organización determina un comportamiento biomecánico que depende de la interacción entre estos componentes. En el contexto de la AOS, este aspecto resulta fundamental, ya que la estabilidad de la vía aérea no solo se basa en la fuerza muscular, sino también en la capacidad de las estructuras de soporte para contrarrestar el colapso ante presiones negativas.⁶⁰

La presencia de tejido adiposo en la vía aérea superior puede modificar sus propiedades mecánicas y favorecer el desarrollo de AOS. Su acumulación perifaríngea altera la rigidez pasiva de los tejidos y reduce el calibre del lumen faríngeo.⁶⁰ Un estudio piloto asoció los depósitos subgloso-supraglóticos de grasa con el colapso de la pared lateral y un mayor IAH en pacientes con AOS.⁷⁰ Asimismo, se han identificado acumulaciones en el paladar blando exclusivas de individuos con apnea, ausentes en los sujetos control, mientras que el exceso en la base de la lengua y las paredes laterales faríngeas incrementa la colapsabilidad.^{53,61,71} Las diferencias sexuales en la distribución de este tejido podrían explicar la mayor prevalencia de AOS en hombres frente a mujeres.⁶⁰

Mientras que la pared faríngea es altamente deformable y adaptable, estructuras como la nariz, la laringe y la tráquea cuentan con un soporte cartilaginoso más rígido, lo que influye en su estabilidad.

1.4.6. Influencia de la postura y posición de la cabeza y la mandíbula

La postura corporal es un factor determinante en la mecánica de la vía aérea superior. La posición supina representa un desafío para la estabilidad de la faringe, ya que favorece el desplazamiento posterior de la lengua y aumenta la tendencia al cierre. En algunos pacientes con AOS, se ha observado una mayor frecuencia de apneas e hipopneas en posición supina en comparación con la posición lateral, lo que ha llevado al desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la evitación de esta posición durante el sueño.⁶⁰

La posición de la cabeza también influye en la colapsabilidad de la vía aérea. En niños, se ha descrito que la rotación del cuello y la posición prona aumentan la colapsabilidad faríngea, aunque sin afectar significativamente la rigidez pasiva. En adultos, estudios bajo anestesia han demostrado que la extensión de la cabeza reduce la colapsabilidad de la vía aérea, mientras que la flexión la incrementa, pudiendo incluso modificar el sitio principal de obstrucción. Estos efectos se han atribuido en parte a cambios en la tracción traqueal, aunque también podrían estar relacionados con modificaciones en la geometría de la vía aérea.⁶⁰ La posición de la mandíbula es otro factor importante. Se ha observado que el aumento de la apertura bucal incrementa la colapsabilidad de la faringe, probablemente debido a un estrechamiento de la orofaringe, lo que refuerza la base fisiológica del uso de dispositivos de avance mandibular (DAM) como tratamiento en pacientes con AOS leve a moderada.⁶⁰

1.4.7. Variaciones anatómicas que predisponen a la AOS (retrognatia, hipertrofia amigdalar, macroglosia)

La retrognatia, o una mandíbula pequeña y retraída, es un factor de riesgo significativo para la AOS. Estudios han demostrado que una menor longitud y profundidad mandibular están asociadas con un mayor riesgo de esta patología en hombres.⁷²

La hipertrofia de las amígdalas es uno de los principales factores anatómicos que contribuyen a la AOS, especialmente en niños y adolescentes. La American Academy of Pediatrics señala que la hipertrofia de las amígdalas es un hallazgo común en la evaluación de niños con AOS.⁷³

La macroglosia, también se ha identificado como un factor de riesgo para la AOS. Un estudio concluyó que el volumen de la lengua está asociado con la posición inferior del hueso hioides, lo que contribuye a la obstrucción de la vía aérea.^{61,72,74,75} Además, la relación entre el volumen de la lengua y el tamaño del maxilar y la mandíbula es un factor clave en la patogénesis de la AOS. Un desajuste entre estas estructuras puede contribuir al colapso de la vía aérea superior, favoreciendo la obstrucción respiratoria durante el sueño.^{72,74}

La posición del hueso hioides influye en la permeabilidad faríngea y puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de apnea. Se ha sugerido que la obesidad, al aumentar la grasa en el cuello, desplaza el hioides hacia abajo, lo que reduce la permeabilidad de la vía aérea superior. La posición baja del hioides puede ser el resultado de diversos factores, como la adaptación a un mayor tamaño de la lengua, desequilibrios musculares, ronquidos crónicos y otras alteraciones neuromusculares. Además, se ha sugerido que en AOS de larga evolución el descenso del hioides podría deberse al alargamiento progresivo de sus ligamentos. Los datos disponibles respaldan la hipótesis de que el agrandamiento de la lengua es la causa principal del desplazamiento hioideo. Desde una perspectiva clínica, esto resulta especialmente relevante, ya que los procedimientos quirúrgicos actuales dirigidos a reposicionar el hioides no abordan la causa subyacente del problema. En contraste, intervenciones enfocadas en reducir el tamaño de la lengua podrían ser más eficaces, aunque su impacto en la posición del hioides aún no ha sido completamente estudiado.⁷²

Un artículo que incluyó 32 estudios transversales que compararon adultos con y sin AOS, analizó diferencias anatómicas en la estructura craneofacial y la vía aérea superior. Los resultados mostraron que los adultos con AOS presentaban una mandíbula hipoplásica y retraída, un maxilar superior estrecho y una mayor altura facial anterior, lo que sugería una tendencia al crecimiento en el plano vertical del rostro.⁷⁶ Además, se evidenció una reducción del espacio aéreo posterior, una mayor longitud y grosor del paladar blando y una lengua más grande y baja, contribuyendo a la obstrucción de la vía aérea.^{53,61,72,76} También se observó una posición más baja del hueso hioides. En términos dentales, se observó un arco maxilar más estrecho y, en algunos casos, un incremento en la sobremordida y la mordida profunda.^{72,76} Estos hallazgos sugieren que la AOS en adultos está estrechamente relacionada con alteraciones estructurales tanto óseas como de tejidos blandos en la vía aérea superior.¹⁶ Como consecuencia, el tratamiento de esta patología no solo debe enfocarse en la obesidad, sino también en la corrección de anomalías dentofaciales.⁷⁶ Más allá de la anatomía estructural, existen mecanismos fisiológicos de ajuste gradual, como el tono vascular y muscular, que influyen en la geometría de la vía aérea y su capacidad de adaptación a distintas demandas funcionales.⁶⁹

1.5. Sintomatología y consecuencias

Como ya se ha ido mencionando con anterioridad, las manifestaciones clínicas de la AOS incluyen una variedad de síntomas tanto nocturnos como diurnos. Entre los síntomas nocturnos más frecuentes se encuentran el ronquido, despertares nocturnos con sensación de asfixia o ahogo, pausas respiratorias presenciadas por la pareja de cama, somnolencia diurna excesiva y nicturia. Además, los pacientes pueden experimentar sueño fragmentado y no reparador, dificultad para conciliar o mantener el sueño, fatiga o cansancio, cefalea matutina, dificultad para la concentración, irritabilidad, depresión y disminución de la libido.^{9,20,28,77}

Cabe destacar que la AOS puede presentarse de manera atípica, con insomnio y fatiga como síntomas predominantes, particularmente en mujeres. El insomnio de mantenimiento (dificultad para volver a dormir tras un despertar nocturno) se relaciona más con la AOS que el insomnio de conciliación (dificultad para quedarse dormido al inicio).²⁸

Las consecuencias a corto plazo de esta patología suponen un aumento en el riesgo de sufrir accidentes de tráfico y laborales, así como deterioro neurocognitivo progresivo, que, al afectar a la memoria, se ha asociado con una disminución en la calidad de vida del paciente.^{3,8,22}

Las consecuencias a largo plazo son más graves e incluyen un mayor riesgo de hipertensión, enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, y diabetes mellitus tipo 2. Por todo ello, la American Thoracic Society destaca la importancia de tratarla para mitigar estos riesgos.^{8,9,20}

En los últimos años la AOS se está consolidando como un importante problema de salud pública, particularmente en los países con ingresos elevados. Su alta carga de enfermedad está relacionada tanto con los costes sanitarios directamente atribuibles a esta condición como con su papel como un factor de riesgo independiente para diversos trastornos cardiovasculares, metabólicos y psiquiátricos.³⁵

1.6. Diagnóstico

1.6.1. Métodos diagnósticos

La PSG es el método diagnóstico estándar para la AOS en adultos según la AASM. Este procedimiento se realiza en un laboratorio del sueño y monitoriza múltiples parámetros fisiológicos nocturnos, incluyendo EEG, electroculograma (EOG), EMG, flujo de aire nasal y oral, esfuerzo respiratorio y pulsioximetría.³⁴

La PSG es considerada el "gold standard" debido a su capacidad para identificar no solo la AOS, sino también otros trastornos del sueño coexistentes. La poligrafía respiratoria domiciliaria (PRD) es una alternativa viable y costo-efectiva a la PSG en el diagnóstico de la AOS. La AASM recomienda su uso con dispositivos técnicamente adecuados en pacientes adultos sin graves comorbilidades que presentan signos y síntomas compatibles con un riesgo elevado de presentar AOS de moderado a severo.³⁴ La American College of Physicians (ACP) también recomienda la PSG como la prueba de referencia para individuos con sospecha de AOS y reafirma la idea de que los polígrafos portátiles domiciliarios pueden ser una alternativa adecuada y rentable.³⁴

Diversos estudios han demostrado que la PRD es comparable a la PSG en términos de eficacia diagnóstica y toma de decisiones terapéuticas. Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico mostró que la PRD es no inferior a la PSG en pacientes con sospecha de AOS, con resultados similares en la escala de somnolencia de Epworth, calidad de vida y presión arterial.⁷⁸ Sin embargo, es importante considerar que la PRD puede ser menos precisa en personas con AOS de leve a moderada, y en estos casos, la PSG puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico.⁷⁹ La AASM recomienda realizar una PSG si la PRD resulta negativa, inconclusa o técnicamente inadecuada.³⁴

La oximetría nocturna es una técnica no invasiva que mide la saturación de oxígeno en la sangre durante el sueño. Los parámetros clave incluyen el índice de desaturación de oxígeno (ODI), la saturación media de oxígeno (SatO2) y el tiempo que la saturación de oxígeno está por debajo de un umbral específico, como el 88% (T88). La oximetría nocturna puede ser útil para detectar AOS,

especialmente en entornos donde la PSG no está disponible. Estudios han demostrado que el ODI es un predictor fiable de la severidad de la AOS.⁸⁰

1.6.2. Criterios diagnósticos

La AOS se diagnostica mediante la identificación de eventos respiratorios obstructivos durante el sueño, que incluyen apneas e hipopneas. Según la AASM, los criterios diagnósticos para adultos incluyen:

1. Cinco o más eventos respiratorios obstructivos por hora de sueño (apneas obstructivas, apneas mixtas, hipopneas o arousals relacionados con el esfuerzo respiratorio (RERAs) durante la PSG o por hora de monitoreo durante PRD con síntomas o comorbilidades.³¹
2. Quince o más eventos respiratorios obstructivos por hora de sueño durante la PSG o por hora de monitoreo durante una PRD, independientemente de los síntomas.³¹

El IAH se utiliza para clasificar la severidad de la AOS. El IAH se calcula como el número total de apneas e hipopneas por hora de sueño. La clasificación del IAH es la siguiente⁸¹:

- No AOS: IAH < 5 eventos/hora.
- AOS leve: IAH $\geq$ 5 y < 15 eventos/hora.
- AOS moderada: IAH $\geq$ 15 y < 30 eventos/hora.
- AOS grave: IAH $\geq$ 30 eventos/hora.

Es importante considerar que la definición de hipopnea puede variar, lo que puede afectar el cálculo del IAH. La AASM recomienda que las hipopneas se definan por una reducción del flujo de al menos el 30% asociada con una desaturación de oxígeno del 3% o un arousal cortical y de más de 10 segundos de duración.³¹

La escala de Somnolencia de Epworth (ESS) es un cuestionario autocompletado por el paciente que evalúa la somnolencia diurna excesiva (EDS). Los pacientes califican su probabilidad de quedarse dormidos en diferentes situaciones cotidianas. Una puntuación de ESS $\geq$ 10 sugiere somnolencia diurna significativa.

La ESS es ampliamente utilizada en la práctica clínica para evaluar la gravedad de la somnolencia en pacientes con AOS y ha mostrado correlación con parámetros de hipoxemia nocturna en pacientes con AOS severa.⁸²

El cuestionario STOP-BANG se desarrolló por primera vez en 2008. Es una herramienta de cribado sencilla utilizada para identificar a pacientes con alto riesgo de AOS. Este cuestionario consta de ocho preguntas dicotómicas (sí/no) que incluye cuatro elementos subjetivos (STOP: ronquidos, cansancio, apnea observada e hipertensión arterial) y cuatro elementos demográficos (BANG: IMC, edad, perímetro cervical y sexo). La puntuación total del cuestionario varía de 0 a 8, los pacientes con puntuación entre 0-2 sugiere un bajo riesgo mientras que los pacientes con una puntuación ≥ 5 son propensos a padecer AOS grave.⁸³⁻⁸⁶ La sensibilidad del STOP-BANG para detectar AOS de moderada a severa (índice de apnea-hipopnea [IAH] >15) y severa (IAH >30) es alta, con valores de 93% y 100%, respectivamente.⁸⁵ El cuestionario ha demostrado ser una herramienta sensible y práctica para el cribado de AOS tanto en pacientes quirúrgicos como en la población general.^{85,87}

1.6.3. Nuevos retos diagnósticos la AOS

La búsqueda de métodos diagnósticos más modernos para la AOS responde a las limitaciones en las técnicas convencionales, como la PSG, considerada el estándar de oro. A pesar de su alta precisión, la PSG resulta costosa, requiere acceso a recursos especializados y puede ser incómoda para los pacientes, quienes deben dormir en un entorno ajeno como es un laboratorio de sueño.^{88,89} Estas dificultades han impulsado el desarrollo de alternativas más accesibles y prácticas. En este escenario, los dispositivos portátiles se presentan como herramientas diagnósticas prometedoras.

