

## SOMNOLENCIA RESIDUAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO TRATADOS CON CPAP: EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

*A. Guerrero<sup>a</sup>, J. Santamaría<sup>b</sup>, J. de Pablo<sup>c</sup>, A. Iranzo<sup>b</sup> y J.M. Montserrat<sup>a</sup>*

<sup>a</sup>Unidad Multidisciplinaria de Trastornos del Sueño. Servicio de Neumología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unidad Multidisciplinaria de Trastornos del Sueño. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Unidad Multidisciplinaria de Trastornos del Sueño. Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínic. Barcelona. España.

### RESUMEN

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es un tratamiento efectivo para la mayoría de pacientes con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS), mejorando la somnolencia, función cognitiva y el estado de ánimo. Sin embargo, un porcentaje de pacientes siguen quejándose de somnolencia tras la CPAP. En estos casos es recomendable rehacer la historia clínica, confirmar el diagnóstico de SAHS, comprobar el grado de cumplimiento del tratamiento, y descartar trastornos de sueño asociados como una pobre higiene de sueño, depresión, narcolepsia o hipersomnia idiopática. Si es necesario debe repetirse el estudio polisomnográfico (PSG) seguido de un test de latencias múltiples de sueño (MSLT) o incluso un PSG completo con titulación de CPAP. Estudios experimentales en animales parecen sugerir que la hipoxia intermitente crónica producida por las apneas podría deteriorar las estructuras cerebrales que regulan la alerta. Si esta alteración estuviera presente en humanos podría ser otra causa de somnolencia residual tras CPAP. Se ha comprobado que el modafinil reduce la somnolencia subjetiva tras CPAP en los pacientes con SAHS.

**Palabras clave:** Presión positiva continua en la vía aérea. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Somnolencia residual. Depresión. Narcolepsia. Hipersomnia idiopática.

### SLEEPINESS RESIDUAL IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA/HIPOPNEA SYNDROME TREATED WITH CPAP: EVALUATION AND TREATMENT

#### ABSTRACT

Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) is an effective treatment for most patients with sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS), improving sleepiness, cognitive function and mood. A number of patients, however, complain about persistent sleepiness after CPAP. In these cases another clinical history should be carried out to confirm the diagnosis of OSAS, to check CPAP compliance and to exclude associated conditions such as poor sleep hygiene, depression, narcolepsy or idiopathic hypersomnia. If necessary, a full polysomnography (PSG) followed by a multiple sleep latency test (MSLT) or even a full PSG with CPAP titration should be performed. Experimental data in animals suggest that long-term intermittent hypoxia related to the apneic events could deteriorate the brain structures that regulate alertness. This impairment, if present in humans, could be another reason for residual sleepiness after CPAP. Modafinil has been shown to reduce subjective sleepiness after CPAP in OSAS patients.

**Keywords:** Continuous positive airway pressure. Sleep apnea/hypopnea syndrome. Residual sleepiness. Depresión. Narcolepsy. Idiopathic hypersomnia.

---

Aceptado tras revisión externa: 27-07-2007.

**Correspondencia:** Dr. J. Santamaría. Unidad Multidisciplinaria de Trastornos del Sueño. Servicio de Neurología. Hospital Clínic. Av. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España. Correo electrónico: jsantama@clinic.ur.es

## SONOLÊNCIA RESIDUAL EM PACIENTE COM SÍNDROMA DE APNEIA/HIPOPNEIAS DE SONO TRATADOS COM CPAP: AVALIAÇÃO E TRATAMENTO

### RESUMO

A pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) é um tratamento eficaz para a maioria dos pacientes com síndrome de apneia/hipopneia de sono (SAHS), melhorando a sonolência, função cognitiva e o humor. Contudo, um certo número de pacientes continuam queixando-se de sonolência após o CPAP. Nestes casos é recomendável refazer a história clínica, confirmar o diagnóstico de SAHS, comprovar o grau de adesão ao tratamento e descartar transtornos de sono associados como uma parca higiene de sono, depressão, narcolepsia ou hipersomnia idiopática. Se necessário deve-se repetir o estudo posissonográfico (PSG) seguido de um teste de latências múltiplas de sono (MSLT) ou então realizar a PSG completa com titulação do CPAP. Estudos experimentais em animais parecem sugerir que a hipóxia intermitente crônica produzida pelas apneias poderia deteriorar as estruturas cerebrais que regulam a vigília. Se esta alteração estiver presente em humanos poderia ser outra causa da sonolência residual apesar do CPAP. Está comprovado que o modafinil reduz a sonolência subjectiva após CPAP em paciente com SAHS.

**Palavras-chave:** Pressão positiva contínua na via aérea. Síndrome da apneia/hipopneia de sono. Sonolência residual. Depressão. Narcolepsia. Hipersomnia idiopática.

### CONSIDERACIONES GENERALES

La presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) es un tratamiento efectivo para la mayoría de los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS). La CPAP reduce la fragmentación del sueño, las desaturaciones de oxihemoglobina y la somnolencia diurna excesiva (SDE), además de mejorar la función cognitiva y psicosocial<sup>1,2</sup>. La mejoría suele ocurrir poco después de iniciar el tratamiento con CPAP y se mantiene en el tiempo. Hay algunos pacientes, sin embargo, en quienes, a pesar de una reducción importante en las alteraciones respiratorias durante el sueño con la CPAP, la somnolencia diurna mejora escasamente. Este problema no es infrecuente en la práctica clínica diaria, aunque su prevalencia no fue bien documentada. Conocemos sólo un estudio en el cual se describió que “cansancio, fatiga y/o somnolencia” persistieron en el 5% de 4.218 pacientes con SAHS después del tratamiento apropiado con CPAP en la mayoría de los casos<sup>3</sup>. En los últimos años se han realizado algunos ensayos clínicos con medicamentos estimulantes en este grupo de pacientes<sup>4,6</sup>, que enfatizan la importancia de este problema.

Cuando nos enfrentamos a un paciente tratado con CPAP que presenta somnolencia persistente es imprescindible realizar una revisión de su historia clínica para confirmar el diagnóstico de SAHS y verificar que la presión y el cumplimiento son adecuados. Además, se deben excluir problemas asociados, como la mala higiene del sueño, el tratamiento con medicamentos sedantes o una alteración del sueño coexistente no diagnosticada, como narcolepsia. Sin embargo, después de excluir todos estos factores, hay un grupo de pacientes con SAHS tratados con CPAP que continúan con somnolencia.

¿Cuál es la explicación? Hay varios aspectos que hay que considerar:

### La somnolencia en el SAHS no es producida sólo por las apneas

Se suele considerar que las apneas durante el sueño son la única causa de somnolencia, ya que usualmente interrumpen la continuidad del sueño, y la fragmentación del sueño ocasiona somnolencia en personas sanas. La somnolencia, sin embargo, no es una consecuencia inevitable del SAHS. De hecho, el SAHS es un factor de riesgo para somnolencia más que su causa directa<sup>7</sup>. Por ejemplo, la prevalencia de un índice apnea/hipopnea (IAH) > 5 es del 17-24% en la población masculina, pero la prevalencia de IAH > 5 y somnolencia diurna es sólo del 3,1-4,1%<sup>7</sup>. No hay una relación estrecha entre el IAH y la somnolencia medida con la prueba de latencias múltiples del sueño (MSLT), la prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT) o la escala de somnolencia de Epworth<sup>8,9</sup>. El rango de vigilia diurna es amplio en todos los niveles de la apnea del sueño<sup>8</sup>, lo que sugiere que existen otros mecanismos que participan en la inducción de somnolencia en los pacientes con SAHS. Por ejemplo, la obesidad<sup>10</sup> y el ronquido<sup>11</sup>, dos hallazgos comunes en los pacientes con SAHS, se asocian con SDE, independientemente del índice de alteración respiratoria. Aunque el ronquido desaparece con la CPAP, la obesidad usualmente no cambia con este tratamiento, lo cual, al menos en parte, podría explicar esta somnolencia residual. La somnolencia residual después de la CPAP no parece resultar de la fragmentación persistente del sueño, de los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (PLMS)<sup>12</sup> o de la hipoxemia previa al tratamiento con la CPAP (al menos la hipoxemia medida durante el estudio basal del sueño)<sup>13</sup>. Finalmente, se debe señalar que la somnolencia es un síntoma común en la población general, y probablemente resulta de la priva-

ción de sueño. Este tipo de somnolencia no mejora con la CPAP.

