

Título del proyecto:

IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR
MEDIANTE TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA Y CEFALOMETRÍA EN
PACIENTES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Director de investigación

Liliana Otero M.OD.MS.PhD.

Teléfono: 3208320 EXT. 2901

e-mail: lotero@javeriana.edu.co

Codirectores:

Dra. Ángela Suárez

Celular: 311-2481163

e-mail: angelascas@gmail.com

Investigadores

Diana Carolina Arias Contreras

Margarita Rosa Sepúlveda Vizcaíno

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO:**2.1 Planteamiento de la pregunta y Justificación:**

Durante las dos últimas décadas la apnea obstructiva del sueño (AOS) se ha reconocido como una clara entidad clínica (1), la cual se caracteriza por el estrechamiento o colapso repetido de la vía aérea superior durante el sueño, originando una reducción completa del flujo aéreo por más de 10 segundos, fragmentación del sueño y manifestaciones clínicas como ronquidos e hipersomnia diurna (2,3).

Se estima que la AOS aproximadamente afecta un 20% de la población, del cual el 5% experimenta una excesiva somnolencia diurna (3). Puede afectar a cualquier persona, en cualquier edad, incluso en la niñez; esta patología es cada vez más frecuente, sin embargo, debido a la falta de conciencia por parte de las personas y de los profesionales de la salud, la mayoría permanecen sin diagnosticar y sin tratar (4).

El diagnóstico de la AOS está basado sobre la evaluación clínica de los síntomas y los factores de riesgo, así como también una evaluación formal e del sueño, como la polisomnografía nocturna, la cual es la “Prueba de Oro” en el diagnóstico de la AOS, que tiene como objetivo cuantificar la cantidad de tiempo empleado en diversas etapas del sueño durante la noche y documentar eventos clínicamente relevantes y /o cambios en las fases del sueño (5).

Existen otras ayudas diagnosticas para evaluar la vía aérea superior como: la tomografía axial computarizada (TAC), imágenes por resonancia magnética (IRM), y radiografía lateral de cráneo (6), las cuales proporcionan información sobre anomalías anatómicas y el nivel de estrechamiento faríngeo cuando el paciente está en periodos de vigilia o de sueño (7). Estas ayudas son útiles en la práctica ortodóntica, ya que la radiografía lateral de cráneo es una herramienta relevante en la investigación y el diagnóstico de las alteraciones que se producen durante el crecimiento y el desarrollo craneofacial, esta técnica en la actualidad tiene una importancia significativa como una herramienta para la evaluación de la vía aérea superior y para el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño (AOS) (8).

Teniendo en cuenta lo anterior, Olszewska y col., en el 2009, evidencian que el análisis cefalométrico, empleando la radiografía lateral de cráneo, ofrece información relevante sobre la evaluación anatómica en los pacientes con AOS (9). La literatura sugiere que las medidas obtenidas en el análisis cefalométrico, utilizando la radiografía lateral de cráneo, se pueden comparar con las medidas obtenidas en una tomografía computarizada en los pacientes con AOS (1,9,10). Desde esta perspectiva Kaur y col., en el 2014 (10), observan que las medidas adquiridas en la TAC y en las radiografías laterales de cráneo son confiables y reproducibles, coincidiendo con lo planteado por Zachary y col., en el 2010, determinaron que el espacio de la vía aérea superior (PAS) fue la medida cefalométrica que presentó una mayor concordancia con los parámetros de la tomografía axial computarizada con respecto a la medida de la dimensión anteroposterior retroglosal (AP), debido a que estas son medidas lineales en el plano sagital (11).

Las dimensiones de la vía aérea faríngea se asocian con el patrón esquelético sagital en el análisis cefalométrico de la AOS (10). Las diferencias esqueléticas en los pacientes con AOS han sido reportadas en el plano sagital (antero-posterior) utilizando variables cefalométricas como SNA, SNB y ANB, demostrando que existe una tendencia a la retrusión de la base anterior de cráneo, de la mandíbula, y una posición inferior del hueso hioides (MP-H), que genera a la reducción de la vía aérea superior (12). Aunque el patrón

esquelético clase II es la característica más común para estos pacientes, recientemente se ha confirmado una amplia gama de patrones esqueléticos craneofaciales (6,9,12). Para corroborar estos hallazgos se han realizado diversos estudios con el fin de determinar las diferencias esqueléticas en el plano sagital (1).