Un estudio publicado en Chest en 2017 concluyó que la PRD es igualmente de eficaz que la PSG para el manejo de la AOS, con un coste sustancialmente menor, lo que podría cambiar la práctica clínica establecida con un beneficio económico claro.⁹⁰ Además, una revisión sistemática reciente destaca que las pruebas de sueño domiciliarias son una alternativa viable para aumentar el acceso al diagnóstico de la AOS y facilitar el inicio de la terapia con presión positiva en las vías respiratorias.⁹¹ Los métodos de diagnóstico en el hogar, como

el Home Sleep Apnea Testing (HSAT), han mejorado la accesibilidad y reducido los costes, pero aún tienen limitaciones en la precisión y en la capacidad de replicar todos los parámetros de la PSG.^{92,93}

Uno de los principales retos actuales es superar la dependencia exclusiva del AHI como única medida de severidad. La evidencia muestra una escasa correlación entre el AHI y la sintomatología diurna o las comorbilidades asociadas, lo que ha promovido el desarrollo de enfoques diagnósticos más personalizados, basados en la integración de características clínicas, fenotipos fisiopatológicos y biomarcadores.⁹⁴

Otras tecnologías emergentes, como los dispositivos portátiles (wearables), sensores de cama (nearables) y grabaciones de audio y video (airables), ofrecen nuevas oportunidades para mejorar la precisión diagnóstica y superar las barreras actuales al ofrecer una monitorización continua e lo que podría transformar el diagnóstico de la AOS al proporcionar una evaluación más cómoda y completa de esta patología.^{92,94} En este contexto, las aplicaciones para smartphones, si bien muestran un gran potencial, aún requieren validaciones clínicas rigurosas para garantizar su eficacia y fiabilidad.⁹⁴

Aunque muchas de estas herramientas muestran alta sensibilidad y especificidad en estudios preliminares, aún se necesitan más validaciones clínicas y estudios de coste-efectividad antes de que puedan reemplazar o complementar plenamente a la PSG en la práctica clínica habitual.⁹²

La tendencia futura apunta hacia la monitorización continua en el domicilio, combinada con el uso de telemedicina, lo que permitirá un diagnóstico más accesible, dinámico y adaptado al perfil de riesgo de cada paciente.⁹⁴ En resumen, el diagnóstico de la AOS avanza hacia un modelo más personalizado, que combina múltiples señales fisiológicas y biológicas para ofrecer una evaluación más global de la enfermedad, dejando atrás la dependencia exclusiva de la PSG y el AHI.⁹⁴

2. HIPÓTESIS

- La AOS es una patología de alta prevalencia y subdiagnosticada, asociada a importantes comorbilidades cardiovasculares, metabólicas y neurocognitivas. La polisomnografía en laboratorio es el estándar diagnóstico, pero su alto costo, complejidad y limitada disponibilidad restringen su uso masivo.
- Los principales problemas con el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño mediante presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) son la adherencia subóptima por baja tolerancia y dificultades de adaptación, lo que afecta negativamente la eficacia del tratamiento.
- El desarrollo de un dispositivo diseñado para el diagnóstico y el tratamiento de la AOS permitiría optimizar los recursos sanitarios reduciendo el infradiagnóstico y la mala adherencia terapéutica a la CPAP.
- Kalinix® es un dispositivo médico innovador, inteligente, no invasivo, multisensor y autoadaptable desarrollado para predecir episodios de apnea/hipopnea y, tras la predicción de los episodios, mediante electroestimulación, aumentar el calibre de las vías respiratorias superiores y mejorar el flujo aéreo.

3. OBJETIVOS

- Evaluar la capacidad diagnóstica del dispositivo Kalinix® en la detección de eventos respiratorios relacionados con la AOS.
- Evaluar efectos adversos relacionados con el dispositivo Kalinix®.

4. METODOLOGÍA

4.1. Descripción del producto en investigación

El dispositivo Kalinix® es un prototipo electro-médico no invasivo diseñado para el diagnóstico de la AOS. El dispositivo se caracteriza por ser portátil, de fácil uso, auto-adaptativo gracias a técnicas de inteligencia artificial y con capacidad de monitorización y almacenamiento de datos mediante una tarjeta de memoria.

Basado en las características fisiopatológicas subyacentes de la AOS, Kalinix® se diseñó para predecir los episodios de apnea/hipopnea mediados por una relajación excesiva de los músculos de las vías respiratorias superiores.

El dispositivo está equipado con sensores para registrar variables fisiológicas (flujo respiratorio, caída de saturación de oxígeno, temperatura), cuyo análisis mediante algoritmos de inteligencia artificial permite detectar y clasificar eventos apneicos. Funciona mediante la predicción en tiempo real de eventos respiratorios. Los episodios de apnea/hipopnea se predicen basándose en la información sensorial recopilada del paciente (frecuencia respiratoria y temperatura del aire respiratorio) y analizada en tiempo real por un algoritmo de IA, que identifica los patrones respiratorios para predecir los episodios de apnea/hipopnea y de esta forma proporcionar un diagnóstico mediante el IAH como parámetro principal. Además, recoge el número de desaturaciones mayores del 3% que están asociadas a los eventos de hipopnea y caídas de flujo respiratorio asociado a eventos de apnea e hipopnea.

Kalinix® es un dispositivo médico innovador, inteligente, no invasivo, multisensor, desarrollado por Torytrans S.L. Se compone básicamente del Hardware (HW), los sensores indicados y el Software (SW), que implementan los algoritmos que permiten la detección y predicción óptima de los episodios relacionados con la AOS.

Kalinix® se compone de un dispositivo central, un sensor de presión, un termistor y electrodos. Los electrodos se colocan sobre la piel del paciente y se conectan a un dispositivo del tamaño de un teléfono (92 x 85 x 25 mm, ~120 g) con batería (recargable: 7,4 V CC, duración: 8-22 h) que se fija al brazo o al pecho con una

correa fácilmente ajustable (Figuras 5 y 6). El dispositivo central contiene un procesador responsable de predecir los episodios de apnea/hipopnea.

Se ha desarrollado una aplicación informática, en la que se visualizan los resultados recogidos tales como número de apneas e hipopneas y el IAH final, así como el tiempo inicial y final de los eventos. La aplicación facilita la generación de estudios y la carga de los mismos, configurando los datos para cada paciente y dispositivo consiguiendo una mayor trazabilidad.



Figuras 5 y 6: Prototipo empleado para la Investigación Médica.



Figura 7: Soporte electrónico y cinta elástica.

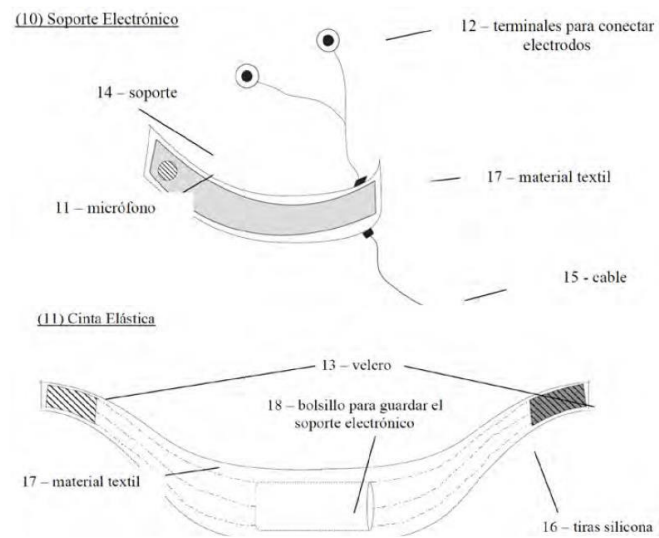


Figura 8: Soporte electrónico y cinta elástica.

4.2. Población del estudio

La población objetivo incluye pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que presentan riesgo intermedio o elevado de AOS, evaluado mediante el cuestionario StopBang (riesgo intermedio, puntuación 3-4 o elevada puntuación 5-8). Como criterios de exclusión se establecieron patologías cardíacas (arritmias, bloqueos auriculoventriculares y portadores de marcapasos), EPOC grave, IMC > 35 kg/m², enfermedades neuromusculares, malformaciones craneofaciales o tumores orofaríngeos, insomnio, síndrome de piernas inquietas, alteraciones psiquiátricas graves, hipotiroidismo no controlado, embarazo o lactancia, neoplasias terminales, enfermedad hepática grave (Child-Pugh C), insuficiencia renal grave (filtrado glomerular <30 ml/min), tratamiento previo con CPAP y pacientes en tratamiento con relajantes musculares, inductores del sueño, melatonina, benzodiacepinas o barbitúricos,. La participación requirió la firma del consentimiento informado. Los pacientes fueron reclutados de manera consecutiva en el Centro Médico Teknon (Grupo Quirónsalud) en la consulta del Dr. Javier Albares.

4.3. Diseño del estudio

Se desarrolló un estudio clínico, unicéntrico, de intervención diagnóstica con el dispositivo Kalinix® cuyo objetivo fue evaluar la capacidad diagnóstica en la detección de eventos respiratorios relacionados con la AOS. El estudio fue comparativo respecto al método estándar de referencia, la PSG.

El protocolo contempló dos fases dentro del diagnóstico:

- **Fase I(a) Diagnóstica de Calibración:** Validación y ajuste técnico del dispositivo mediante la comparación de sus mediciones con las obtenidas por PSG en 10 pacientes. Esta fase tuvo una duración de 11 días (inicio el 30 de julio de 2018 y finalización el 14 de septiembre de 2018).
- **Fase I(b) Diagnóstica de Estudio:** Evaluación clínica de la capacidad diagnóstica del dispositivo en un total de 20 pacientes. Esta fase se inició el 18 de septiembre de 2018 y finalización 22 octubre de 2018).

4.4. Variables analizadas para el objetivo principal

Variable principal:

- Índice de Apnea-Hipopnea (IAH): número promedio de eventos (apneas e hipoapneas) por hora de sueño.

Variables secundarias:

- Índice de masa corporal (IMC)
- Peso y talla
- Perímetro cervical y de cintura
- Escala de Mallampati
- Presencia de ronquidos
- Parámetros de desaturación de oxígeno: número, índice de desaturaciones, CT90, saturación media
- Tiempo total de sueño, eficacia del sueño, número de despertares

Estas variables permitieron valorar no solo la eficacia diagnóstica del dispositivo, sino también caracterizar la gravedad de la AOS y sus repercusiones fisiológicas.

4.5. Variables de seguridad

Para garantizar una evaluación sistemática de la seguridad se definieron y registraron las siguientes variables:

- **Efecto adverso del dispositivo (ADE):** cualquier episodio médico desfavorable que ocurra en un paciente o sujeto de investigación clínica relacionado con el uso de un dispositivo médico en investigación, sin que exista necesariamente una relación causal con dicho uso. Esto incluye:
 - Cualquier evento que resulte de insuficiencia o deficiencia en las instrucciones de uso del dispositivo, la implantación, operación o cualquier mal funcionamiento del dispositivo médico.
 - Cualquier evento que se produzca como resultado de un error de uso o uso indebido intencional.
 - Severidad del ADE:
 - 1. Leve: molestia menor pero que no interfiere con la actividad de la vida diaria normal.
 - 2. Moderado: incomodidad que reduce o afecta la actividad de la vida diaria normal.
 - 3. Severo: incapacidad para trabajar o realizar una actividad diaria normal.
- **Acontecimiento adverso (AA):** Cualquier acontecimiento inapropiado, enfermedad accidental, daño o cualquier signo clínico inapropiado (incluyendo descubrimientos de laboratorio poco usuales) en sujetos, usuarios u otras personas que pueden estar o no relacionados con el dispositivo médico en investigación. Esto incluye acontecimientos relacionados con el dispositivo en investigación o su comparador, acontecimientos relacionados con los procedimientos implicados (cualquier procedimiento contenido en el plan de investigación). Para los usuarios o personas esto se restringe a acontecimientos relacionados con el dispositivo médico en investigación.

- **Acontecimiento adverso grave del dispositivo (SADE):** AA que ocasiona muerte, amenaza la vida, provoca hospitalización (o prolonga la existente), deterioro grave de la salud, discapacidad permanente, daño fetal o requiere intervención quirúrgica o médica urgente.
- **Acontecimiento adverso grave inesperado del dispositivo (USADE):** SADE que por su naturaleza, incidencia, severidad o resultado no ha sido identificado en la versión actual del informe de análisis de riesgos.
- **Signos vitales y pruebas complementarias:** registro de tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria en seguimiento de seguridad.

4.6. Evaluación de seguridad

La monitorización de seguridad se realizó según lo establecido en el protocolo:

- Registro en Historia Clínica y CRD de todos los AA y ADE en cada visita, capturando descripción, intensidad, duración, relación causal con el dispositivo y medidas adoptadas.
- Informar en el plazo de 24 horas a las autoridades competentes (CEI y AEMPS) y al promotor en el caso de producirse algún acontecimiento adverso (*Anexo IV* sobre Reporte Acontecimientos Adversos según normativa MEDDEV 2.7/3 de diciembre de 2010 “Guidelines on medical devices: Clinical investigations; Serious adverse event reporting under Directives 90/385/EEC and 93/42/CEE”).

El proceso incluyó:

- Visitas programadas:
 - Visita basal (selección): firma de consentimiento, anamnesis de antecedentes de EA (eventos adversos), exploración física y medición de perímetros (cuello, cintura), IMC, primer registro de signos vitales, test de Epworth, EVA y trazabilidad del dispositivo.
 - Visita de diagnóstico (Fase I-b): colocación de PSG y dispositivo UAS (Upper Airway Stimulation), evaluación de confort y registro de AA. Colocación simultánea de polisomnógrafo convencional y dispositivo acústico-electroestimulador (Kalinix®), ajuste inicial de umbrales de estimulación eléctrica y registro de AA y evaluación de confort/satisfacción (EVA).
 - Visita de seguimiento (1-2 semanas post-estimulación): Repetición de signos vitales, recogida de AA tardíos y evaluación final de tolerancia y satisfacción.

4.7. Tamaño muestral

El tamaño muestral fue de 20 pacientes. En la Fase I(a) Diagnóstica de Calibración participaron 10 pacientes. En la Fase I(b) Diagnóstica de Estudio se amplió a 20 pacientes. Por tanto, el tamaño total fue de 20 sujetos.

Esta muestra se consideró adecuada para la evaluación preliminar de la capacidad diagnóstica del dispositivo Kalinix®, así como para validar su funcionamiento en condiciones clínicas reales.

4.8. Análisis estadístico

Se analizó la gravedad de la AOS de cada paciente clasificándolo según el índice IAH.

Se analizó la detección y clasificación de gravedad con el dispositivo Kalinix® en estudio y el método clásico de PSG.

Para ello, se compararon los índices IAH bajo diversos aspectos:

- % de coincidencia en la clasificación: se estudió la clasificación del grado de severidad (basado en el IAH) para los dos métodos y su grado de coincidencia en el conjunto de pacientes.
- Se añadió un estudio estadístico que permitió contrastar la diferencia en la clasificación de los dos métodos. Además, se estudió la incidencia de otras variables recogidas en el estudio en los casos de no coincidencia para establecer los motivos de las discrepancias.
- Se relacionó los valores de IAH obtenidos por los dos métodos. Para ello se estudió la correlación lineal entre los valores obtenidos por el nuevo dispositivo y la polisomnografía evento a evento.