### La somnolencia en el SAHS persiste a pesar de la CPAP

La CPAP reduce la somnolencia más que el placebo en el SAHS<sup>14</sup>, con una reducción media en la puntuación de la escala de somnolencia de Epworth de 4,75 puntos y un incremento en la media de MSLT/MWT de 0,93 min. Esto es consistente con la experiencia clínica de muchos pacientes que refieren una mejoría significativa de su somnolencia con la CPAP. Sin embargo, los escasos estudios que han medido la somnolencia después de la CPAP y la comparan con controles sanos (tabla 1) ponen de manifiesto que la somnolencia en los pacientes tratados permanece mayor que en los controles, incluso aunque los pacientes no se quejen de somnolencia.

Otros estudios han puesto de manifiesto que los valores de MSLT/MWT después de la CPAP siguen siendo anormales<sup>18-21</sup>, resultado que es menos evidente utilizando la escala de somnolencia de Epworth<sup>12</sup>. Aunque es necesaria mayor información, esto sugiere que hay otros factores, además de las apneas, que participan en la somnolencia, tanto antes como después del tratamiento con CPAP.

### ¿Evaluamos correctamente la respuesta a la CPAP?

La mayoría de las medidas que utilizamos en la práctica diaria para evaluar la respuesta al tratamiento con la CPAP no son objetivas. Simplemente pregunta-

mos al paciente cómo se siente comparado con su situación antes del tratamiento, particularmente en relación con el sueño nocturno y la somnolencia diurna. Este procedimiento difiere de los utilizados en otras alteraciones médicas (diabetes, hepatopatías, anemia, insuficiencia renal, etc.), donde los exámenes de laboratorio son utilizados rutinariamente para medir la respuesta al tratamiento. Se desconoce la variabilidad de las mediciones objetivas en los pacientes tratados con CPAP, ya que no se utilizan habitualmente en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

### ¿Qué se entiende por somnolencia residual?

La somnolencia no es un concepto claro y puede reflejar diferentes estados<sup>12</sup>. Igual que el hambre o la sed, es una experiencia básica y universal que es difícil de definir y medir. Aunque hay un gran número de técnicas que miden la somnolencia, no hay un método que sea definitivo. Tanto los métodos objetivos como los subjetivos tienen sus limitaciones. Un hallazgo consistente en los estudios que miden los efectos de la CPAP en la función neuropsicológica es la presencia de mejoría en el estado anímico<sup>1</sup>, pero se desconoce si la mejoría en el estado de ánimo y en la somnolencia van paralelas en todos los pacientes. Los pacientes deprimidos pueden describir la carencia de energía o empuje, que es típica de la depresión, como “somnolencia”<sup>22</sup>, a pesar de tener resultados normales en el MSLT.

Guilleminault y Philip<sup>3</sup> encontraron que el MSLT es normal y la escala de somnolencia de Epworth es ligeramente anormal en la mayoría de los pacientes con “somnolencia, cansancio o fatiga” después de la CPAP.

**Tabla 1.** Somnolencia medida con MSLT, MWT o escala de somnolencia de Epworth en los pacientes con SAHS y en los controles, antes y después de la CPAP

Autor	A Basal	B después de CPAP	C controles	P		
				A-B	B-C	A-C
<b>MSLT</b>						
Bedard et al <sup>15</sup>	4,6 ± 2,3	8,9 ± 4,0	13,6 ± 4,5	0,01	0,01	0,01
Morison et al <sup>13</sup>	4,1 ± 1,9	8,6 ± 4,5	13,1 ± 2,5	0001	0,01	0,01
<b>MWT</b>						
Sforza y Krieger <sup>16</sup>	16 ± 1	20 ± 1	27 ± 1	< 0,002	< 0,001	< 0,001
<b>Escala de Epworth</b>						
Ferini-Strambi et al <sup>17</sup>	11 ± 4,6	4,9 ± 3,9	3,3 ± 2,3	0,003	NR	< 0,001

CPAP: presión positiva continua de la vía aérea; MSLT: prueba de latencias múltiples del sueño; MWT: prueba de mantenimiento de la vigilia; NR: no realizado; SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño.  
Los datos se presentan como media ± desviación estándar.

Bardwell et al<sup>23</sup> encontraron que los síntomas depresivos están claramente asociados a quejas de fatiga en los pacientes con SAHS, independientemente del IAH. Por tanto, es posible que la queja de “somnolencia” persistente después de la CPAP sea, en parte, una descripción de la ausencia de mejoría en el estado anímico.

La gravedad de la somnolencia residual en los pacientes con SAHS tratados con CPAP que no tienen otros trastornos de sueño asociados es probablemente menor que la que ocurre en la narcolepsia o en el SAHS no tratado, particularmente cuando la somnolencia es medida objetivamente. Por ejemplo, en la mayoría de los pacientes con “somnolencia, cansancio o fatiga” post-CPAP, la escala de somnolencia de Epworth fue sólo ligeramente anormal y el MSLT fue normal<sup>3</sup>. En los 3 estudios de tratamiento de somnolencia residual después de la CPAP con modafinil<sup>4-6</sup>, la puntuación media basal en la escala de somnolencia de Epworth fue alrededor de 14-16, mientras que el MSLT (alrededor de 7 min) o el MWT (14-16 min) fueron claramente menos anormales que en los pacientes con SAHS no tratados (véase tabla 1) o con narcolepsia (MSLT = 3,3 min; MWT = 5,1 min)<sup>24</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON SOMNOLENCIA RESIDUAL POST-CPAP

La somnolencia persistente después de la CPAP puede aparecer clínicamente en 2 formas, cada una con causas diferentes:

1. El paciente que nunca experimenta una mejoría significativa en la somnolencia con la CPAP. Esto puede deberse a:

- Diagnóstico incorrecto del SAHS.
- Tratamiento con CPAP inadecuado.
- Condiciones asociadas no diagnosticadas (pobre higiene de sueño, depresión, otras alteraciones del sueño, simulación de mejoría).
- Otras causas desconocidas.

2. El paciente que inicialmente mejora con la CPAP, pero después de un período regresa otra vez la somnolencia. Esta situación puede aparecer en las siguientes circunstancias:

- Pérdida del buen cumplimiento previo (desarrollo de rinitis, nuevo compañero de cama con pobre tolerancia a la máquina).

- Incremento de peso.
- Desarrollo de una nueva condición asociada (pobre higiene de sueño, depresión, otras alteraciones del sueño, simulación de mejoría).
- Pérdida del efecto luna de miel/placebo que revela condiciones asociadas no diagnosticadas previamente.

## CAUSAS DE SOMNOLENCIA RESIDUAL POST-CPAP

### Tratamiento deficiente del SAHS

#### *Diagnóstico incorrecto del SAHS*

El diagnóstico incorrecto del SAHS puede ser una causa de somnolencia persistente después de la CPAP. Es de gran importancia una historia clínica adecuada. El diagnóstico correcto del SAHS no se puede realizar solamente con una máquina, sigue requiriendo de un médico. En la evaluación nocturna de los pacientes con SAHS, se deben considerar 2 pruebas diagnósticas diferentes: la polisomnografía (PSG) estándar y los estudios simplificados, como la poligrafía respiratoria (PR). La historia clínica deberá determinar el tipo de estudio que se realizará en cada paciente. Aunque la PSG se considera el estándar de oro para el diagnóstico de SAHS, la gran prevalencia de esta alteración y sus consecuencias sobre la salud han promovido el desarrollo de nuevas estrategias para su diagnóstico. Los estudios simplificados son una vía para resolver este problema, al menos en parte. Debe señalarse, no obstante, que el registro cardiopulmonar ambulatorio tiene algunas limitaciones y puede ser impreciso, especialmente en los casos leves<sup>25</sup>. Cuando el médico no está familiarizado con las limitaciones de estas técnicas, el diagnóstico de SAHS puede ser erróneo y, por tanto, no funcionará la CPAP.