Los análisis se realizaron con el software R (Foundation for Statistical Computing). Se emplearon tablas de contingencia, pruebas de correlación de Pearson, análisis de regresión línea y método de Bland-Altman. También se utilizó el test t de Student pareado que se utilizó para contrastar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las medias de IAH registradas por la PSG y el Kalinix®.

4.9. Consideraciones éticas

El estudio fue diseñado y ejecutado conforme las recomendaciones de las Buenas Prácticas Clínicas, los principios de la Declaración de Helsinki, así como con las leyes y regulaciones españolas, siempre velando por la protección del paciente, y cumpliendo estrictamente con lo dispuesto en el plan de investigación clínica.

Cumpliendo con lo indicado en la ley, el estudio se inició tras la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación (Comité de Ética del Grupo Hospitalario Quirón en Barcelona) y por la AEMPS. Todos los participantes antes de ser incluidos en el estudio recibieron información oral y escrita con respecto al diseño, fines del proyecto y posibles riesgos que de él pudieran derivarse. De forma obligatoria el paciente antes de participar en el estudio leyó la hoja de información al paciente (*Anexo I*), preguntó y se le aclararon las dudas que tuvo y firmó y fechó el consentimiento informado (*Anexo II*). La firma del consentimiento informado no impidió que en cualquier momento y por cualquier razón el sujeto quisiera revocar su consentimiento y abandonar el estudio. La no participación en el estudio no supuso ninguna desventaja para el paciente.

Durante todo el desarrollo del estudio se garantizó la disociación de los datos personales de los pacientes, de modo que la información que se obtuvo no pudo ligarse en modo alguno con la persona identificable o identificada. Los investigadores del estudio se comprometieron a respetar la confidencialidad de los datos del sujeto y velaron por el cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 junto con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 994/1999 de ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.

El estudio estuvo cubierto por una póliza de seguro contratada con la compañía aseguradora HDI, lo cual cubría cualquier tipo de riesgo derivado del estudio, tanto para los sujetos como para los facultativos participantes.

El estudio se desarrolló de acuerdo con el plan de investigación clínica y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguraron el cumplimiento

de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica (1996).

La información obtenida por la puesta en marcha del presente estudio ha sido considerada y sigue siendo considerada confidencial y ha sido y seguirá siendo tratada en todo momento como tal.

El investigador principal fue el encargado de explicar y entregar por escrito todo lo concerniente al estudio (*hoja de información al paciente, Anexo I*), en qué consistía, beneficios y riesgos del mismo. También explicó que el paciente era completamente libre de negarse a participar en el estudio o de retirarse prematuramente de él en cualquier momento y por cualquier motivo.

En ninguno de los informes del estudio aparece el nombre del paciente y su identidad no ha sido ni será revelada salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. El investigador se ha asegurado que se mantiene el anonimato de los pacientes y la protección de su identidad ante partes no autorizadas. En los Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y en otros documentos enviados al promotor, los pacientes no se han identificado por su nombre sino por un código de identificación del PIC.

El estudio contaba con póliza de seguro contratada con HDI, cubriendo cualquier riesgo derivado del estudio, tanto para sujetos como para personal investigador.

5. RESULTADOS

El estudio se inició el 30 de julio de 2018 y finalizó el 22 de octubre de 2018. Se dio cumplimiento fiel al plan de investigación clínica, sin desviaciones ni enmiendas. No se reportaron eventos ni efectos adversos en ninguna fase del estudio.

5.1. Población evaluada

- Fase I(a) Diagnóstica–Calibración: 10 sujetos (de 12 incluidos; 2 retirados):
- Fase I(b) Diagnóstica–Estudio: 20 sujetos (de 22 incluidos; 2 retirados).

Sobre el tratamiento de los valores perdidos (Missing Data) y del screening failure:

En esta fase del estudio (Fase I(b) Diagnóstica) dos sujetos fueron descartados del estudio después de practicarles la polisomnografía diagnóstica debido a que no cumplían los criterios de inclusión para el IAH. Estos sujetos no se han analizado y son considerados screening failure.

- Sujetos inicialmente incluidos: 22
- Excluidos antes de la medición definitiva: 2 screening failures tras la PSG diagnóstica inicial.
- Sujetos evaluados con medición completa: 20 Excluidos del análisis pareado por datos incompletos en una de las dos mediciones: 1
- Muestra final para análisis pareados: $N = 19$

Los 19 sujetos son analizados en su totalidad. En algunas variables hay datos perdidos que quedan indicados en las tablas donde aparece la N total con la que se ha informado la tabla. Para las comparaciones, al ser pareadas, si hay algún valor perdido en alguna de las fases que se comparan se analizan sólo los sujetos donde ambas variables están informadas quedando indicado en la tabla de comparación.

5.2. Características sociodemográficas

- Criterios de inclusión:
 - Edad ≥ 18 años (no se reporta edad media ni rango).
 - Ambos sexos (no se desglosa proporción hombres/mujeres).
 - Riesgo de AOS según Stop–Bang: intermedio (3–4) o elevado (5–8).
- **Fase I(a) Diagnóstica – Calibración**
 - Edad: media 55,8 años (rango 40–74).
 - Q1: 45 años | Mediana: 55 años | Q3: 71 años.
 - Sexo: 6 hombres (66,7%), 3 mujeres (33,3%).
 - Profesiones: jubilados (2), hostelería, funcionario, florista, enfermera, empresario, ama de casa (2), taxista.
 - IMC: media 27,8 kg/m² (rango 21,47–33,75).
 - Perímetro cuello: media 39,11 cm (rango 32–45).
 - Perímetro cintura: media 100,6 cm (rango 77–115).
 - TA sistólica: 129,80 mmHg (80–173); TA diastólica: 88,33 mmHg (55–125). Frecuencia cardíaca: 66,44 lpm (40–91). Frecuencia respiratoria: 16,22 rpm (14–24).
 - Mallampati: predominio Clase II y IV (33,33%), seguido de clase III (22,23%) y grado I (11,11%).
 - Epworth: Normal 33,33%; Moderada 33,33%; Severa 33,33% (N=9).
 - StopBang: Riesgo intermedio 66,67%; Riesgo elevado 33,33%; bajo 0%

Medidas: Tensión arterial, Frecuencia cardíaca y Frecuencia respiratoria (Visitas 1 y 2 y comparativa).

En la siguiente tabla se puede observar los valores medios para cada medida en la visita 1 y la visita 2. Además, se puede observar la evolución (reducción) entre las dos visitas en valor absoluto y en porcentaje.

	Sistólica	Diastólica	F. Cardíaca	F. Respiratoria
Visita 1	125,22	85,00	67,78	16,11
Visita 2	117,22	76,00	65,00	15,11
Diferencia	8,00	9,00	2,78	1,00
Diferencia (%)	6,39%	10,59%	4,10%	6,21%

Tabla 2: Comparación V1–V2 mostró descensos medios de TA y FC: sistólica –8,0 mmHg; diastólica –9,0 mmHg; FC –2,78 lpm; FR –1,0 rpm.

- **Fase I(b) Diagnóstica – Estudio**

- Edad: media 56,05 años (rango 27–82).
 - Q1: 46,8 años | Mediana: 58,50 años | Q3: 65 años.
- Sexo: 17 hombres (85%), 3 mujeres (15%).
- Profesiones: administrativo/a (2), arquitecto, bioquímico, comercial, conserje, consultor informático, documentista, empresario, enfermera, físico, jubilado/a (6), médico, ONG, textil. IMC: media 28,6 kg/m² (rango 21,5–34,7).
- Perímetro cuello: media 40,7 cm (rango 36–45).
- Perímetro cintura: media 106,1 cm (rango 90–122).
- TA sistólica: 128,4 mmHg (rango 111–165); TA diastólica: 81,9 mmHg (rango 65–110). Frecuencia cardíaca: 66,8 lpm (rango 49–83). Frecuencia respiratoria: 15,3 rpm (rango 14–24).
- Mallampati: Clase I (5%), Clase II (30%), Clase III (30%), Clase IV (35%).
- Epworth: Normal 20%; Moderada 30%; Severa 50%.
- StopBang: Riesgo intermedio 75%; Riesgo elevado 25%.

Medidas: Tensión arterial, Frecuencia cardíaca y Frecuencia respiratoria (Visitas 1 y 2 y comparativa).

En la siguiente tabla se puede observar los valores medios para cada medida en la visita 1 y la visita 2. Además, se puede observar la evolución (reducción) entre las dos visitas en valor absoluto y en porcentaje.

	Sistólica	Diastólica	F. Cardíaca	F. Respiratoria
Visita 1	127,8	80,6	66,8	14,8
Visita 2	128,9	76,8	66,8	14,9
Diferencia	1,05	-3,75	0	0,1
Diferencia (%)	0.8%	-4,7%	0%	0,7%

Tabla 3: Comparación V1–V2 mostró cambios medios muy pequeños: sistólica +0,8%; diastólica -4,7%; FC 0%; FR +0,7%.

Comparación del Índice de Apneas e Hipopneas para ambos dispositivos:

Ambos dispositivos están fuertemente correlacionados de forma estadísticamente muy significativa respecto a la medición del IAH mostrando una correspondencia alta entre ambas mediciones del IAH tanto en el sentido de escala continua como en la clasificación del grado de severidad en el que se muestra una correspondencia elevada. Tanto el estudio de correlación y regresión como el test de diferencia de medias y el test de Altman (adecuado para confirmar concordancia entre mediciones) arrojan resultados que indican concordancia entre ambos dispositivos en cuanto a la medición del IAH. A continuación, se presentan las 4 aproximaciones que se han realizado.

5.2.1. Clasificación por severidad

El objetivo en este caso es comparar ambos dispositivos en su clasificación del IAH a partir de la valoración de la escala categórica (moderado, severo). Este análisis se realiza a partir de tablas de contingencia.

		Kalinix®		
		Moderado	Severo	TOTAL
PSG	Moderado	12	1	13
	Severo	0	7	7
	TOTAL	12	8	20

Tabla 4: Clasificación de la severidad del IAH mediante PSG y Kalinix®.

En la tabla anterior podemos observar que ambos dispositivos clasifican prácticamente de forma idéntica a los 20 pacientes excepto en un caso en que PSG lo considera moderado y Kalinix® lo considera severo. De hecho, este caso es un caso frontera porque para PSG el IAH es 29,1 (lo clasifica como moderado pero está en la frontera cercano a 30 y para Kalinix® el IAH es 33,8 (lo clasifica como severo al ser >30). La siguiente tabla en porcentajes informa que un 95% (19 de 20) están igualmente clasificados en cuanto a severidad.

		Kalinix®		TOTAL
		Moderado	Severo	
PSG	Moderado	60%	5%	65%
	Severo	0,0%	35%	35%
	TOTAL	60%	40%	100%

Tabla 5: Clasificación porcentual de la severidad del IAH mediante PSG y Kalinix®.

5.2.2. Correlación y regresión lineal

El objetivo es mostrar hasta qué punto coincide el IAH en ambos dispositivos desde un punto de vista continuo a partir de su relación lineal. Hay que tener en cuenta que esta medida no trata de medir la concordancia entre las dos medidas si no solamente mide la relación lineal (aumentos en una medida corresponden a aumentos en la otra medida).

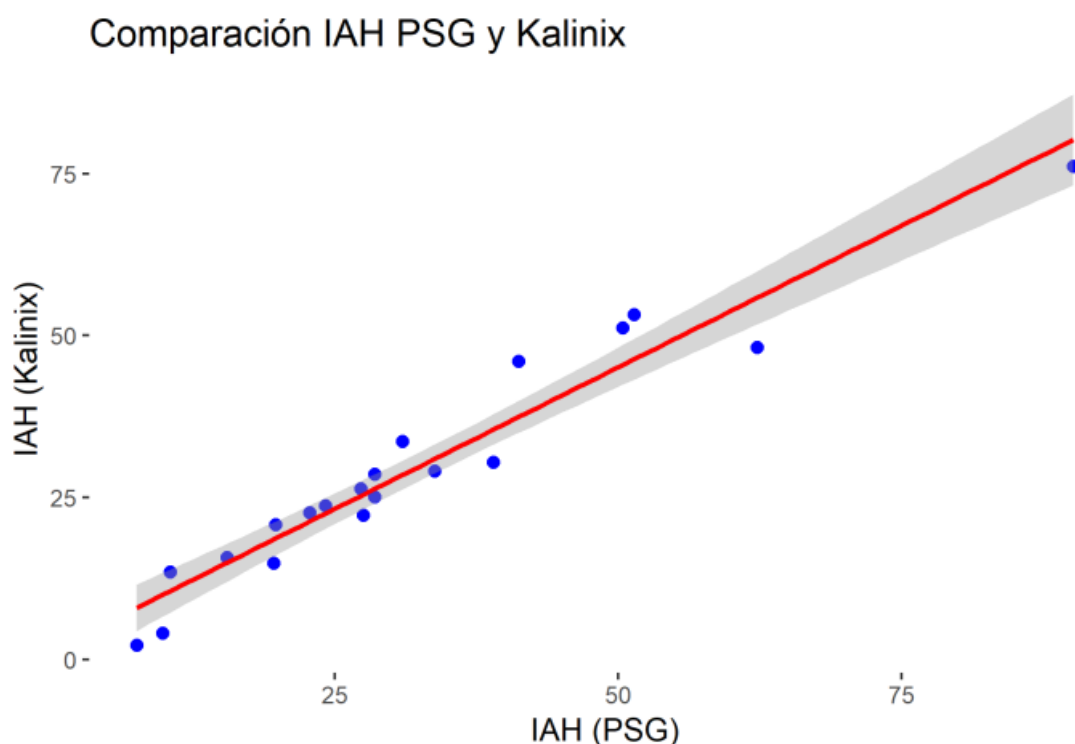


Figura 9: Asociación lineal entre ambos dispositivos respecto a la medición del IAH. Se observa un patrón lineal muy claro entre ambas medidas.

Tal como indica la siguiente tabla, el coeficiente de correlación de 0,97 indica una fuerte relación lineal entre la medición del IAH en ambos dispositivos y es estadísticamente significativo (p-valor casi 0). Con un 95% de confianza podemos afirmar que la relación lineal se sustenta en una correlación de entre 0,92 y 0,99.

Relación entre las mediciones de IAH entre los dos dispositivos	Coeficiente de correlación(r_{xy})	Intervalo de confianza	p-valor
	0,97	[0,916; 0,987]	4.09e-12

Tabla 6: Correlación entre las mediciones del IAH obtenidas mediante PSG y Kalinix®.

El coeficiente de determinación (R^2) del 93,5% indica que de la variabilidad de la medición de IAH en un dispositivo se puede explicar en un 93,5% a partir de la variabilidad del otro dispositivo. La correlación nos indica la asociación lineal y por lo tanto, no exactamente la concordancia. Para comprobar la concordancia entre ambos dispositivos se realizarán dos tipos de aproximaciones, el test de Bland-Altman y el modelo de regresión lineal.

A continuación, se detallan los resultados de un modelo de regresión lineal que indica, en media, un coeficiente (pendiente) muy próximo a 1 (1,07). De hecho, no se puede descartar que sea 1 tal como indica el intervalo de confianza ([0,93; 1,21]). Por lo tanto, a cada aumento de una unidad de un dispositivo le corresponde aproximadamente un aumento de una unidad en el otro dispositivo (lo que corrobora la correlación vista en un apartado anterior). En cuanto al decalaje se puede observar que su estimación es del 0,61 pero no significativo (p-valor=0,793) lo que indica que puede ser cero tal como indica el intervalo de confianza ([-4,18; 5,39]). Por lo tanto, no se puede descartar la concordancia entre las dos escalas.

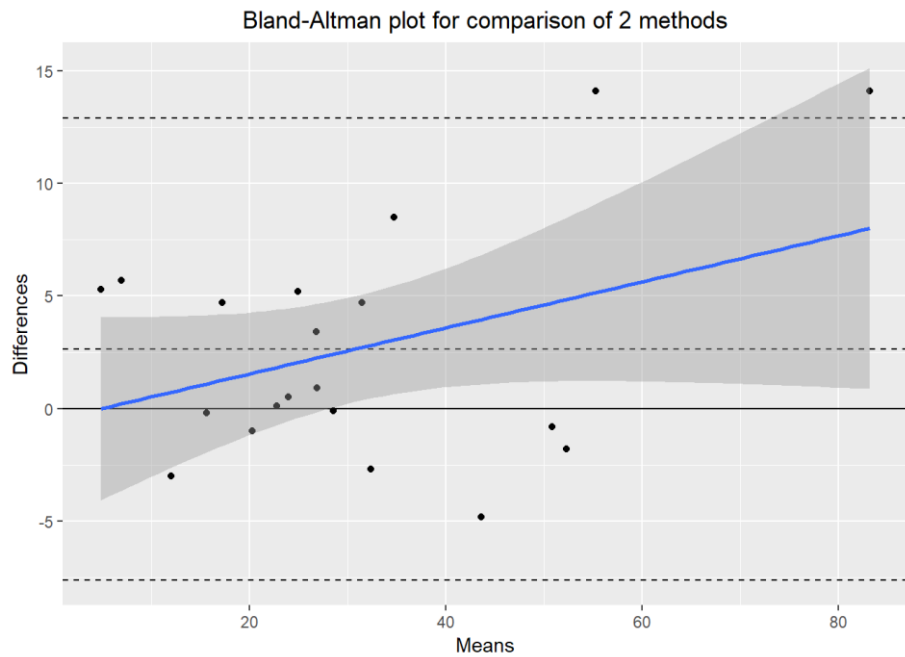
Modelo de regresión lineal de IAH PSG sobre IAH Kalinix®	Constante (valor, IC, p-valor)	Pendiente (valor, IC, p-valor)
	0,61 [-4,18; 5,39] p-valor=0,793	1,07 [0,93; 1,21] p-valor=4.09e-12

Tabla 7: Resultados del modelo de regresión lineal entre el IAH medido por PSG y Kalinix®.

5.2.3. Método Bland-Altman de concordancia

En este gráfico cada punto es una medición con ambos dispositivos donde su valor en el eje X indica la media de los dos valores (sobre que IAH nos movemos, en media) y en el eje Y aparece la diferencia entre ambos valores. Podemos

concluir que no se puede rechazar la concordancia entre ambos dispositivos ya que el cero está contenido en el intervalo de confianza de la concordancia $([-7,6; 12,9])$.



BLAND-ALTMAN ANALYSIS

Bland-Altman

	Estimate	Lower	Upper
Bias (n = 20)	2.64	0.194	5.08
Lower limit of agreement	-7.60	-11.853	-3.35
Upper limit of agreement	12.88	8.629	17.13

Figuras 10 y 11: Análisis de concordancia entre PSG y Kalinix® mediante el método de Bland-Altman.

5.2.4. Equivalencia mediante TOST

En este análisis se va a comparar los resultados obtenidos en la fase I: Estudio de diagnóstico. Para este estudio se ha utilizado una muestra de $n = 20$, durante

el estudio han estado a la vez el dispositivo Kalinix® con la polisomnografía (Nox T3) dando a su vez cada dispositivo un nivel de IAH del paciente.

	KALINIX	NOX T3
1	53,1	51,4
2	26,4	28,5
3	24,62	23,1
4	9,3	10,1
5	22,25	27,5
6	26,42	27,3
7	30,5	39
8	14,91	19,6
9	15,83	15,5
10	29,12	33,8
10	29,12	33,8
11	27,15	28,5
12	43,45	41,2
13	25,7	22,8
14	76,12	90,2
15	19,8	20,6
16	3,76	7,5
17	4,55	9,6
18	48,6	57,6
19	47,1	50,1

Tabla 2: Valores individuales de IAH obtenidos mediante Kalinix® y Nox T3 en los pacientes del estudio.

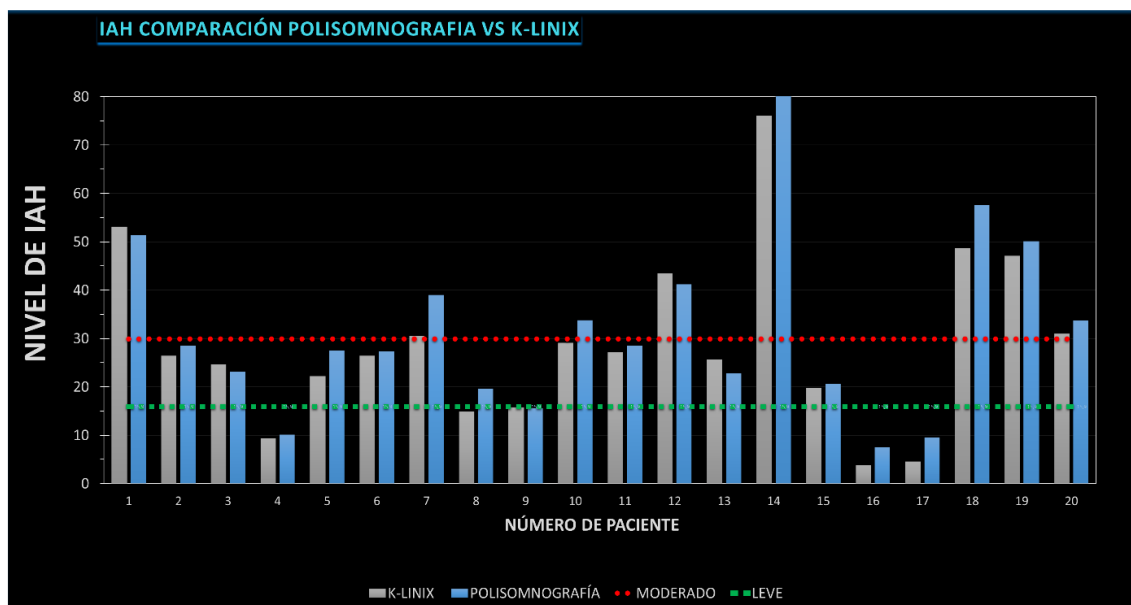


Figura 12: Comparación de los niveles de IAH obtenidos mediante Kalinix® y polisomnografía en los pacientes del estudio.

Una vez obtenidos y representados los datos gráficamente vemos una gran correspondencia y similitud entre Kalinix® con la Polisomnografía. Es necesario realizar un análisis estadístico de equivalencia para poder corroborar con fuerza que el diagnóstico realizado con Kalinix® es igual de válido que la polisomnografía para diagnosticar el IAH.

Análisis TOST: “TWO-ONE-SIDED-TEST” (Prueba de las dos caras).

Usar el intervalo de confianza del $100 * (1 - 2 * \alpha) \%$ alrededor de la media. Al comparar este intervalo con el intervalo de equivalencia definido, podemos concluir si existe o no equivalencia. De este modo, si el intervalo de confianza está dentro del intervalo definido previamente, concluimos la equivalencia entre las dos muestras. Si uno de los límites del intervalo de confianza está fuera del intervalo definido por el usuario, entonces concluimos que las dos muestras no son equivalentes. Nuestro intervalo de confianza se encuentra entre $[-15, 15]$ estas medidas son elegidas debido al máximo error crítico en los resultados, ya que una diferencia de 15 supone automáticamente un cambio de rango de clasificación del IAH.

Usar dos ensayos unilaterales (*one-sided*), uno a la derecha y otro a la izquierda. Aplicamos una prueba de t unilateral (de una cola) justo en el límite inferior del

intervalo definido por el usuario y otra prueba de t unilateral a la izquierda del límite superior del intervalo definido por el usuario. Obtenemos los valores de p para ambas pruebas. Tomamos el mayor de estos valores de p como valor p de la prueba de equivalencia.

Antes de empezar hacer los análisis es correspondiente verificar si la razón entre varianzas es la misma, para ello es necesario utilizar la prueba F de Fisher y analizar que hipótesis se cumplen con su relación. Nos interesa generar un intervalo de confianza del 95 % con un valor de significación del 2.5%.

Estadísticos descriptivos:

Variable	Observaciones	Obs. con datos perdidos	Obs. sin datos perdidos	Mín	Máx	Media	Desv. típica
Kalinix®	20	0	20	3,760	76,120	28,984	17,622
Nox T3	20	0	20	7,500	90,200	31,880	19,540

Tabla 9: Estadísticos descriptivos de los valores de IAH obtenidos mediante Kalinix® y Nox T3.

Prueba F de Fisher / Prueba bilateral:

Intervalo de confianza de la razón de las varianzas al 97,500%: [0,280;2,360]

[0,280;2,360]	
Razón	0,813

Razón	0,813
F (Valor observado)	0,813
F (Valor crítico)	2,902
GL1	19
GL2	19
valor-p (bilateral)	0,657
alfa	0,025

Tabla 10: Resultados de la prueba F de Fisher para la comparación de varianzas entre Kalinix® y Nox T3.

Interpretación de la prueba:

H0: La razón entre las varianzas es igual a 1.

Ha: La razón entre las varianzas es diferente de 1.

Puesto que el valor-p calculado es mayor que el nivel de significación $\alpha=0,025$, no se puede rechazar la hipótesis nula H0.

TOST (Prueba de equivalencia):

Intervalo de confianza para la diferencia entre las medias al 95%: [-14,807;9,015]

[-14,807; 9,015]	
Prueba	Valor

Prueba	Valor
Límite inferior (TOST)	-15,000
Límite inferior (95 %)	-14,807
Límite superior (95 %)	9,015
Límite superior (TOST)	15,000
Interpretación de la prueba	Equivalente

Tabla 11: TOST Prueba de equivalencia:

Prueba	Diferencia	t	t(Valor crítico)	GL	alfa	valor-p
Superior	-2,896	2,057	2,024	38,000	0,025	0,023
Inferior	-2,896	-3,042	-2,024	38,000	0,025	0,002
Total				38,000	0,025	0,023

Tabla 12: TOST prueba de equivalencia 2

El valor de $p < 0.025$ por lo que aceptamos la equivalencia y podemos concluir que el dispositivo Kalinix® es igual de válido para evaluar el IAH que la polisomnografía NOX T3 con un riesgo de error del 2.5%.

5.2.5. Prueba t pareada y normalidad

Este test nos va a permitir comparar las dos distribuciones para testear si hay diferencia entre las medias en ambos dispositivos.

Antes de realizar el test se debe comprobar si la variable diferencia de IAH en ambos dispositivos sigue una distribución normal que permita realizar el test de

comparación mediante la distribución t-student pareada. Tal como se observa en la tabla siguiente, el test de Shapiro–Wilk para contrastar la normalidad de la variable diferencia presenta un p-valor de 0,0614, mayor al 0,05 (5%) lo que no permite descartar la normalidad de la variable diferencia del IAH en ambos dispositivos. Por lo tanto, podemos usar el test t-student para comparar las dos distribuciones en media. En la misma tabla podemos observar que el test t-student pareado arroja un p-valor de 0,66 lo que permite concluir que podemos aceptar la igualdad, en media, de las dos distribuciones.

Shapiro-Wilk (normalidad)		t-student (comparación)		
Estadístico	p-valor	Estadístico	Grados libertad	p-valor
0,9092	0,0614	0,441	37,6	0,66

Tabla 13: Resultados de las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk) y comparación de medias (t-Student pareado) entre Kalinix® y Nox T3.

5.3. Resultados de seguridad

5.3.1. Seguridad de la calidad de los datos

Se llevaron a cabo un total de 17 visitas de monitorización, incluyendo la visita de inicio y la de cierre, en las cuales se revisaron los datos del CRD y se cotejaron con los datos de los documentos fuentes. Las correcciones que se realizaron en los CRD fueron firmadas y fechadas y en los casos que lo ameritaron se dejó constancia de la razón de la corrección. Sólo el personal autorizado por el investigador y por la CRO (Methodex), tuvieron acceso a los datos obtenidos durante todo el desarrollo del PIC. No se utilizaron plataformas en la nube para guardar datos. Los documentos esenciales y los datos correspondientes a la investigación permanecerán bajo el resguardo de las partes implicadas: investigadores (principal y colaborador), del promotor y de la CRO, por el tiempo que establezca la legislación vigente.

5.3.2. Incidencia de acontecimientos adversos

Durante todo el plan de investigación clínica no se reportaron eventos ni efectos adversos en ninguno de los sujetos evaluados. Sin embargo, se conceptualizaron posibles eventos adversos por el material en contacto con la piel (reacciones alérgicas). No obstante, estos eventos se minimizaron con el uso de materiales antialérgicos previamente probados en el mercado. En algunos casos de personas particularmente sensibles, después del tratamiento se podría manifestar enrojecimientos cutáneos en la zona de los electrodos, el enrojecimiento normalmente desaparece pocos minutos después del tratamiento. En raras ocasiones el estímulo nocturno pudo provocar en algunos sujetos micro despertares. Según los ensayos preclínicos realizados en sujetos sanos, no se detectaron efectos colaterales con el uso adecuado del soporte. El ajuste en exceso del collarín pudo causar molestias, afectar al sueño y/o dejar, en la piel sensible un leve enrojecimiento. Este enrojecimiento normalmente tuvo que desaparecer a los pocos minutos después de quitar el soporte.