#### *Tratamiento con CPAP inadecuado*

El tratamiento inadecuado con la CPAP puede inducir somnolencia residual, principalmente por 2 razones: a) titulación inadecuada de la presión y b) falta de cumplimiento. El tratamiento con CPAP se divide en 3 partes: 1) entrenamiento del paciente en el procedimiento de la CPAP; 2) titulación de la CPAP, y 3) seguimiento clínico. Las sesiones educativas, el entrenamiento y la elección de la mascarilla ade-

cuada son cruciales para obtener una buena tolerancia a la CPAP desde el inicio (tabla 2). Como en el diagnóstico, la titulación se puede realizar mediante la PSG o por métodos simplificados. Aunque la titulación con PSG es el estándar de oro, se ha demostrado que la titulación también se puede realizar utilizando dispositivos automáticos en un gran número de casos<sup>26</sup>. Sin embargo, los dispositivos automáticos no son recomendados en pacientes con rinitis grave, o en enfermedad médica o psiquiátrica notoria.

### Titulación de CPAP incorrecta

Durante la titulación de la CPAP con PSG, la presión debe incrementarse en respuesta a los diferentes eventos respiratorios (apneas, hipopneas, períodos cortos de limitación del flujo y ronquido). La CPAP debe aumentarse 1-2 cm de H<sub>2</sub>O cada 5-10 min hasta que ocurran muy pocos o nulos eventos. Esta presión debe mantenerse y no variarse en respuesta sólo a un evento. En ausencia de eventos respiratorios en todos los estados del sueño y posiciones corporales, la presión de la CPAP debe disminuirse lentamente, hasta obtener la presión mínima suficiente<sup>27</sup>. Los períodos prolongados de limitación del flujo también deben corregirse, ya que éstos pueden inducir somnolencia residual<sup>28</sup>. En los pacientes con insomnio o en aquellos con otras alteraciones médicas, el proceso de titulación no tiene reglas claras. Durante la titulación, la medición del flujo debe realizarse, preferentemente, con un

neumotacógrafo, pero es aceptable medir las oscilaciones de la señal de presión con los filtros apropiados<sup>29</sup>. Finalmente, debe señalarse que durante el sueño REM el flujo puede ser irregular y no debe confundirse con hipopneas. En la revisión de la PSG o durante la titulación de la CPAP, la señal del flujo debe compactarse (2-4 min en una pantalla) mientras que los parámetros del EEG deben monitorizarse cada 30 s. Esto permite al técnico medir las señales respiratorias y neurológicas más eficientemente. Todas estas mediciones presumiblemente prevendrán una titulación deficiente que pueda inducir somnolencia residual.

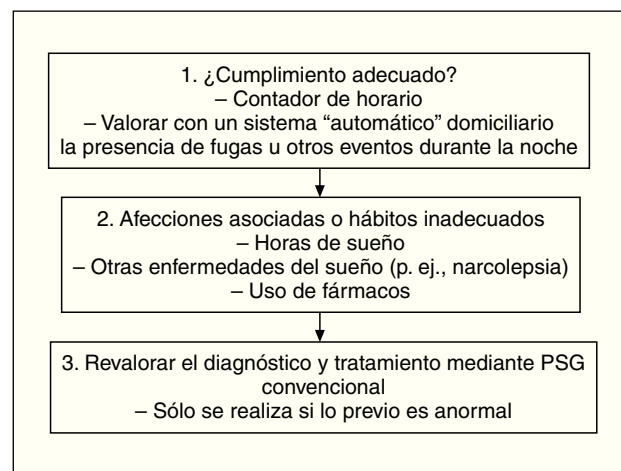
Comparado con la CPAP, la presión positiva de la vía aérea automática (APAP) disminuye la presión media durante la noche, ajustando automáticamente la presión aplicada para proveer sólo la presión necesaria en cada momento para corregir todos los eventos respiratorios, aunque la tolerancia es similar. La APAP actualmente es utilizada en 2 formas: 1) como tratamiento con la misma eficacia que la CPAP fija (en este caso, no es necesaria la titulación en el laboratorio), y 2) para la titulación de la CPAP. Sin embargo, como se afirmó previamente, se deben considerar algunos aspectos<sup>30</sup>: 1) la APAP debe ser válida y fiable, 2) es necesario la selección adecuada del paciente (fig. 1), y 3) se debe asegurar el conocimiento adecuado de la técnica.

Si se tienen en cuenta los puntos previamente mencionados, la APAP constituye un paso importante en el tratamiento del SAHS. Algunos autores su-

**Tabla 2.** Procedimientos que se deben seguir para iniciar el tratamiento con la CPAP sugerido por los autores

1. Informar al paciente sobre el SAHS y sus consecuencias
2. Explicar al paciente las principales características del equipo de CPAP: los principios y control de la presión utilizando la rampa
3. Seleccionar una máscara adecuada para el paciente
4. El paciente debe practicar colocarse y retirar la máscara en varias ocasiones
5. Debe practicar utilizando el equipo de CPAP cuando está despierto durante un período (1-2 h) y debe practicar cambiando las presiones
6. Titulación durante el sueño
7. Se debe seguir de forma estrecha a los pacientes durante las primeras 3 semanas del tratamiento con CPAP en su domicilio y según sea necesario

CPAP: presión positiva continua de la vía aérea; SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño.



**Figura 1.** Procedimientos que se debe seguir en casos de somnolencia pospresión positiva continua de la vía aérea (CPAP). PSG: polisomnografía.



gieren que la APAP debe utilizarse más en un subgrupo de pacientes, como aquellos con apneas relacionadas a REM o con apneas posicionales<sup>31</sup>. Cuando la APAP se utiliza para titulación es muy importante seleccionar cuidadosamente a los pacientes, y evitar a los pacientes con problemas nasales manifiestos, insuficiencia cardíaca asociada a un patrón de respiración tipo Cheyne-Stokes, psiquiátricos u otros problemas serios de salud<sup>26</sup> (fig. 1).

#### *Falta de cumplimiento*

El cumplimiento adecuado a la CPAP fue definido muy libremente como el uso de la máquina durante al menos 4 h, 5 noches a la semana. La frecuencia del cumplimiento utilizando estos criterios es del 48-67%<sup>32,33</sup>. Sin embargo, deben tenerse en cuenta 2 situaciones: 1) la mejoría clínica puede ocurrir aún con pocas horas de sueño<sup>34</sup> y 2) el tiempo de sueño varía en diferentes personas. Lo que puede ser sueño suficiente para un paciente puede ser insuficiente para otro, y resulta en somnolencia residual. En los pacientes con SAHS que utilizan CPAP durante mucho tiempo, el cumplimiento es adecuado en alrededor del 70%<sup>35</sup>, una cifra que es comparable con otros tipos de tratamientos en otras alteraciones médicas.

La mejoría en la somnolencia con CPAP no es fácilmente predecible. Ésta no siempre depende de las variables fisiológicas (p. ej., IAH, número de despertares) o de los efectos colaterales de la CPAP. En un estudio reciente, la humidificación de la vía aérea superior después de la CPAP no aportó un mayor cumplimiento o mejoría en la somnolencia o calidad de vida, aunque se asoció a menos síntomas nasales<sup>36</sup>. Las figuras 2 y 3 muestran las razones para un mal cumplimiento, así como algunas posibles soluciones.