5.3.3. Gravedad y relación causal

Todos los acontecimientos en estudios preclínicos fueron de intensidad leve o moderada, sin SAE, SADE ni USADE. En el estudio clínico diagnóstico no se

registró ningún AA, por lo que no hubo necesidad de evaluar gravedad o imputabilidad en la fase I(b). Al no registrarse eventos adversos, no fue necesaria la valoración de gravedad ni de relación causal.

5.3.4. Eventos adversos graves

No se produjo ningún SAE, SADE ni USADE en ninguna fase del estudio. No se registró ningún evento adverso serio en ninguna de las fases estudiadas. No se observaron variaciones clínicamente relevantes en constantes vitales ni en los parámetros de laboratorio desde la visita basal hasta el seguimiento final.

5.3.5. Confort y satisfacción

Se han detectado algunas reacciones alérgicas en personas particularmente sensibles, que manifestaron irritación cutánea en la zona de los electrodos, la cual desaparecía pocos minutos después de su retirada. Un ajuste excesivo del collarín también podía causar una leve reacción local autolimitada. En raras ocasiones, el estímulo nocturno provocó microdespertares en algunos sujetos.

5.3.6. Resultados de seguridad en estudios previos (preclínicos)

En los ensayos realizados con el prototipo en sujetos sanos (Fase 1 de seguridad) se observaron los siguientes hallazgos, *Anexo III*:

- Ritmo cardíaco: sin alteraciones tras electroestimulación.
- Temperatura cutánea: no hubo incremento significativo post-estimulación.
- Cambios cutáneos: ausentes tras retirada de electrodos.
- Umbral de sensibilidad: sensación de hormigueo leve (EVA 0–2), sin dolor ni contracción muscular apreciable.
- Umbral de tolerancia: dolor referido por el 50 % de sujetos (EVA 7–7,5).
- Contracción muscular: discreta en región mentoniana, sin asociarse a dolor.
- Engrosamiento lingual: visible en 7 de 10 voluntarios, no percibido como molestia.

Resumen de los resultados

1. La electroestimulación no produjo alteraciones del ritmo cardíaco.

2. No se observó un incremento significativo de la temperatura cutánea tras la estimulación.
3. No se observaron cambios cutáneos tras la retirada de los electrodos.
4. En el umbral de sensibilidad, los sujetos comunicaron solo sensación de hormigueo con una intensidad entre 0 y 2 según la EAV (no se comunicó dolor ni calor ni se observó contracción muscular).
5. Solo la mitad de los sujetos refirieron una sensación de dolor en el umbral de tolerancia (intensidad 7-7,5 en la EAV).
6. Se observó una contracción de la musculatura superficial en la zona mentoniana que no provocó sensación de dolor en los sujetos.
7. En 7 de los 10 voluntarios se detectó un engrosamiento visible de la lengua alrededor del umbral de tolerancia que no ha sido percibido como tal por los sujetos.
8. No se han detectado otros efectos adversos no previstos en la metodología del estudio.

6. DISCUSIÓN

Kalinix® es un dispositivo médico innovador, inteligente, no invasivo que se ha desarrollado para simplificar el diagnóstico y tratamiento de la AOS. Los resultados de nuestro estudio de evaluación clínica de su capacidad diagnóstica han demostrado que el dispositivo Kalinix® es capaz de detectar eventos respiratorios de forma fiable y segura, ofreciendo una alternativa a la PSG convencional, considerada el estándar de referencia.

Los resultados de la evaluación clínica de su capacidad diagnóstica han demostrado buena precisión y concordancia con el método de referencia, la PSG, en el diagnóstico y la clasificación de severidad de la AOS, lo que avala su uso como herramienta diagnóstica para la AOS.

Esta línea de investigación que tiene por objetivo facilitar y simplificar el diagnóstico de la AOS es fundamental dada la alta prevalencia de la AOS, y el infradiagnóstico y las limitaciones logísticas de los métodos diagnósticos convencionales.⁹⁵

La PSG en laboratorio, aunque es el estándar de referencia, presenta importantes barreras: su alto coste y cobertura variable limitan las derivaciones y generan demoras administrativas; su carácter laborioso e intensivo en recursos y personal especializado restringe su disponibilidad y prolonga las listas de espera; y su accesibilidad limitada dificulta su realización en pacientes con barreras geográficas, laborales o personales. En conjunto, estos factores retrasan tanto el diagnóstico como el inicio del tratamiento en muchos pacientes.

34,95

En los últimos años se han desarrollado dispositivos de uso domiciliario, aprovechando las nuevas tecnologías digitales (wearables, sensores de colchón, aplicaciones móviles), para facilitar el proceso diagnóstico de la AOS reduciendo barreras logísticas y económicas. Estos sistemas posibilitan la adquisición pasiva de múltiples señales fisiológicas, su análisis automatizado mediante inteligencia artificial y la implementación de flujos totalmente remotos, disminuyendo así la necesidad de citas presenciales, personal técnico nocturno y costes en comparación con la PSG. Los HSAT tradicionales ya han

demostrado una buena exactitud diagnóstica y menores costes que la PSG y se han integrado en rutas escalonadas tras cribado con STOP-BANG, con realización de PSG si el HSAT es negativo pero la sospecha clínica persiste.^{95,96}

Nuevas plataformas digitales amplían este paradigma, como los dispositivos: “wearables” (anillos/relojes con PPG/acelerometría), “nearables” (bajo-colchón o piezoeléctricos) y “airables” (audio ambiental) que estiman AHI u ODI con algoritmos de aprendizaje, logrando correlaciones altas con PSG/HSAT y, en algunos casos, AUC y sensibilidades/especificidades elevadas para AHI $\geq 15-30$, lo que permite triaje y diagnóstico domiciliario en poblaciones seleccionadas.⁹⁷⁻¹⁰¹

Nuestros resultados han demostrado una sensibilidad y especificidad óptima para la detección de la AOS moderada a severa, lo que permitiría poder ser dispositivos especialmente útiles en la identificación temprana de casos en poblaciones de riesgo (obesidad, HTA resistente, FA) o con síntomas inespecíficos (fatiga, cefalea matutina) acortando tiempos de diagnóstico e inicio de tratamiento.^{89,92} La AASM recomienda el uso de HSAT en pacientes con alta sospecha de AOS y sin comorbilidades complejas, reservando la PSG para aquellos casos en los que existan condiciones confusoras, lo que respalda estrategias domiciliarias que incorporen estas tecnologías como un primer filtro antes de estudios confirmatorios.⁸⁹

En el análisis comparativo para evaluar la capacidad de Kalinix® para detectar patrones respiratorios frente a la PSG convencional (NOX T3). Las mediciones del IAH obtenidas con Kalinix® mostraron una correlación lineal fuerte y estadísticamente significativa con el PSG convencional, con un coeficiente de 0,97 ($p < 0,025$). Estos resultados confirman que Kalinix® es una herramienta precisa, fiable e igualmente válida para predecir eventos de apnea/hipopnea y evaluar los niveles de IAH, con un rango de predicción con una precisión del 80-92 % (riesgo de error del 2,5%). Resultados que permite considerar a Kalinix® como una nueva tecnología que ofrece un diagnóstico simplificado, facilitando la identificación y el manejo precoz de la AOS.

Las pruebas del dispositivo en modo diagnóstico se han realizado de forma domiciliaria con pacientes a los que se les coloca el dispositivo Kalinix® junto con un polisomnógrafo, de forma que la comparación de ambos dispositivos se realiza evento a evento en tiempo real y simultáneamente, lo que implica una total precisión en la medida comparativa. El hecho de que la metodología se haya realizado en condiciones domiciliarias y con registro simultáneo a PSG aporta un valor añadido en términos de validez externa y aplicabilidad clínica.

Esta metodología difiere de la mayoría de los estudios conocidos en los que la comparación entre el dispositivo en prueba y el de referencia se realiza en distinta noche, lo que obliga a tener que aceptar como bueno un % de desviación entre los IAH del equipo en prueba y el de referencia.

Kalinix® es un dispositivo electromédico que utiliza información sensorial del paciente (flujo respiratorio, caída de saturación de oxígeno y temperatura respiratoria), que es procesada y analizada con algoritmos de inteligencia artificial para detectar eventos en tiempo real. Además, mediante aplicación externa de estímulos electroterapéuticos trata los eventos mediante electroestimulación inteligente y transcutánea de los músculos dilatadores de la oro e hipofaringe a nivel del mentón.

En la última década, la electroestimulación invasiva del nervio hipogloso se ha evaluado como una alternativa terapéutica eficaz y segura en pacientes con AOS moderada-severa, intolerantes o no adherentes a la terapia con CPAP. La estimulación del nervio hipogloso (HNS) es una terapia aprobada por la FDA en Estados Unidos para pacientes con AOS moderada a severa que no toleran CPAP y cumplen criterios anatómicos específicos. HNS ha demostrado reducir significativamente el IAH y mejorar la somnolencia diurna y la calidad de vida en estudios multicéntricos y metaanálisis, con tasas de éxito quirúrgico entre 55-75% y reducciones del IAH de hasta 18 eventos/hora. Al ser procedimientos invasivos no están exentos de efectos adversos relevantes y frecuentes como la infección en el sitio de implante, dolor local o cervical, hematoma/seroma, y malestar o incomodidad por la estimulación (como sensación anómala en la lengua o abrasiones linguales), que en su mayoría ocurren en el periodo perioperatorio o durante la adaptación inicial. La electroestimulación invasiva

además de los riesgos quirúrgicos y complicaciones asociadas a la implantación de dispositivos tiene la necesidad de revisiones quirúrgicas, y aunque la tasa de eventos adversos graves y mortalidad con HNS son bajas, no son nulas. En contraste, la electroestimulación no invasiva presenta efectos adversos principalmente leves y transitorios, como parestesias locales, irritación cutánea o molestias en el sitio de aplicación, sin complicaciones sistémicas ni infecciones reportadas en los ensayos clínicos. Por ello, en los últimos años se está investigando en el desarrollo de dispositivos de estimulación eléctrica transcutánea (TES) de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, especialmente el geniogloso, como una alternativa no invasiva muy prometedora en fase de investigación. La tolerancia es alta y la mayoría de los pacientes completan los protocolos sin eventos adversos significativos.

Otra ventaja relevante es la reversibilidad y facilidad de suspensión del tratamiento no invasivo, ya que no requiere explantación ni procedimientos adicionales si el paciente no lo tolera o no obtiene beneficio clínico.^{102–104} Además, la electroestimulación no invasiva puede ser una opción para pacientes que rechazan o no son candidatos a cirugía. Este enfoque resulta especialmente relevante en aquellos pacientes que rechazan la CPAP debido a factores limitantes como la incomodidad de la mascarilla, la sequedad o congestión nasal, la sensación de claustrofobia, el ruido o la ausencia de síntomas significativos.^{24,105–107} Los ensayos clínicos y metaanálisis han mostrado que TES aplicada durante el sueño puede reducir el IAH y el índice de desaturación de oxígeno, especialmente en pacientes con AOS leve a moderado, con buena tolerancia y perfil de seguridad, así como alta satisfacción y tasas de adherencia superiores a la CPAP en pacientes seleccionados.²⁴ Por tanto, la innovación en los últimos años nos ofrece nuevas oportunidades para valorar la electroestimulación no invasiva como procedimiento diagnóstico y terapéutico en pacientes con AOS.

Los resultados de electroestimulación realizados con Kalinix® demuestran un buen perfil de seguridad y tolerancia y buena aceptación por parte de los pacientes. No se registró ningún evento adverso serio en ninguna de las fases estudiadas, y no se identificaron variaciones clínicamente relevantes en constantes vitales. Los efectos adversos detectados fueron irritación cutánea en

el área de apoyo de electrodos, y ocasionalmente, despertar o fragmentación del sueño si la intensidad de la estimulación es excesiva.

La seguridad y la viabilidad del dispositivo Kalinix® que se constata en este estudio piloto pone de manifiesto la capacidad del dispositivo para ser utilizado de manera eficaz y segura en entornos clínicos. Los datos indican que Kalinix® no provocó efectos adversos relevantes. En el umbral de sensibilidad más alto, los sujetos solo informaron de una sensación de hormigueo, y solo el 50% de los sujetos informaron de dolor en el umbral de tolerancia. Además, en el 70% de los sujetos se detectó un engrosamiento visible de la lengua en torno al umbral de tolerancia, aunque los sujetos no lo percibieron. No se observaron otros efectos adversos.

Estos resultados son prometedores para considerar el futuro desarrollo del dispositivo Kalinix® para el tratamiento de la AOS, para abordar un reto asistencial, como son los problemas de adherencia, tolerancia y adaptación a la CPAP como tratamiento de elección.

La adherencia subóptima a la CPAP es un problema frecuente: entre un 25% y un 35% de los pacientes abandonan el tratamiento o no cumplen los criterios mínimos de uso (≥ 4 h/noche en ≥ 70 % de las noches), incluso en países como España, donde el acceso al dispositivo está garantizado. La fragmentación del seguimiento y la falta de personalización en la educación y el soporte son factores que contribuyen de forma significativa a este incumplimiento.^{102,103,108}

Los principales factores que dificultan la adherencia a la CPAP en pacientes con AOS incluyen molestias físicas como incomodidad con la mascarilla, sequedad o congestión nasal, fugas de aire, y ruido del dispositivo. Además, síntomas psicológicos como claustrofobia, ansiedad, y estigmatización social son barreras frecuentes. La percepción insuficiente de beneficio, baja autoeficacia, y la falta de apoyo social o familiar también contribuyen al abandono o uso subóptimo del tratamiento.¹⁰⁸ La presencia de comorbilidades psiquiátricas (depresión, ansiedad), insomnio, y dificultades cognitivas agravan la falta de adherencia.¹⁰⁹

La telemedicina y las aplicaciones móviles asociadas a CPAP permiten intervenciones conductuales y educativas en tiempo real, aumentando el

compromiso y la personalización del tratamiento.^{103,108} Sin embargo, la adherencia subóptima persiste lo que ha impulsado el desarrollo de alternativas inteligentes no invasivas, como dispositivos de avance mandibular, estimulación invasiva del nervio hipogloso (aprobada por la FDA en EE. UU.), y sistemas de estimulación transcutánea, que pueden ser útiles en casos de intolerancia a CPAP.^{10,95,105}

Los resultados de nuestro estudio en el desarrollo del dispositivo Kalinix® basado en algoritmos inteligentes para la detección de apnea y el tratamiento mediante electroestimulación no invasiva representa un avance hacia una medicina personalizada.¹⁰³

Kalinix® es un dispositivo inteligente que permiten detectar los eventos respiratorios con una alta fiabilidad y correlación en el diagnóstico con el método estándar de la PSG, y además ha demostrado un perfil de seguridad favorable y buena aceptación por parte de los pacientes en el momento de la electroestimulación transcutánea.