El patrón de respuesta al tratamiento con la CPAP nasal se define pronto, usualmente en el primer mes<sup>35</sup>, y la rinitis es uno de los problemas más importantes. Hay que considerar 3 aspectos: 1) las intervenciones relativamente costosas que mejoran el uso de la CPAP ("CPAP inteligente" y humidificación) se emplean frecuentemente pero con pobres resultados; 2) un abordaje multidisciplinario, así como ofrecer instrucciones y apoyo al paciente, son de mucho mayor valor coste-efectivo, y 3) se debe de identificar la causa del mal cumplimiento y ofrecer el tratamiento específico<sup>32</sup>. Nuestro abordaje de trabajo es similar: 1) sesiones de información y educación previo a la titulación de la CPAP (tabla 2); seguimiento cuidadoso,

especialmente durante las primeras 4 semanas, y 3) identificación inmediata y tratamiento de los problemas. La falta de cumplimiento es difícil de predecir, pero puede resultar de una combinación de factores, como ausencia de beneficios clínicos, efectos colaterales (rinitis y fugas) e instrucciones y apoyo inadecuados (figs. 2 y 3).

#### **Somnolencia residual debido a otros trastornos de sueño no diagnosticados**

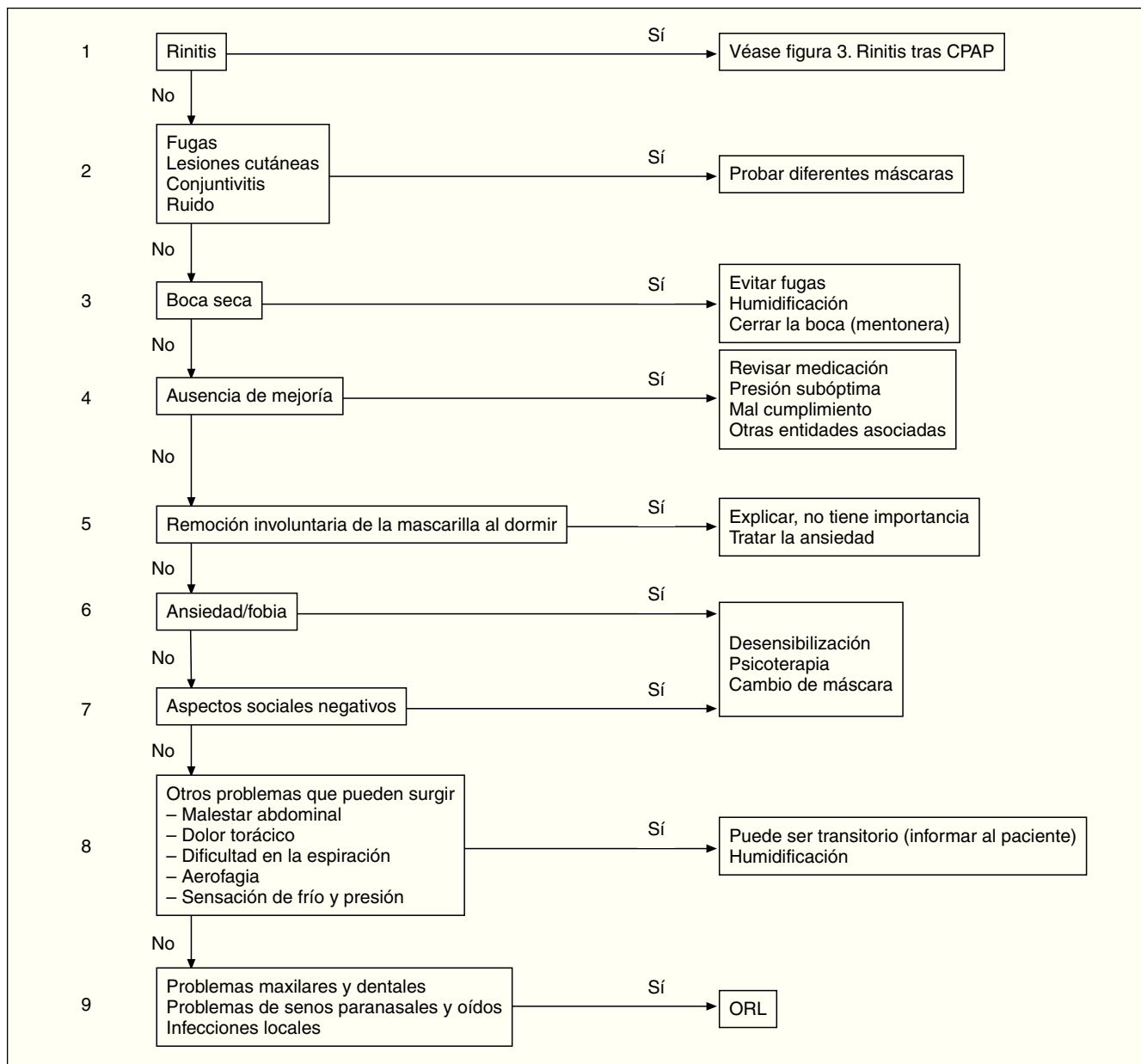
##### *Sueño insuficiente*

Una causa común de somnolencia es el sueño insuficiente<sup>37</sup>. Ésta es una de las principales posibilidades que se deben considerar en cualquier paciente que se queja de somnolencia y también en el paciente con somnolencia residual después del tratamiento con la CPAP. El uso de diarios del sueño o de registros actigráficos puede ser de ayuda en la evaluación de los hábitos de sueño del paciente. No es fácil determinar cuál es la mínima cantidad de sueño que se necesita para prevenir la somnolencia, pero la restricción crónica de sueño debe sospecharse cuando: 1) se tiene una eficiencia de sueño inusualmente alta; 2) el paciente refiere, aproximadamente, 2 h más de sueño en los días festivos que en los días laborables<sup>37</sup>, o 3) cuando la aparición de la somnolencia es precedida por un cambio en los patrones de sueño del paciente, particularmente una disminución en el número usual de horas de sueño.

##### *Depresión*

La depresión es una alteración común que puede asociarse a SDE. Alternativamente, la depresión se presenta frecuentemente en los pacientes con SAHS. Por tanto, la relación entre depresión, somnolencia y SAHS es compleja y se puede evaluar de la siguiente manera: a) depresión como una causa de somnolencia; b) depresión con SAHS coexistente, y c) depresión como predisponente a somnolencia persistente en los pacientes tratados con CPAP.

*Depresión como causa de somnolencia.* En estudios epidemiológicos, las alteraciones depresivas están asociadas a quejas de somnolencia diurna grave<sup>38</sup>. En la práctica psiquiátrica, la somnolencia se asocia a un síndrome depresivo específico llamado depresión atípica. Se han publicado pocos estudios que evalúan



**Figura 2.** Procedimiento clínico sugerido en la evaluación de pacientes que no cumplen con la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP).

la somnolencia en pacientes deprimidos con pruebas objetivas, como el MSLT<sup>22,39,40</sup>, que obtuvieron resultados contradictorios. En conjunto, estos estudios mostraron que la mayoría de los pacientes deprimidos se quejan de somnolencia en lugar de mostrar síntomas como falta de interés, disminución de energía y fatiga, los cuales pueden simular somnolencia diurna excesiva. De hecho, los síntomas depresivos se aso-

cian a sensación de fatiga en los pacientes con SAHS<sup>23</sup>. Un estudio mostró que entre los pacientes inicialmente referidos a un centro de sueño por SDE y diagnosticados de depresión, el 36% tenía una latencia del sueño media moderadamente reducida (< 10 min) en el MSLT<sup>40</sup>. Por tanto, esto muestra que algunos pacientes depresivos que se quejan de SDE tienen valores anormales en el MSLT.

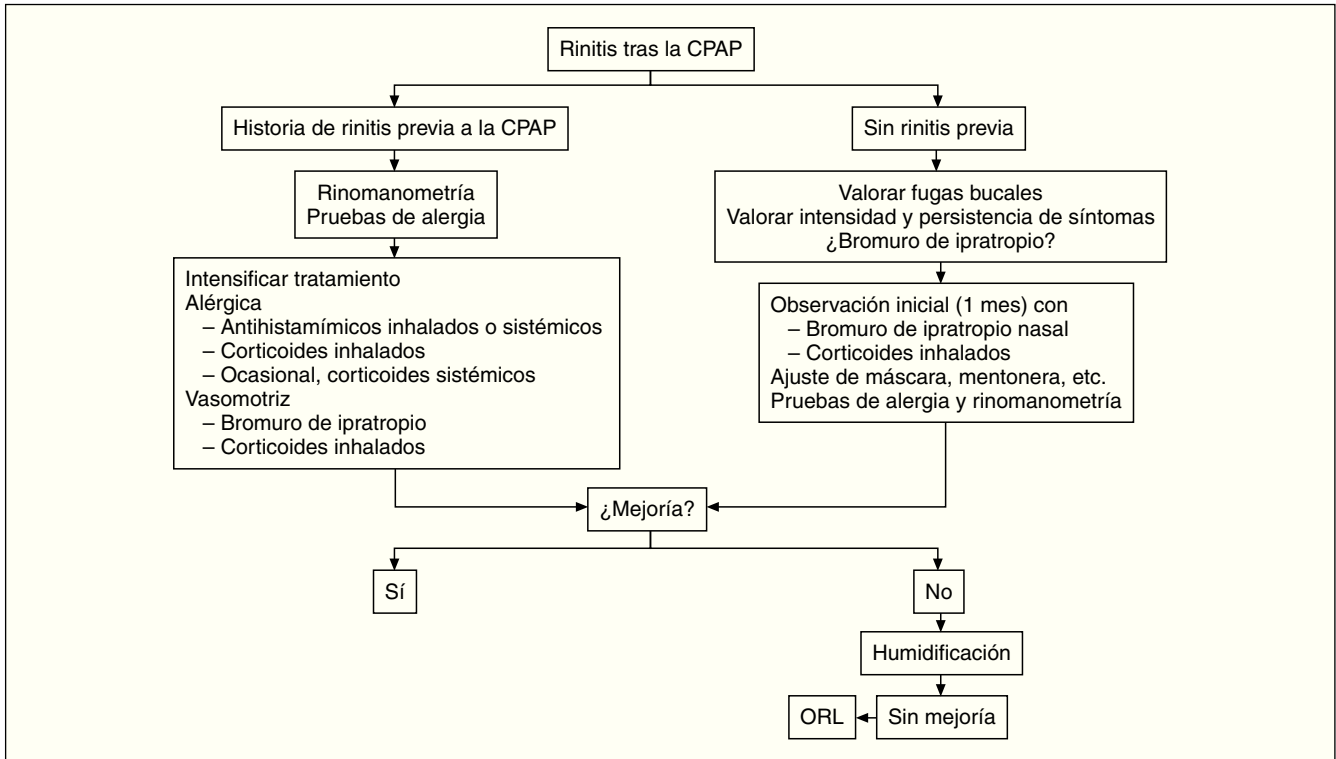


Figura 3. Manejo de la rinitis asociada al uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP).

*Depresión coexistente con SAHS.* Los pacientes con SAHS comúnmente refieren tener síntomas depresivos. En un estudio reciente, el 41% de los pacientes con SAHS referidos a una unidad de sueño mostró síntomas depresivos y el 39% recibió tratamiento antidepressivo<sup>41</sup>, lo que sugiere una estrecha relación entre ambas alteraciones. Ya que el SAHS y la depresión son muy frecuentes en la población general, ambas condiciones pueden sobreponerse en algunos pacientes. En primer lugar, los pacientes con SAHS tienen síntomas depresivos más intensos (pesimismo, inactividad, culpa) y ansiedad somática<sup>42</sup> que aquellos con ronquido simple. En segundo lugar, la SDE en los pacientes con SAHS aparentemente está más estrechamente relacionada con la depresión que con la alteración respiratoria asociada al sueño<sup>43</sup>. En tercer lugar, el estado de ánimo es mejor predictor de la calidad de sueño percibida que la PSG<sup>44</sup>. En cuarto término, el tratamiento con CPAP en los pacientes con SAHS mejora algunos síntomas depresivos, como irritabilidad, apatía o ansiedad<sup>1,19,45</sup>. Finalmente, se ha sugerido que la presencia de SAHS no tratado en los pacientes con depresión primaria puede producir re-

sistencia al tratamiento farmacológico<sup>46,47</sup>. La asociación entre síntomas depresivos y SAHS puede tener 4 diferentes explicaciones:

1. La depresión primaria es coincidente pero no relacionada con el SAHS.
2. Un estado de ánimo depresivo ocasionado por los síntomas durante el sueño (ronquido, somnolencia) o por las condiciones asociadas (obesidad) en la vida social y familiar<sup>48</sup>.
3. Una depresión debida a las consecuencias del SAHS en la fisiología del estado de ánimo. Por ejemplo, hiperintensidades en la materia blanca subcortical ocurren en pacientes con SAHS grave y se ha observado que se correlacionan con puntuaciones neuropsicológicas y de depresión<sup>49</sup>.
4. Finalmente, el SAHS puede ser inducido por los mismos mecanismos biológicos productores de depresión. Una deficiencia neurobiológica en la actividad serotoninérgica se asocia a depresión. Los sistemas serotoninérgicos participan en la regulación del tono muscular de la vía aérea superior; normalmente durante el sueño disminuye la liberación de serotonina a



las neuronas motrices dilatadoras de la vía aérea superior. Esta reducción puede contribuir a la obstrucción de la vía aérea superior en el SAHS<sup>50</sup>. Una disminución en la transmisión serotoninérgica en la depresión puede facilitar la obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Además, los medicamentos con una poderosa acción serotoninérgica, como los inhibidores de la recaptación de serotonina que se utilizan como antidepresivos, también se han utilizado en el SAHS<sup>51</sup>, aunque con resultados limitados.

La presencia de depresión en un paciente con sospecha de SAHS es, en nuestra opinión, una indicación para realizar una PSG convencional en lugar de un estudio respiratorio simplificado. Ya que la somnolencia en un paciente deprimido puede ser secundaria a otras causas además de la apnea del sueño, es muy probable que finalmente sea necesaria la PSG convencional en su evaluación.

*Depresión como factor favorecedor de somnolencia residual en los pacientes tratados con CPAP.* Cuando se detecta somnolencia residual después de la CPAP, se deben considerar 3 posibles formas de interacción entre la depresión y el SAHS:

1. La depresión por sí misma puede ser causa de somnolencia y cuando es comórbida con el SAHS, el tratamiento sólo con CPAP no mejorará los síntomas depresivos relacionados con la SDE.

2. Algunos tratamientos farmacológicos utilizados en los pacientes con depresión, como las benzodiacepinas o los antidepresivos con efecto sedante, pueden producir somnolencia.

3. La depresión está asociada a la falta de cumplimiento del tratamiento con CPAP. Kjelsberg et al<sup>52</sup> demostraron que un nivel alto de síntomas depresivos se relaciona con somnolencia diurna, así como con la falta de cumplimiento del tratamiento con CPAP.