Los principales resultados de esta fase de ensayos clínicos realizados con el dispositivo Kalinix® son los siguientes:

- **Diagnóstico fiable:** El dispositivo Kalinix® es tan fiable como la polisomnografía para evaluar el IAH del paciente, así como la clasificación del mismo en las categorías de leve, moderado y grave.
- **Alta correlación:** La correlación del IAH de Kalinix® con la polisomnografía (equipo de referencia “gold standard”) es del 97%.
- **Seguro y eficaz:** Los efectos adversos detectados son leves y transitorios.

En el contexto actual, donde la AOS presenta altas tasas de infradiagnóstico y una sobrecarga asistencial considerable, este tipo de dispositivos inteligentes no invasivos responden a las necesidades:

- Aumentar la capacidad diagnóstica, acercando la detección a entornos comunitarios y reduciendo barreras logísticas y económicas.
- Mejorar la experiencia del paciente, favoreciendo la aceptación de la prueba y minimizando molestias.

- Integrar diagnóstico y tratamiento, permitiendo una transición rápida hacia la intervención terapéutica, algo que podría mejorar la adherencia y los resultados clínicos a largo plazo.

Los hallazgos de este estudio respaldan a Kalinix® como una innovación prometedora que podría transformar el abordaje de la AOS, integrando diagnóstico y tratamiento en un único dispositivo, optimizando recursos sanitarios y ofreciendo una alternativa más accesible, cómoda y potencialmente más aceptada por los pacientes. La electroestimulación no invasiva submentoniana con este dispositivo se considera segura para los humanos, lo que refuerza su viabilidad clínica. Su desarrollo y validación definitiva podrían suponer un avance significativo hacia una medicina del sueño más personalizada, eficiente y centrada en el paciente.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones a tener en cuenta:

- Se realizó en un único centro, en una población restringida, lo que puede tener limitaciones en la validación externa y limitar su aplicabilidad general. Sería deseable poder realizar futuras investigaciones en diferentes entornos clínicos.
- El dispositivo Kalinix® no registra parámetros fisiológicos, como estadios de sueño y arousals, lo que puede afectar la precisión diagnóstica, pudiendo subestimar o sobrestimar la gravedad de la AOS y la caracterización fenotípica del paciente.
- Los resultados deben interpretarse prudentemente debido al tamaño muestral reducido y al diseño piloto

Por ello, aunque los resultados del Kalinix® han demostrado una muy buena correlación con la PSG, su aplicabilidad debe ser cuidadoso, y siempre considerar sus posibles limitaciones frente a la PSG tradicional.

Se requieren estudios más amplios, aleatorizados y con seguimiento prolongado para:

- Confirmar su eficacia diagnóstica y terapéutica en distintas poblaciones y fenotipos de pacientes con AOS.
- Evaluar su impacto en la calidad de vida, la adherencia y la evolución del riesgo cardiovascular a largo plazo. Analizar su coste-efectividad comparando con las rutas diagnósticas y terapéuticas convencionales.

7. CONCLUSIONES

1. El presente estudio piloto ha demostrado que el dispositivo Kalinix® es capaz de detectar eventos respiratorios de forma fiable y segura, ofreciendo una alternativa a la PSG convencional, considerada el estándar de referencia.
2. La precisión obtenida junto con una concordancia en la clasificación de severidad avala su uso como herramienta diagnóstica para la AOS.
3. El hecho de que la metodología se haya realizado en condiciones domiciliarias y con registro simultáneo a PSG aporta un valor añadido en términos de validez externa y aplicabilidad clínica.
4. Desde el punto de vista de la seguridad, Kalinix® mostró un perfil favorable, con eventos adversos nulos y molestias mínimas, transitorios y autolimitadas derivadas de la estimulación transcutánea.
5. El potencial de Kalinix® va más allá del diagnóstico: su capacidad para aplicar estimulación personalizada abre la puerta a su uso como herramienta terapéutica en pacientes intolerantes o no adherentes a la CPAP, complementando las opciones actuales como la estimulación del nervio hipogloso.
6. La electroestimulación no invasiva submentoniana con el dispositivo en estudio se considera segura para los humanos.
7. Kalinix®, al ser un dispositivo compacto, portátil y basado en algoritmos inteligentes para la detección de apnea y la intervención inmediata, representa una evolución significativa en la medicina personalizada.
8. Su uso contribuiría a la optimización de recursos sanitarios, mejorando así los resultados clínicos y la eficiencia del sistema sanitario. Estos hallazgos respaldan la necesidad de integrar tecnologías como Kalinix® en la práctica clínica habitual para abordar los desafíos existentes en el diagnóstico y tratamiento de la AOS.

8. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Definiciones de los tipos de apnea e hipopnea.....	19
Tabla 2: Comparación V1–V2 mostró descensos medios de TA y FC: sistólica –8,0 mmHg; diastólica –9,0 mmHg; FC –2,78 lpm; FR –1,0 rpm.....	76
Tabla 3: Comparación V1–V2 mostró cambios medios muy pequeños: sistólica +0,8%; diastólica –4,7%; FC 0%; FR +0,7%.	77
Tabla 4: Clasificación de la severidad del IAH mediante PSG y Kalinix®.....	77
Tabla 5: Clasificación porcentual de la severidad del IAH mediante PSG y Kalinix®.	78
Tabla 6: Correlación entre las mediciones del IAH obtenidas mediante PSG y Kalinix®.	79
Tabla 7: Resultados del modelo de regresión lineal entre el IAH medido por PSG y Kalinix®.	79
Tabla 8: Valores individuales de IAH obtenidos mediante Kalinix® y Nox T3 en los pacientes del estudio.	81
Tabla 9: Estadísticos descriptivos de los valores de IAH obtenidos mediante Kalinix® y Nox T3.....	83
Tabla 10: Resultados de la prueba F de Fisher para la comparación de varianzas entre Kalinix® y Nox T3.....	83
Tabla 11: TOST Prueba de equivalencia:	84
Tabla 12: TOST prueba de equivalencia 2	84
Tabla 13: Resultados de las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk) y comparación de medias (t-Student pareado) entre Kalinix® y Nox T3.....	85

9. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Flujo de aire en una vía aérea permeable en comparación con el flujo de aire en una vía aérea obstruida. La figura ilustra cómo el colapso de las vías aéreas superiores impide el paso normal del aire durante el sueño. Fuente: Faria et al., 2020. ³²	18
Figura 2: Mapa mundial de la prevalencia estimada de apnea obstructiva del sueño (AHI ≥ 5 eventos/hora) en adultos de 30 a 69 años. Se observa una importante variabilidad geográfica, con prevalencias superiores al 50% en varios países Fuente: Benjafield et al., 2019. ³⁹	22
Figura 3: Trayectoria y ramas del nervio hipogloso. El músculo geniogloso (GG) está innervado por la rama medial del nervio hipogloso, aumentando su actividad durante la inspiración y disminuyéndola durante la espiración. Fuente: Mediano et al., 2019. ⁵⁵	37
Figura 4: Representación conceptual de la mecánica de la vía aérea superior: A) modelo de resistencia tipo Starling con la vía aérea como un tubo colapsable; B) concepto de compresión de tejidos blandos dentro del espacio intramandibular; y C) comportamiento de la lengua como un hidroestato muscular. Fuente: Bilston y Gandevia, 2014. ⁶⁰	47
Figuras 5 y 6: Prototipo empleado para la Investigación Médica.	62
Figura 7: Soporte electrónico y cinta elástica.	62
Figura 8: Soporte electrónico y cinta elástica.	63
Figura 9: Asociación lineal entre ambos dispositivos respecto a la medición del IAH. Se observa un patrón lineal muy claro entre ambas medidas.	78
Figuras 10 y 11: Análisis de concordancia entre PSG y Kalinix® mediante el método de Bland-Altman.	80
Figura 12: Comparación de los niveles de IAH obtenidos mediante Kalinix® y polisomnografía en los pacientes del estudio.	82

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev* [Internet]. febrero de 2008 [citado 11 de febrero de 2025];12(1):5-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037311/>
2. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. Vol. 173, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. p. 7-15.
3. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults [Internet]. Vol. 94. 2016. Disponible en: www.aafp.org/afp
4. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, et al. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. Vol. 29, *Journal of Sleep Research*. Blackwell Publishing Ltd; 2020.
5. Younes M. Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. Vol. 40, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2019. p. 317-30.
6. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. 2010; Disponible en: www.prv.org
7. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. Vol. 99, *Journal of Applied Physiology*. 2005. p. 2440-50.
8. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An official american thoracic society statement: Continuous positive airway pressure adherence tracking systems the optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de septiembre de 2013;188(5):613-20.
9. Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, Ayas NT, Strohl KP, Gozal D, et al. An official American Thoracic Society statement: The importance of healthy sleep: Recommendations and future priorities. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de junio de 2015;191(12):1450-8.

10. Pépin JL, Eastwood P, Eckert DJ. Novel avenues to approach non-CPAP therapy and implement comprehensive obstructive sleep apnoea care. Vol. 59, The European respiratory journal. NLM (Medline); 2022.
11. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea: Identification of novel therapeutic targets. Am J Respir Crit Care Med. 15 de octubre de 2013;188(8):996-1004.
12. Berry RB, Wagner MH. Introduction. En: Sleep Medicine Pearls. Elsevier; 2015. p. 208-15.
13. O'Mahony AM, Garvey JF, McNicholas WT. c. Vol. 12, Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company; 2020. p. 5020-38.
14. Meliante PG, Zoccali F, Cascone F, Di Stefano V, Greco A, de Vincentiis M, et al. Molecular Pathology, Oxidative Stress, and Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea. Int J Mol Sci [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 11 de febrero de 2025];24(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36982552/>
15. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome - An oxidative stress disorder. Sleep Med Rev [Internet]. 2003 [citado 12 de febrero de 2025];7(1):35-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586529/>
16. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Vol. 5, Proceedings of the American Thoracic Society. 2008. p. 144-53.
17. Borsoi L, Armeni P, Donin G, Costa F, Ferini-Strambi L. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): Systematic review and cost-of-illness analysis. Vol. 17, PLoS ONE. Public Library of Science; 2022.
18. Gurubhagavatula I, Sullivan S, Meoli A, Patil S, Olson R, Berneking M, et al. Management of obstructive sleep apnea in commercial

motor vehicle operators: Recommendations of the AASM sleep and transportation safety awareness task force. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(5):745-58.

19. Mai CL, Yaster M, Firth P. The development of continuous positive airway pressure: An interview with Dr. George Gregory. Vol. 23, *Paediatric Anaesthesia*. 2013. p. 3-8.
20. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Vol. 383, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2014. p. 736-47.
21. Kabir A, Ifteqar S, Bhat A. Obstructive sleep apnea in adults. *Hosp Pract (1995)*. 2013;41(4):57-65.
22. Bjornsdottir E, Keenan BT, Eysteinsdottir B, Arnardottir ES, Janson C, Gislason T, et al. Quality of life among untreated sleep apnea patients compared with the general population and changes after treatment with positive airway pressure. *J Sleep Res*. 1 de junio de 2015;24(3):328-38.
23. Kirk V, Baughn J, D'Andrea L, Friedman N, Galion A, Garetz S, et al. American academy of sleep medicine position paper for the use of a home sleep apnea test for the diagnosis of OSA in children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(10):1199-203.
24. Alrubasy WA, Abuawwad MT, Taha MJJ, Khurais M, Sayed MS, Dahik AM, et al. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea in adults: An updated systematic review and meta-analysis. Vol. 234, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2024.
25. Knauert M, Naik S, Gillespie MB, Kryger M. Clinical consequences and economic costs of untreated obstructive sleep apnea syndrome. Vol. 1, *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. KeAi Communications Co.; 2015. p. 17-27.
26. McNicholas WT, Pevernagie D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. Vol. 31, *Journal of Sleep Research*. John Wiley and Sons Inc; 2022.

27. Hirshkowitz M. Polysomnography: Understanding this technology's past might guide future developments. *IEEE Pulse*. 1 de septiembre de 2014;5(5):26-8.
28. Patel SR. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 3 de diciembre de 2019;171(11):ITC81-96.
29. de Lima FFF, Mazzotti DR, Tufik S, Bittencourt L. The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review. Vol. 20, *Sleep and Breathing*. Springer Verlag; 2016. p. 331-8.
30. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Vol. 383, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2014. p. 736-47.
31. Malhotra RK, Kirsch DB, Kristo DA, Olson EJ, Aurora RN, Carden KA, et al. Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 15 de julio de 2018;14(7):1245-7.
32. Faria A, Allen AH, Fox N, Ayas N, Laher I. The public health burden of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci [Internet]*. 14(3):257-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35186204>
33. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res*. 2019;28(5).
34. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. Vol. 13, *Journal of Clinical Sleep Medicine*. American Academy of Sleep Medicine; 2017. p. 479-504.
35. Senaratna C V., Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the

general population: A systematic review. Vol. 34, Sleep Medicine Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 70-81.