### *Narcolepsia*

La narcolepsia es una enfermedad neurológica de origen desconocido relacionada con un deterioro en el sistema hipotalámico promotor de la vigilia del neuropéptido hipocretina. Clínicamente se manifiesta por SDE y otros hallazgos de disfunción del sueño REM, como cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas, y por la presencia de 2 o más períodos REM (SOREMP) en el MSLT<sup>53</sup>. El término cata-

plejía se refiere a episodios de pérdida súbita transitoria del tono muscular, con preservación del estado de consciencia desencadenado por un estímulo emocional; este signo es casi patognomónico de la enfermedad. Sin embargo, hay algunos pacientes narcolépticos sin cataplejía en quienes el MSLT muestra 2 o más SOREMP, condición conocida como narcolepsia sin cataplejía. En la mayoría de los narcolépticos la enfermedad comienza en la adolescencia<sup>53</sup>, pero también se puede presentar después de los 40 años<sup>54</sup>. La prevalencia de narcolepsia es 100 veces menor que la del SAHS; se calcula en un 0,02-0,18% de la población general<sup>53</sup>. La narcolepsia se puede confundir con el SAHS coexistente debido a: 1) que la mayoría de los narcolépticos se encuentran sin diagnóstico<sup>55</sup>; 2) que la narcolepsia y el SAHS están asociados a un incremento en el índice de masa corporal<sup>56</sup>, y 3) que los narcolépticos frecuentemente buscan atención médica por primera vez en la edad adulta<sup>54</sup>.

La comorbilidad de pacientes con apnea del sueño y narcolepsia se ha evaluado en pocos estudios, que muestran resultados que varían del 2 al 68%<sup>57,58</sup>. En nuestra unidad del sueño, se diagnosticaron 152 pacientes con narcolepsia desde el año 1991 hasta el año 2006; 32 (21%) pacientes tenían un IAH > 10 (media IAH = 32), y 10 (31%) de ellos fueron diagnosticados inicialmente como SAHS en otros centros, y de éstos, 9 fueron tratados con CPAP sin tener cambios claros en la somnolencia. El diagnóstico de narcolepsia se realizó cuando se reevaluaron por la somnolencia residual posterior a la CPAP, en una media de 3,5 años después. En los otros 22 pacientes, se diagnosticaron simultáneamente narcolepsia y SAHS, y en 6 de éstos se inició la CPAP ya que tenían un IAH > 30. No hubo cambios en la somnolencia; sin embargo, algunos pacientes refirieron una mejoría en la calidad del sueño nocturno. No hay estudios que demuestren que el SAHS sea más frecuente en la narcolepsia que en la población general, ni estudios prospectivos, bien diseñados, que evalúen la coexistencia del SAHS con la narcolepsia, así como el efecto terapéutico de la CPAP en la severidad de la SDE de estos pacientes.

Es importante realizar un diagnóstico preciso de la narcolepsia, ya que es una condición que dura toda la vida, que no sólo influye en la calidad de vida del paciente, sino que también incrementa el riesgo de que se quede dormido en el trabajo o mientras conduce. Los pacientes con narcolepsia se pueden beneficiar

con medidas conductuales (siestas con horario y una buena higiene de sueño), agentes estimulantes (modafinilo y metilfenidato)<sup>59</sup> y fármacos específicos para la cataplejía. Para descartar la narcolepsia, los médicos deben evaluar los síntomas clásicos de narcolepsia: cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. El uso del MSLT ayuda en la evaluación de los pacientes con somnolencia residual inexplicable sin cataplejía; es diagnóstico tener una latencia del sueño < 8 min adicionado a 2 o más SOREMP, posterior a un sueño nocturno suficiente, evaluado con una PSG previa<sup>53</sup>.

### *Hipersomnia idiopática*

La hipersomnia idiopática, también llamada hipersomnia esencial, se caracteriza por SDE crónica y severa, usualmente antes de los 30 años de edad, la ausencia de cataplejía y de otras características indicativas de alteración del sueño REM, pero no del sueño nocturno fragmentado. En contraste con la mayoría de los pacientes con narcolepsia, los pacientes con hipersomnia idiopática refirieron tener largas siestas de varias horas, no refrescantes<sup>53</sup>. Algunos pacientes se presentaron con un tiempo de sueño nocturno prolongado > 10 h (hipersomnia idiopática con tiempo de sueño largo). El diagnóstico de hipersomnia idiopática requiere de la exclusión de todas las otras alteraciones que pueden ocasionar SDE. La PSG muestra sueño nocturno normal > 6 h, excluidas las anormalidades, como alteraciones de la respiración asociadas al sueño. El MSLT muestra una disminución en la media de la latencia del sueño y menos de 2 SOREMP, excluida la narcolepsia. La causa de hipersomnia idiopática es desconocida, pero se sospecha de una disfunción en los mecanismos del sistema nervioso central moduladores del sueño y del despertar. Como en la narcolepsia, los pacientes pueden responder a estimulantes como el modafinilo y el metilfenidato.

### *Otras causas de somnolencia*

Como se muestra en la tabla 3, estas causas incluyen una variedad de alteraciones del sueño, como el síndrome del sueño insuficiente, el síndrome de Kleine-Levin y los patrones alterados del ritmo circadiano (cambio de trabajo, retraso en la fase del sueño, fase del sueño avanzada y patrones sueño-vigilia irregulares). La SDE también puede ser secundaria a altera-

**Tabla 3.** Causas de somnolencia residual que pueden presentar los pacientes tratados con CPAP

Mala higiene del sueño
Horarios inadecuados del sueño
Depresión
Narcolepsia con cataplejía
Narcolepsia sin cataplejía
Hipersomnia idiopática
Síndrome de sueño insuficiente inducido por la conducta
Hipersomnia secundaria a fármacos
Alteraciones del ritmo circadiano
Cambio de trabajo
Retraso en la fase del sueño
Adelanto en la fase del sueño
Patrones sueño-vigilia regulares
Hipersomnia relacionada con la menstruación
Síndrome de Kleine-Levin
Hipersomnia secundaria a alteración médica o neurológica
Enfermedad vascular cerebral
Enfermedades neurodegenerativas
Tumores cerebrales, trauma craneoencefálico, encefalitis límbica
Distrofia miotónica

CPAP: presión positiva continua de la vía aérea.

ciones neurológicas (enfermedad vascular cerebral, enfermedades neurodegenerativas, tumores cerebrales, distrofia miotónica, traumatismo craneoencefálico y encefalitis límbica) o enfermedades médicas (infecciones virales, encefalopatía metabólica, hipotiroidismo). La SDE también puede estar ocasionada por el uso crónico de fármacos como hipnóticos (benzodiacepinas, zolpidem, zaleplon), antidepresivos sedantes (trazodona, mirtazapina, clorfeniramina), antihipertensivos (clonidina, labetalol) y virtualmente todos los opioides, antiepilépticos, antipsicóticos y agentes dopaminérgicos.

### *Síndrome de piernas inquietas*<sup>60</sup>

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es una alteración motriz-sensorial caracterizada por una urgencia de mover las piernas debido a una incomodidad sensorial, inquietud motriz, agravamiento de los síntomas por la tarde y alivio de éstos con el movimiento. El SPI se incrementa con la edad, es más pre-

valente que el SAHS y afecta al 5-15% de los adultos. Por tanto, es probable que los pacientes con SAHS puedan tener SPI debido a la alta prevalencia de estas 2 alteraciones en la población general.

Se suele aceptar comúnmente que el SPI puede ocasionar somnolencia diurna excesiva. Esto puede ser porque el SPI puede asociarse con sueño insuficiente y fragmentado debido a que la inquietud sensorial de las piernas puede alterar la capacidad del paciente de dormirse o retornar al sueño después de despertarse. Sin embargo, no hay estudios que muestren que la SDE está asociada con el SPI y, de hecho, muchos pacientes con SPI refieren tener una incapacidad para tomar siestas. Se debe tener en cuenta que el cansancio, el estado de ánimo depresivo y la disminución en la concentración son quejas frecuentes entre los pacientes con SPI severo, los cuales deben diferenciarse de la SDE. Sin embargo, la información disponible indica que el SPI probablemente no contribuye significativamente a la SDE. No hay evidencia que sugiera que la introducción de tratamientos específicos para el SPI pueda reducir la SDE percibida por algunos pacientes con SAHS tratados con CPAP.

#### *Movimientos periódicos de piernas durante el sueño*

Entre el 80 y 90% de los pacientes con SPI tienen PLMS; éstos se caracterizan por tener episodios periódicos cortos, de movimientos involuntarios de las piernas, repetitivos y estereotipados, durante el sueño que pueden estar asociados o no con microdespertares. En la PSG, los PLMS se deben diferenciar de los movimientos de piernas no estereotipados que ocurren durante el microdespertar al final de cada evento apneico. Los PLMS también pueden ocurrir en pacientes sin SPI e incrementar su prevalencia con la edad. Los PLMS son muy frecuentes en el adulto mayor sin quejas del sueño, como SDE<sup>60</sup>. Se ha considerado que los PLMS pueden ocasionar somnolencia porque algunas veces van acompañados de microdespertares que alteran la continuidad del sueño. Los estudios en pacientes con y sin SPI no han encontrado relación entre los PLMS y las mediciones subjetivas u objetivas de SDE<sup>60</sup>. Recientemente, 2 estudios mostraron que aunque los PLMS son frecuentes en los pacientes con SAHS, éstos no participan en la SDE antes o después del tratamiento exitoso con la CPAP. Estos informes indican que los PLMS, asociados o no

a microdespertares, no ocasionan SDE en los pacientes con SAHS<sup>12,61</sup>. Nuestro grupo de trabajo ha observado, en muchos casos de pacientes con PLMS y SAHS tratados con CPAP, que el uso de agentes dopaminérgicos para disminuir los movimientos de las piernas no disminuye la severidad de la somnolencia residual. En resumen, los datos disponibles indican que los PLMS no se asocian a SDE, y pueden ser parte del envejecimiento normal.

#### **Hipoxia prolongada y lesión en sistema nervioso central**

Algunos pacientes continúan con la queja de SDE a pesar del tratamiento adecuado con CPAP y la exclusión de todas las condiciones comórbidas que puedan ocasionar somnolencia. En estos casos, no queda clara la causa de la somnolencia persistente. Sin embargo, se ha sugerido que la hipoxia crónica relacionada a años de SAHS no tratada puede resultar en un daño neuronal cerebral que conduce a SDE. Esto se basa en modelos animales que simulan las características de la hipoxia intermitente que ocurre en el SAHS en humanos. Estos estudios han mostrado que la exposición a la hipoxia intermitente durante mucho tiempo induce cambios neuronales en el cerebro, como activación proinflamatoria, disminución de los valores extracelulares de dopamina, incremento del estrés oxidativo, apoptosis y gliosis. Esas anomalías ocurren en diferentes estructuras del cerebro, incluidas algunas asociadas con la modulación del sueño-vigilia (hipotálamo posterior y lateral, núcleo relacionado con el sistema dopaminérgico, locus coeruleus, rafe dorsal y área preóptica ventrolateral). El deterioro de estas estructuras se ha asociado con SDE en modelos animales<sup>62-65</sup>. Por tanto, podemos especular que la SDE, en algunos pacientes tratados óptimamente con CPAP, puede ser resultado de una hipoxia intermitente crónica, que puede ocasionar una disfunción neuronal importante en las áreas del cerebro que regulan el sueño. Esto se debe a que los agentes estimulantes, como el modafinilo, se han propuesto como tratamiento adjunto para la SDE persistente en los pacientes con SAHS tratados con CPAP.

#### **MANEJO DEL PACIENTE CON SOMNOLENCIA RESIDUAL POST-CPAP**

Los pacientes con somnolencia residual después de la CPAP representan, en general, un desafío a los

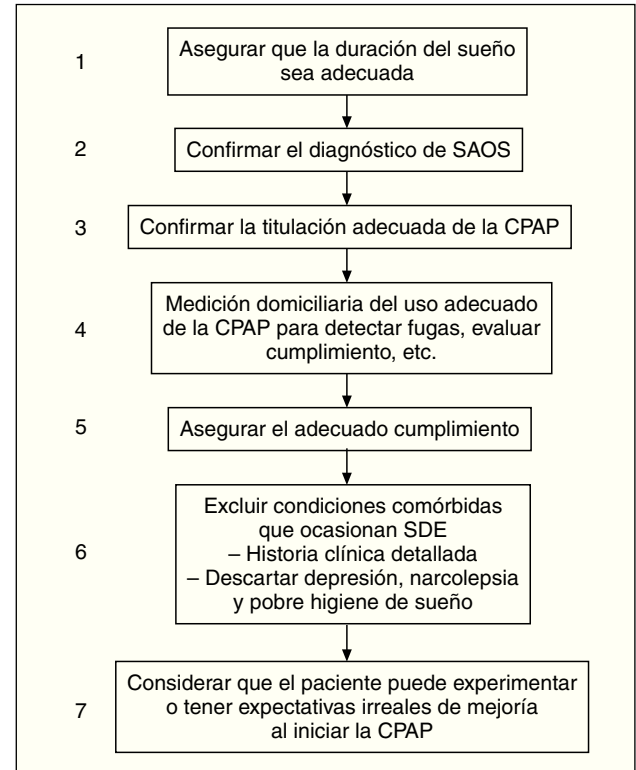
médicos especialistas del sueño. La evaluación y el tratamiento adecuados de estos pacientes se obtienen mejor con un abordaje multidisciplinario. En esta consideración, se ha propuesto un abordaje terapéutico que se muestra en la figura 4.

1. Debemos asegurar que la duración del sueño sea suficiente. El uso de diarios de sueño o de actimetría puede ayudar.

2. Comprobar el diagnóstico y los procedimientos de la titulación. Por ejemplo, un paciente con un IAH de 19 y que tiene somnolencia debido a hábitos deficientes de sueño no mejorará con la CPAP. La misma situación puede ocurrir cuando la titulación se realiza con un equipo de APAP y el paciente padece de insomnio o tiene pobre tolerancia a la máscara.

3. Verificar el cumplimiento y medirlo objetivamente con un contador del tiempo de presión real. Esto es de gran importancia. Los nuevos equipos de CPAP ofrecen información relevante, como la presencia de fugas o el uso deficiente de la CPAP, etc. En un paciente con pobre cumplimiento, la presencia de rinitis, fugas, depresión o pobre adaptación a la máquina puede requerir abordajes específicos (figs. 2 y 3). Las sesiones educacionales con reentrenamiento de los pacientes son importantes para mejorar el uso de la CPAP, especialmente en los pacientes con claustrofobia a la máscara, en quienes pueden ayudar los procedimientos de desensibilización. Está empíricamente aceptado que el cumplimiento es satisfactorio cuando el paciente utiliza la máquina más de 4,5 h cada noche. Dormir con la CPAP durante más horas probablemente resultará en una mejoría de la somnolencia. La eficiencia del tratamiento debe evaluarse en el domicilio, utilizando los nuevos equipos disponibles, y sólo en los casos donde el cumplimiento es satisfactorio se debe repetir la PSG diagnóstica y la titulación de la CPAP.

4. Descartar trastornos de sueño asociados, especialmente depresión y narcolepsia. La recurrencia de la somnolencia en un paciente que inicialmente se benefició de la CPAP se puede explicar por un incremento en el peso<sup>3</sup>. Con el incremento en el conocimiento de las alteraciones del sueño en la población general, hay pacientes que con la intención de obtener una pensión por enfermedad crónica pueden persistir con su queja de somnolencia o pueden inducirla con un uso insuficiente de la CPAP. Sólo con una PSG convencional con CPAP y una MSLT/MWT al día siguiente se puede identificar a estos pacientes. El tra-



**Figura 4.** Procedimiento sugerido en el manejo de pacientes con somnolencia persistente después de la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP). SDE: somnolencia diurna excesiva; SAOS: síndrome de apneas obstructivas durante el sueño.

tamiento de la depresión puede ayudar a mejorar la somnolencia, ya sea incrementando el cumplimiento deficiente de la CPAP o por disminución directa de las quejas de somnolencia. Para detectar esta condición, es necesaria la evaluación sistemática de los síntomas depresivos en los pacientes con SAHS. Los pacientes con depresión leve a moderada pueden manejarse con antidepresivos por un médico especialista del sueño. Los pacientes con síntomas depresivos severos o sin respuesta al tratamiento antidepresivo se deben referir a un psiquiatra para su evaluación.