36. de Araujo Dantas AB, Gonçalves FM, Martins AA, Alves GÂ, Stechman-Neto J, Corrêa C de C, et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. Vol. 27, Sleep and Breathing. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 2083-109.
37. Lechat B, Naik G, Reynolds A, Aishah A, Scott H, Loffler KA, et al. Multinight Prevalence, Variability, and Diagnostic Misclassification of Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2022 [citado 17 de febrero de 2025];205:563-9. Disponible en: www.atsjournals.org.
38. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-A review on the epidemiology of sleep apnea. Vol. 7, Journal of Thoracic Disease. Pioneer Bioscience Publishing; 2015. p. 1311-22.
39. Benjafield A V., Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 1 de agosto de 2019;7(8):687-98.
40. Thompson C, Legault J, Moullec G, Baltzan M, Cross N, Dang-Vu TT, et al. A portrait of obstructive sleep apnea risk factors in 27,210 middle-aged and older adults in the Canadian Longitudinal Study on Aging. Sci Rep. 1 de diciembre de 2022;12(1).
41. Walia HK. Beyond heart health: Consequences of obstructive sleep apnea. Cleve Clin J Med [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 27 de abril de 2025];86(9 suppl 1):19-25. Disponible en: https://www.ccm.org/content/86/9_suppl_1/19
42. Domínguez-Mayoral A, Sánchez-Gómez J, Guerrero P, Ferrer M, Gutiérrez C, Aguilar M, et al. High prevalence of obstructive

sleep apnea syndrome in Spain's Stroke Belt. [citado 17 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>

43. Cunningham J, Hunter M, Budgeon C, Murray K, Knuiman M, Hui J, et al. The prevalence and comorbidities of obstructive sleep apnea in middle-aged men and women: The Busselton Healthy Ageing Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 1 de octubre de 2021;17(10):2029-39.
44. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: A controlled national study. *Thorax*. 2011;66(7):560-6.
45. Family A, Ramar K, Olson EJ. Management of Common Sleep Disorders. *Am Fam Physician* [Internet]. 15 de agosto de 2013 [citado 17 de febrero de 2025];88(4):231-8. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2013/0815/p231.html>
46. Holder S, Narula NS. Common Sleep Disorders in Adults: Diagnosis and Management [Internet]. Vol. 105. 2022. Disponible en: www.aafp.org/afp
47. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Auger RR, Rowley JA, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. Vol. 17, *Journal of Clinical Sleep Medicine*. American Academy of Sleep Medicine; 2021. p. 1881-93.
48. Winkelman JW, Berkowski JA, DelRosso LM, Koo BB, Scharf MT, Sharon D, et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 1 de enero de 2025;21(1):137-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39324694>

49. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy L V., Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). an update for 2015. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(10):1199-236.
50. Howell M, Avidan AY, Foldvary-Schaefer N, Malkani RG, During EH, Roland JP, et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 1 de septiembre de 2023;19(4):759-68.
51. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2023.
52. Chen L, Xiao T, Ng CT. The biomechanical mechanism of upper airway collapse in osa patients using clinical monitoring data during natural sleep. *Sensors*. 1 de noviembre de 2021;21(22).
53. Feng Y, Keenan BT, Wang S, Leinwand S, Wiemken A, Pack AI, et al. Dynamic upper airway imaging during wakefulness in obese subjects with and without sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de diciembre de 2018;198(11):1435-43.
54. Edwards BA, White DP. Control of the pharyngeal musculature during wakefulness and sleep: Implications in normal controls and sleep apnea. *Head Neck*. octubre de 2011;33(SUPPL. 1).
55. Mediano O, Romero-Peralta S, Resano P, Cano-Pumarega I, Sánchez-De-la-torre M, Castillo-García M, et al. Obstructive sleep apnea: Emerging treatments targeting the genioglossus muscle. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2019.

56. Rukhadze I, Fenik VB. Neuroanatomical basis of state-dependent activity of upper airway muscles. Vol. 9, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
57. McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Patil SP. Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. julio de 2008;105(1):197-205.
58. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de septiembre de 2004;170(5):541-6.
59. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. Vol. 172, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005. p. 1363-70.
60. Bilston LE, Gandevia SC. Biomechanical properties of the human upper airway and their effect on its behavior during breathing and in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 23 de febrero de 2025];116(3):314-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23823151/>
61. Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, et al. Effect of weight loss on upper airway anatomy and the apnea–hypopnea index the importance of tongue fat. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de marzo de 2020;201(6):718-27.
62. Li Y, Lin N, Ye J, Chang Q, Han D, Sperry A. Upper airway fat tissue distribution in subjects with obstructive sleep apnea and its effect on retropalatal mechanical loads. *Respir Care* [Internet]. 23 de julio de 2012 [citado 3 de abril de 2025];57(7):1098-105. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.4187/respcare.00929>
63. Weiss JW, Tamisier R, Liu Y. First published August 6. *J Appl Physiol* [Internet]. 2015;119:1449-54. Disponible en: <http://www.jappp.org>

64. Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation*. 1 de octubre de 2020;130(10):5042-51.
65. Chopra S, Rathore A, Younas H, Pham L V., Gu C, Beselman A, et al. Obstructive sleep apnea dynamically increases nocturnal plasma free fatty acids, glucose, and cortisol during sleep. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1 de septiembre de 2017;102(9):3172-81.
66. Ferreira CB, Schoorlemmer GH, Rocha AA, Cravo SL. Increased sympathetic responses induced by chronic obstructive sleep apnea are caused by sleep fragmentation. *J Appl Physiol* [Internet]. 2020;129:163-72. Disponible en: <http://www.jap.org>
67. Almendros I, Basoglu ÖK, Conde S V., Liguori C, Saaresranta T. Metabolic dysfunction in OSA: Is there something new under the sun? Vol. 31, *Journal of Sleep Research*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
68. Boudewyns AN, Van De Heyning PH, De Backer WA. Site of upper airway obstruction in obstructive apnoea and influence of sleep stage. *European Respiratory Journal*. noviembre de 1997;10(11):2566-72.
69. Strohl KP, Butler JP, Malhotra A. Mechanical Properties of the Upper Airway. *Compr Physiol* [Internet]. julio de 2012 [citado 23 de febrero de 2025];2(3):1853. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3770742/>
70. Chen HC, Wang CJ, Lo YL, Hsu HC, Huang CG, Kuo IC, et al. Parapharyngeal fat pad area at the subglosso-supraglottic level is associated with corresponding lateral wall collapse and apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sci Rep*. 1 de diciembre de 2019;9(1).

71. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical Findings and the Risk for Obstructive Sleep Apnea The Importance of Oropharyngeal Structures [Internet]. Vol. 162, Am J Respir Crit Care Med. 2000. Disponible en: www.atsjournals.org
72. Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, et al. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *European Respiratory Journal*. 1 de agosto de 2011;38(2):348-58.
73. Schwab RJ, Kim C, Bagchi S, Keenan BT, Comyn FL, Wang S, et al. Understanding the anatomic basis for obstructive sleep apnea syndrome in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2015;191(11):1295-309.
74. Tsuiki S. Anatomical Balance of the Upper Airway and Obstructive Sleep Apnea [Internet]. Vol. 108, Anesthesiology. 2008. Disponible en: www.anesthesiology.org
75. Hartfield PJ, Janczy J, Sharma A, Newsome HA, Sparapani RA, Rhee JS, et al. Anatomical determinants of upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 28 de febrero de 2025];68:101741. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11493082/>
76. Wei Z, Zhao T, Li Y, Ngan P, Wang Z, Hua F, et al. The dentofacial and upper airway morphology of adults with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Vol. 80, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2025.
77. Iannella G, Magliulo G, Greco A, De Vincentiis M, Ralli M, Maniaci A, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *J Environ Res Public Health*. 2022;19:2459.
78. Corral J, Sanchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, De La Torre AS, Duran-Cantolla J, et al. Conventional

polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de noviembre de 2017;196(9):1181-90.

79. Masa JF, Corral J, Pereira R, Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, et al. Therapeutic decision-making for sleep apnea and hypopnea syndrome using home respiratory polygraphy: A large multicentric study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de octubre de 2011;184(8):964-71.
80. Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro CM, Sun Y. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: A sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth Analg*. mayo de 2012;114(5):993-1000.
81. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 8 de septiembre de 2025];58(1):52-68. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-documento-internacional-consenso-sobre-apnea-articulo-S0300289621001150>
82. Hsieh PS, Hwang SW, Hwang SR, Hwang JH. Association between various breathing indexes during sleep and the Epworth Sleepiness Scale score in adults. *Medicine (United States)*. 2 de diciembre de 2022;101(48):E32017.
83. Bilge A, Erol A, Arıcan Ş, Uzun ST. The use of STOP-BANG questionnaire and other difficult airway determinants in difficult airway prediction and correlation. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 1 de septiembre de 2022;28(9):1277-84.
84. Hwang M, Nagappa M, Guluzade N, Saripella A, Englesakis M, Chung F. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a preoperative screening tool for obstructive sleep apnea: a systematic

- review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 21 de abril de 2025];22(1):366. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9710034/>
85. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-bang questionnaire a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 21 de abril de 2025];149(3):631-8. Disponible en: <https://journal.chestnet.org/action/showFullText?pii=S0012369215000185>
 86. Christensson E, Franklin KA, Sahlin C, Palm A, Ulfberg J, Eriksson LI, et al. Can STOP-bang and pulse oximetry detect and exclude obstructive sleep apnea? *Anesth Analg* [Internet]. 2018 [citado 21 de abril de 2025];127(3):736-43. Disponible en: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2018/09000/can_stop_bang_and_pulse_oximetry_detect_and.25.aspx
 87. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 21 de abril de 2025];10(12):e0143697. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4678295/>
 88. Khurana S, Soda N, Shiddiky MJA, Nayak R, Bose S. Current and future strategies for diagnostic and management of obstructive sleep apnea. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2021 [citado 21 de abril de 2025];21(12):1287-301. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34747304/>
 89. Khor YH, Khung SW, Ruehland WR, Jiao Y, Lew J, Munsif M, et al. Portable evaluation of obstructive sleep apnea in adults: A systematic review. *Sleep Med Rev* [Internet]. 1 de abril de 2023 [citado 21 de

abril de 2025];68. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36657366/>

90. Corral J, Sanchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, De La Torre AS, Duran-Cantolla J, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 21 de abril de 2025];196(9):1181-90. Disponible en: www.clinicaltrials.gov
91. Go BC, Thaler ER. Home Sleep Testing versus Traditional Polysomnography: Pros and Cons. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 1 de junio de 2024 [citado 21 de abril de 2025];57(3):363-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38042667/>
92. Pinilla L, Chai-Coetzer CL, Eckert DJ. Diagnostic Modalities in Sleep Disordered Breathing: Current and Emerging Technology and Its Potential to Transform Diagnostics. *Respirology* [Internet]. 1 de abril de 2025 [citado 21 de abril de 2025];30(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40032579/>
93. Glos M, Triché D. Home Sleep Testing of Sleep Apnea. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2022 [citado 21 de abril de 2025];1384:147-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36217083/>
94. O'Mahony AM, Garvey JF, McNicholas WT. Technologic advances in the assessment and management of obstructive sleep apnoea beyond the apnoea-hypopnoea index: a narrative review. *J Thorac Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 21 de abril de 2025];12(9):5020-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33145074/>
95. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA* [Internet]. 14 de abril de 2020 [citado 11 de agosto de 2025];323(14):1389-400. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764461>

96. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 11 de abril de 2019 [citado 11 de agosto de 2025];380(15):1442-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp1816152>
97. Kwon S, Kim HS, Kwon K, Kim H, Kim YS, Lee SH, et al. At-home wireless sleep monitoring patches for the clinical assessment of sleep quality and sleep apnea. *Sci Adv* [Internet]. 26 de mayo de 2023 [citado 11 de agosto de 2025];9(21). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37224243/>
98. Han SC, Kim D, Rhee CS, Cho SW, Le VL, Cho ES, et al. In-Home Smartphone-Based Prediction of Obstructive Sleep Apnea in Conjunction With Level 2 Home Polysomnography. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* [Internet]. 1 de enero de 2024 [citado 11 de agosto de 2025];150(1):22-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2812069>
99. Hasan R, Genta PR, Pinheiro G do L, Garcia ML, Scudeller PG, de Carvalho CRR, et al. Validation of an overnight wireless high-resolution oximeter for the diagnosis of obstructive sleep apnea at home. *Sci Rep* [Internet]. 1 de diciembre de 2022 [citado 11 de agosto de 2025];12(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36071120/>
100. Yeh E, Wong E, Tsai CW, Gu W, Chen PL, Leung L, et al. Detection of obstructive sleep apnea using Belun Sleep Platform wearable with neural network-based algorithm and its combined use with STOP-Bang questionnaire. *PLoS One* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 11 de agosto de 2025];16(10 October). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34634070/>
101. Duarte M, Pereira-Rodrigues P, Ferreira-Santos D. The Role of Novel Digital Clinical Tools in the Screening or Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review. *J Med Internet Res* [Internet]. 2023

- [citado 11 de agosto de 2025];25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37494079/>
102. Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 12 de agosto de 2025];155(6):1272-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684472/>
103. Pépin JL, Attias D, Baillieul S, Ben Messaoud R, Bequignon E, Gagnadoux F, et al. A multidisciplinary approach to the home management of continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: beyond usual care pathways (a narrative review). *Sleep Med* [Internet]. 1 de julio de 2025 [citado 12 de agosto de 2025];131. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40279979/>
104. Sunwoo BY, Light M, Malhotra A. Strategies to augment adherence in the management of sleep-disordered breathing. *Respirology* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 12 de agosto de 2025];25(4):363-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270925/>
105. Olson MD, Junna MR. Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Neurotherapeutics* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 12 de agosto de 2025];18(1):91-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559036/>
106. Mashaqi S, Patel SI, Combs D, Estep L, Helmick S, Machamer J, et al. The hypoglossal nerve stimulation as a novel therapy for treating obstructive sleep apnea—a literature review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2 de febrero de 2021 [citado 12 de agosto de 2025];18(4):1-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572156/>
107. Hassan F, Kaplish N. Hypoglossal Nerve Stimulator: A Novel Treatment Approach for OSA – Overview of Treatment, Including

Diagnostic and Patient Criteria and Procedural Terminology Codes. Chest [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 12 de agosto de 2025];160(4):1406-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062114/>

108. Mehrtash M, Bakker JP, Ayas N. Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Lung [Internet]. 15 de abril de 2019 [citado 12 de agosto de 2025];197(2):115-21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-018-00193-1>
109. Billings ME, May AM, Ayas NT, Chai-Coetzer CL, Ewart G, Mehra R, et al. Moving toward Equitable Care for Sleep Apnea in the United States: Positive Airway Pressure Adherence Thresholds: An Official American Thoracic Society Policy Statement. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 12 de agosto de 2025];207(3):244. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9896653/>

11. ANEXOS

ANEXO I



Hoja de Información al Paciente (Anexo I)

Título del estudio: Estudio clínico unicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un dispositivo médico inteligente no invasivo (Upper Airway Stimulation – UAS), en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) moderado o severo

Código del protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

Promotor: Torytrans S.L.

Investigador principal: Dr. Javier Albares. Medicina del Sueño Dr. Albares

Centro: Centro Médico Teknon – Grupo Quirónsalud

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de la Investigación con medicamentos del Grupo Hospitalario Quirón en Barcelona y la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2016, de 4 diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

Nombre del estudio: UAS

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

71

Descripción general del estudio

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, es una enfermedad que se caracteriza por un cuadro de somnolencia diurna excesiva, alteraciones del estado de ánimo y deterioro de los procesos mentales e intelectuales, todo ello traduciéndose en la pérdida de la calidad de vida del paciente. Esta patología está asociada a un mayor riesgo de padecer problemas de diabetes, hipertensión arterial, angina de pecho, accidentes cerebrovasculares, accidentes laborales y de tránsito.