5. Finalmente, cuando el paciente ha seguido estos pasos y se continúa quejando de somnolencia, se puede prescribir estimulantes. El modafinilo, un agente promotor del despertar utilizado en el tratamiento de la narcolepsia, se ha evaluado en un número de estudios aleatorizados y controlados con placebo, y ha demostrado que disminuye la somnolencia subjetiva y, en algún grado, la somnolencia objetiva<sup>4,6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TM, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized, placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:461-7.
2. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome. A randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:608-13.
3. Guilleminault C, Philip P. Tiredness and somnolence despite initial treatment of obstructive sleep apnea syndrome (what to do when OSAS patients stay hypersomnolent despite treatment). *Sleep.* 1996;19: S117-22.
4. Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of Modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:918-23.
5. Pack AI, Black JE, Schwartz JRL, Matheson JK. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1675-81.
6. Black JE, Hirshkowitz M. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep.* 2005;28:464-71.
7. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:7-15.
8. Poceta JS, Timms RM, Jeong D, Ho S, Erman MK, Mitter MM. Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1992;101:893-7.
9. Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology.* 1999;52:125-31.
10. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan T-L, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med.* 1998;158: 1333-7.
11. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Mahowald MW. Does snoring predicts sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1512-7.
12. Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. Periodic limb movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2005;6:225-9.
13. Morison F, De'Cary A, Petit D, Lavigne G, Malo J, Montplaisir J. Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive air pressure. *Chest.* 2001;119:45-52.
14. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina M, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea. Results of a Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:565-71.
15. Bedard MA, Montplaisir J, Malo J, Richer F, Rouleau I. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol.* 1993;15:330-41.
16. Sforza E, Krieger J. Daytime sleepiness after long-term continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci.* 1992; 110:21-6.
17. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull.* 2003;61:87-92.
18. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1162-8.
19. Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, Douglas NJ. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax.* 1993;48:911-4.
20. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet.* 1994;343:572-5.
21. Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, Cilveti R, Clerk A. Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: sleepiness and hypoxemia effects. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1996;18: 197-210.
22. Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds CF III, Himmelhoch JM, Mallinger A, Houck P, et al. Hypersomnia in bipolar depression: a comparison with narcolepsy using the multiple sleep latency test. *Am J Psychiatry.* 1991; 148:1177-81.
23. Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Comparison of the effects of depressive symptoms and apnea severity on fatigue in patients with obstructive sleep apnea: A replication study. *J Affect Disord.* 2007;97:181-6.
24. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol.* 1998; 43:88-97.
25. Ballester E, Solans M, Vila X, et al. Evaluation of a portable Respiratory recording device for detecting apnoeas and hypopnoeas in subjects from the general population. *Eur Respir J.* 2000;16:123-7.
26. Masa JF, Jimenez A, Duran J, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:1218-24.
27. Bureau MP, Serie F. Comparison of two in-laboratory titration methods to determine effective pressure levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2000; 55:741-5.
28. Meurice J-C, Paquereau J, Denjean A, Patte F, Series F. Influence of correction of flow limitation on continuous positive airway pressure efficiency in sleep apneas/hypopnea syndrome. *Eur Respir J.* 1998;11:1121-7.
29. Farre R, Montserrat JM, Navajas D. Noninvasive monitoring of respiratory mechanics during sleep. *Eur Respir J.* 2004;24:1052-60.



30. Montserrat JM, Farré R, Navajas D. Automatic continuous positive airway pressure devices for the treatment of sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Med.* 2001;2:95-8.
31. Series F, Marc I. Importance of sleep- and body position dependence of sleep apnoea in determining benefits to auto-CPAP therapy. *Eur Respir J.* 2001;18:170-5.
32. Engleman HH, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev.* 2003;7:81-99.
33. Haniffa M, Lasserson TJ, Smith I. Interventions to improve compliance with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD003531.
34. McFadyen TA, Espie CA, McArdle N, Douglas NJ, Engleman HM. Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J.* 2001;18:996-1002.
35. McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1108-14.
36. Mador MJ, Krauzza M, Pervez A, Pierce D, Braun M. Effect of heated humidification on compliance and quality of life in patients with sleep apnea using continuous positive airway pressure. *Chest.* 2005;128:2151-8.
37. Roehrs T, Carskadon M, Dement WC, Roth T. Daytime sleepiness and alertness. En: Kryeger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of Sleep Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
38. Ohayon MM, Caulet M, Philip P, Guilleminault C, Priest RG. How sleep and mental disorders are related to complaints of daytime sleepiness. *Arch Intern Med.* 1997;157:2645-52.
39. Reynolds III CF, Coble PA, Kupfer DJ, Holzer BC. Application of the multiple sleep latency test in disorders of excessive sleepiness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;53:443-52.
40. Billiard M, Dolenc L, Aldaz C, Onzde B, Besset A. Hypersomnia associated with mood disorders: a new perspective. *J Psychosomatic Res.* 1994;38 Suppl 1:41-7.
41. Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G. Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest.* 2005;128:1304-9.
42. Aikens JE, Mendelson WB. A matched comparison of MMPI responses in patients with primary snoring or obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1999;22:355-9.
43. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4510-5.
44. Wells RD, Day RC, Carney RM, Freedland KE, Duntley SP. Depression predicts self-reported sleep quality in patients with obstructive sleep apnea. *Psychosom Med.* 2004;66:692-7.
45. Sanchez AI, Bucla-Casal G, Bermudez MP, Casas-Maldonado F. The effects of continuous positive air pressure treatment on anxiety and depression levels in apnea patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55:641-6.
46. Schroder CM, O'Hara R. Depression and obstructive sleep apnea (OSA). *Ann Gen Psychiatry.* 2005;4:13.
47. Deldin PJ, Phillips LK, Thomas RJ. A preliminary study of sleep-disordered breathing in major depressive disorder. *Sleep Med.* 2006;7:131-9.
48. Aloia MS, Arnedt JT, Smith L, Skrekas J, Stanchina M, Millman RP. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2005;6:115-21.
49. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:772-85.
50. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev.* 2002;6:341-51.
51. Veasey SC. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med.* 2003;2:21-9.
52. Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K. Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2005;6:341-6.
53. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual, ICSD-2. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
54. Rye DB, Dihenia B, Weissman JD, Epstein CM, Bliwise DL. Presentation of narcolepsy after 40. *Neurology.* 1998;50:459-65.
55. Hublin C, Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Guilleminault C. Epidemiology of narcolepsy. *Sleep.* 1994;17:S7-S12.
56. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol.* 2001;50:381-8.
57. Kales A, Cadieux RJ, Soldatos CR, et al. Narcolepsy-cataplexy I. Clinical and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol.* 1982;39:164-8.
58. Chokroverty S. Sleep apnea in narcolepsy. *Sleep.* 1986;9:250-3.
59. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol.* 2006;13:1035-48.
60. Allen RJ. Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome relation to daytime alertness and sleepiness. *Sleep Med Clin.* 2006;1:157-63.
61. Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disturbed breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1454-8.
62. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci.* 2001;21:2422-50.
63. Veasey SC, Davis C, Zhan G, Hsu YJ, Fenick P, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep.* 2004;27:194-201.
64. Decker MJ, Jones KA, Solomon IG, Keating GL, Rye DB. Reduced extracellular dopamine and increased responsiveness to novelty: neurochemical and behavioral sequelae of intermittent hypoxia. *Sleep.* 2005;28:169-76.
65. Zhan G, Serrano F, Fenik P, et al. NAPDH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:921-9.