Este síndrome ha sido estudiado desde el año 1950, se sabe que el colapso durante el sueño de una parte de las vías aéreas la oro e hipofaríngea (garganta) es el responsable de la baja oxigenación de la sangre y que esto conlleva por una parte a una baja calidad de descanso durante el sueño que se traduce en somnolencia diurna, alteraciones del ánimo, baja concentración y por la otra las consecuencias a mediano y largo plazo sobre otros órganos vitales como el corazón, cerebro, etc.

Los métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles hasta el presente, son incómodos, molestos, costosos y no exentos de efectos secundarios.

El presente estudio pretende evaluar la eficacia de un novedoso dispositivo médico de fácil uso, no invasivo, de alta seguridad y que tiene dos modalidades:

1. Una la que permite realizar el diagnóstico del Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño, a través de sensores que detectan las consecuencias de la obstrucción temporal de las vías aéreas que son las llamadas apneas, las cuales no son más que la ausencia de la respiración por más de 10 segundos y
2. Otra la modalidad que trata estas apneas, ya que es capaz de detectar el momento en el que se produce la obstrucción y a través de la estimulación eléctrica puntual y segura de los músculos que dilatan las vías, impide el colapso de las mismas.

Se utilizará la polisomnografía, (método aceptado y utilizado para obtener todas las variables que permiten diagnosticar y conocer si existe o no mejora de la enfermedad con el tratamiento) para validar la eficacia del dispositivo en estudio.

Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

Nombre del estudio: UAS

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

Tratamientos disponibles en la actualidad

En caso de no participar en el estudio usted podría recibir cualquiera de las alternativas disponibles en la actualidad orientadas a disminuir y/o controlar las apneas hipopneas del sueño. Estas opciones son enumeradas y explicadas brevemente a continuación:

1. **Medidas higiénico-dietéticas:** Orientadas a la disminución y/o eliminación de factores de riesgo, como son:
 - a. Control de peso (principal factor de riesgo).
 - b. Eliminar el consumo de tabaco (irritante que induce inflamación de las vías aéreas).
 - c. Evitar el consumo de alcohol (altera la función de la musculatura de la garganta y deprime el sistema nervioso central).
 - d. Evitar el consumo de fármacos para la ansiedad (deprimen el sistema nervioso central, consulte con el médico del estudio cuales son estos fármacos).
2. **Presión positiva continua en la vía aérea, conocida como CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)** por sus siglas en inglés: esta terapia utilizada desde 1981 sigue siendo el tratamiento de elección, sin embargo este tratamiento de uso diario no está exento de efectos colaterales. (consulte con el médico del estudio cuales son estos efectos colaterales).
3. **Dispositivos de avance mandibular:** es una alternativa a la terapia de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), que consiste en el uso nocturno de una férula intraoral, que produce un avance la mandíbula con la finalidad de arrastrar la lengua hacia delante y aumentar el espacio de la garganta y con ello la circulación adecuada del aire. Estas férulas están indicadas en los Síndromes de Apneas Hipopneas del Sueño, leves y moderados, no así en los graves y en los pacientes con obesidad mórbida.
4. **Tratamiento quirúrgico:** este tratamiento es controvertido, está indicado en pacientes con alteraciones de la anatomía del maxilar y la mandíbula. Otras alternativas quirúrgicas son:
 - a. Traqueotomía: para casos de obesidad mórbida y en aquellos que no sea factible la terapia de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), (consulte con el médico del estudio sobre cualquier duda o inquietud de esta alternativa terapéutica).
 - b. Cirugía nasal, en los casos de alteraciones anatómicas nasales: desviación del tabique, anomalías de los cornetes o pólipos nasales.
5. **Tratamiento con medicamentos:** hasta el presente no se dispone de fármacos eficaces para el control del Síndrome de Apneas Hipopneas del sueño.
6. **Estimulación eléctrica del nervio hipogloso:** La estimulación de este nervio favorece la apertura de las vías aéreas y con ello facilita la respiración.

El médico del estudio le dará más información sobre cualquiera de estas terapias si usted así lo desea.

Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

73

Nombre del estudio: UAS

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

Metodología del estudio

En la visita inicial, el médico investigador valorará si es usted un candidato adecuado para el estudio. Antes de que usted participe, el médico le explicará en detalle en que consiste y se asegurará que lo comprende.

Si está de acuerdo en participar en el estudio se le pedirá que dé su consentimiento informado por escrito (firmado y fechado en manuscrito) y se le entregará una copia del documento para que lo guarde.

Su médico le realizará una serie de preguntas acerca de su estado de salud, de su estado de ánimo en general y recogerá algunos datos clínicos acerca del Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño que usted padece.

El estudio se lleva a cabo en dos fases: una primera fase llamada fase Diagnóstica y una segunda fase llamada Terapéutica. Ambas fases constan a su vez de dos subfases, denominadas de CALIBRACIÓN y de ESTUDIO, respectivamente. La calibración tiene por objeto como su propio nombre lo indica graduar el dispositivo y asegurarse que todos los parámetros que utiliza tanto para diagnosticar como para tratar son los adecuados y funcionan adecuadamente. Las subfases de estudio son las que van a permitir evaluar la eficacia del dispositivo tanto en su modalidad diagnóstica como en la terapéutica.

Cada subfase comporta la realización de dos visitas, la primera para colocar los dispositivos (polisomnografía y kalinografía o kalinoterapéutica) y la segunda para evaluar los resultados arrojados por los dispositivos, en las subfases de calibración se procederá a realizar las modificaciones pertinentes que se traduzcan en el adecuado funcionamiento del dispositivo en estudio.

En la subfase terapéutica de calibración también se realizará una ecosonografía 4D del área de la oro e hipofaringe (garganta), con la finalidad de certificar la respuesta de los músculos de la zona evaluada ante la estimulación eléctrica de los mismos y valorar la tolerabilidad de dicha estimulación.

Usted podrá participar en las cuatro subfases si voluntariamente lo acepta, sino participará en las subfases identificadas como: diagnóstica y terapéutica de ESTUDIO. Para cada una de las subfases que participe tendrá que firmar un consentimiento informado.

Se prevé un total de 22 pacientes, la participación en el estudio para cada paciente comportará como máximo diez visitas

Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

Nombre del estudio: UAS

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

74

En relación a los beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio

Beneficios

Usted en primera instancia no obtendrá beneficios directos por su participación en la investigación. Sin embargo, con el presente estudio contribuirá a conocer mejor por una parte la efectividad, seguridad y tolerabilidad del dispositivo en su modo diagnóstico, y terapéutico, y por la otra estará contribuyendo con el desarrollo y puesta a disposición de los pacientes de un dispositivo para diagnosticar y tratar el síndrome de apneas obstructivas del sueño de alta efectividad, cómodo, de fácil uso y seguro.

Riesgos

Estudios previos han demostrado seguridad, sin efectos secundarios, pudiera ser que presente reacciones alérgicas a los materiales que están en contacto con la piel, sin embargo se han utilizados materiales antialérgicos testados en el mercado. De cualquier forma si usted tiene cualquier reacción o evento lo ha de notificar inmediatamente al doctor investigador del estudio:

Dr. Javier Albares
e-mail: javier@doctoralbares.es
Telf: (+34) 932.906.405

Preguntas Información

Si en algún momento usted desea obtener una información más detallada sobre el estudio y si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con éste, durante el desarrollo del mismo, por favor, no dude en ponerse en contacto con el investigador principal.

Dr. Javier Albares
Medicina del Sueño Dr. Albares
Centro Médico Teknon – Grupo Quirónsalud
Calle Vilana 12. Edificio Marquesa Consultorio 5 CP 08022 Barcelona
e-mail: javier@doctoralbares.es
Telf: (+34) 932.906.405

Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

Nombre del estudio: UAS

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

75

Seguro

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

Confidencialidad

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico investigador.

Sus datos serán objeto de un tratamiento dissociado. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Los datos recogidos se incorporarán a una base de datos informatizada, la cual no tendrá datos de carácter personal. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Compensación económica

El promotor a través de la CRO del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor-CRO ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Usted no tendrá que pagar la polisomnografía, la kalinografía (método diagnóstico en estudio), el kalinothepapeutic (método terapéutico en estudio), ni las visitas derivadas del estudio (pudiendo ser estas desde una hasta un máximo de diez)

Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

Nombre del estudio: UAS

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

76

Otra información relevante

Cualquier nueva información referente a los métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor, los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por el dispositivo en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar las hojas de consentimiento adjuntas, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir suministrando el dispositivo del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de investigación clínica.



Formulario de Consentimiento Informado del paciente (Anexo II) Fase I(a) Diagnóstica de CALIBRACIÓN

Título del estudio: Estudio clínico unicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un dispositivo médico inteligente no invasivo (Upper Airway Stimulation – UAS), en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) moderado o severo

Código del protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

Yo, (nombre y apellidos del paciente)

Declaro que :

1. He leído la hoja de información que se me ha entregado
2. He podido hacer preguntas sobre el estudio.
3. He recibido suficiente información sobre el estudio.
4. He hablado con el Dr. Javier Albares, investigador del estudio
5. Comprendo que mi participación es voluntaria.
6. Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 6.1. Cuando quiera
 - 6.2. Sin tener que dar explicaciones
 - 6.3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Tal como se establece en el Real Decreto 1720/2007 y la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Vd. puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador.

Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

78

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

Formulario de Consentimiento Informado del paciente (Anexo II) Fase I(b) Diagnóstica de ESTUDIO

Título del estudio: Estudio clínico unicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de un dispositivo médico inteligente no invasivo (Upper Airway Stimulation – UAS), en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) moderado o severo

Código del protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

Yo, (nombre y apellidos del paciente)

Declaro que :

7. He leído la hoja de información que se me ha entregado
8. He podido hacer preguntas sobre el estudio.
9. He recibido suficiente información sobre el estudio.
10. He hablado con el Dr. Javier Albares, investigador del estudio
11. Comprendo que mi participación es voluntaria.
12. Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 12.1. Cuando quiera
 - 12.2. Sin tener que dar explicaciones
 - 12.3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Tal como se establece en el Real Decreto 1720/2007 y la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. V.d. puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador.

Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

79

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

ANEXO III

Proyecto de Investigación

"Estudio de seguridad y eficacia de un sistema inteligente para la detección acústica de la apnea y su tratamiento mediante electroestimulación"

COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SEGURIDAD

En el presente documento se comunican los resultados del estudio de seguridad previsto en la metodología del proyecto como una primera etapa de la fase 2 (*).

Lugar de realización: Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Servicio de Neumología

Fecha de realización: 18 de febrero de 2015

Equipo investigador: I.P. Dra Gema Rodríguez, Dra Ina Guerassimova, ingenieros Paula Rubel y V. Javier Montero

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Se realizó electroestimulación no invasiva submentoniana en 10 sujetos voluntarios sanos reclutados previamente, empleando la metodología diseñada para este fin (anexo 1).

Los datos se reflejaron en una plantilla correspondiente para cada participante (anexo 2), elaborando posteriormente una tabla con los resultados (anexo 3).

Se realizó una videograbación de todas las pruebas, almacenando debidamente los archivos para una posterior revisión si fuera necesaria.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

1. La electroestimulación no produjo alteraciones del ritmo cardíaco.
2. No se observó un incremento significativo de la temperatura cutánea tras la estimulación.
3. No se observaron cambios cutáneos tras la retirada de los electrodos.
4. En el umbral de sensibilidad, los sujetos comunicaron solo sensación de hormigueo con una intensidad entre 0 y 2 según la EAV (no se comunicó dolor ni calor ni se observó contracción muscular).
5. Solo la mitad de los sujetos refirieron una sensación de dolor en el umbral de tolerancia (intensidad 7-7,5 en la EAV).



6. Se observó una contracción de la musculatura superficial en la zona mentoniana que no provocó sensación de dolor en los sujetos.
7. En 7 de los 10 voluntarios se detectó un engrosamiento visible de la lengua alrededor del umbral de tolerancia que no ha sido percibido como tal por los sujetos.
8. No se han detectado otros efectos adversos no previstos en la metodología del estudio.

(*). *Diseño del estudio:*

Fase 1. Estudio observacional, prospectivo en 20 pacientes con sospecha clínica de SAHS.

Fase 2. Validación del prototipo en su modo terapéutico.

- Estudio experimental en 10 voluntarios sanos (de seguridad).
- Estudio experimental, aleatorizado, doble ciego en 12 pacientes, 4 roncadors simples, 4 con SAHS leve-moderado, 4 con SAHS grave previamente diagnosticados mediante polisomnografía.

Fase 3. Estudio observacional prospectivo en 10 pacientes con SAHS leve-moderado.

Fase 4. Estudio de las funciones de inteligencia adaptativa del prototipo.

CONCLUSIONES

La electroestimulación no invasiva submentoniana con el dispositivo en estudio se considera segura para los humanos.

En Madrid, a 3 de Abril de 2015

Firmado Investigador Principal:
Dra. Gema Rodríguez Trigo



Formulario de notificación de Acontecimientos Adversos Graves según documento MEDDEV 2.7/3 de diciembre de 2010: Guidelines on medical devices: Clinical investigations; Serious adverse event reporting under directives 90/385/EEC and 93/42/EEC

(a) *caso a controlado a reafirmar; reafirmar o consolidar o actualizado preliminar u de cambio).*

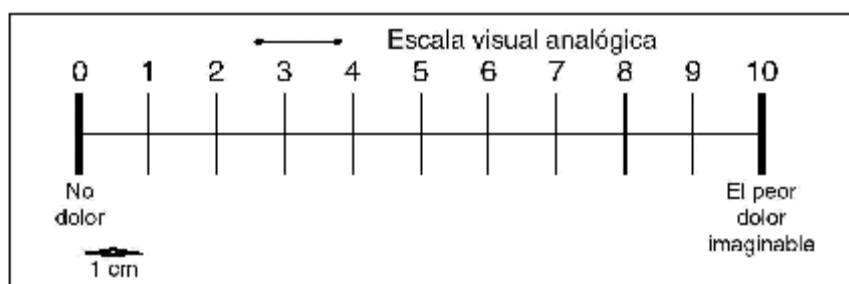
ANEXO V



Escala Visual Analógica (EVA) (Anexo V)

Código del Protocolo: 00718_TOR_PROT_EC	Código del Paciente: UAS 01 2018 00
Investigador Principal: Dr. Javier Albares	Fecha: dd/ mes / 2018

Marque con una "X" sobre el número que usted considere representa la intensidad del dolor que usted siente con la estimulación del dispositivo.



Código de protocolo: 00718_TOR_PROT_EC

84

Versión: 02 de 04 mayo de 2018.

©TORYTRANS. Todos los derechos reservados. Este documento no puede ser reproducido en todo o en parte sin la autorización previa por escrito.