Cakirer y col., en el 2001 (13), reportaron que la morfología craneofacial en pacientes caucásicos difiere de los sujetos afroamericanos con AOS, Wong y col., en el 2005 (14), observaron diferencias morfológicas craneofaciales entre los sujetos con AOS pertenecientes a los tres principales grupos étnicos de Asia, indicando que los pacientes de Malasia con AOS moderada a severa tiene una longitud maxilar y mandibular disminuida, y los pacientes chinos tienen una posición más inferior del hueso hioides. Por consiguiente el análisis cefalométrico debería ser realizado en pacientes con AOS para identificar las anomalías maxilofaciales asociadas (15).

Diferentes estudios han demostrado que existe una relación significativa entre las estructuras faríngeas y las estructuras cráneo y dentofaciales en diversos grados. Además, existen Diferencias anatómicas craneofaciales y diferentes patrones craneofaciales que influyen en la obstrucción de la vía aérea, como resultado la obstrucción de la vía aérea puede determinar un desarrollo anormal del patrón esquelético sagital, tal como una relación esquelética clase II con retrognatismo mandibular (6,9). Por lo tanto, podría ser útil considerar la evaluación de las estructuras faríngeas en el diagnóstico y el plan tratamiento de ortodóntico, como parte de las evaluaciones funcionales, posicionales y estructurales del patrón craneofacial; los cuales se pueden valorar a través de un análisis cefalométrico utilizando ayudas diagnósticas como la radiografía lateral de cráneo y la tomografía axial computarizada (11,12), que permiten comparar los hallazgos de estos dos medios diagnósticos y a su vez asociarlos con la obstrucción de la vía aérea (13). Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se han realizado en pacientes caucásicos cuya evidencia no tiene un impacto en la población latinoamericana. Desde esta perspectiva no existe en la actualidad evidencia contundente en la literatura que demuestre la importancia de la radiografía lateral de cráneo en la identificación de los diferentes fenotipos craneofaciales comunes en la obstrucción de la vía aérea superior e inferior, con participación contundente de los ortodoncistas, a través de un análisis cefalométrico comparable con una tomografía axial computarizada. Por lo tanto es pertinente profundizar en la investigación utilizando estas dos herramientas que permitan identificar predictores anatómicos que ayuden al diagnóstico ante la sospecha de la apnea obstructiva del sueño.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, surgen las siguientes preguntas de investigación:

¿Existe una relación entre los hallazgos de la radiografía lateral de cráneo y los hallazgos del TAC que sugieren obstrucción de la vía aérea para la presencia de apnea obstructiva del sueño?

El propósito de este estudio es demostrar que la radiografía lateral de cráneo y la tomografía axial computarizada son útiles ayudas diagnósticas, que le permiten al clínico identificar características craneofaciales que se pueden relacionar con la obstrucción de la vía aérea y ser utilizadas como posibles predictores ante la sospecha de apnea obstructiva del sueño, y ubicar a la radiografía lateral de cráneo como una ayuda diagnóstica, de uso frecuente, que permite a los ortodoncistas identificar los fenotipos específicos de pacientes con obstrucción de la vía aérea y enfocar un tratamiento.

JUSTIFICACIÓN:

Los hallazgos cefalométricos de la radiografía lateral de cráneo y la TAC son herramientas útiles en el diagnóstico del AOS(1,8), los cuales pueden utilizarse como predictores ante la sospecha de esta patología en los pacientes que asisten a la consulta ortodóntica (16); La radiografía lateral de cráneo no es una herramienta diagnóstica definitiva, este método presenta ciertas limitaciones con respecto a la posición del paciente y las fases de la respiración. La técnica radiográfica muestra algunas debilidades en la localización de algunos puntos de referencia ubicados en los tejidos blandos (9). La literatura no es suficiente con respecto a estudios que reporten los patrones esqueléticos en el plano sagital, diagnosticados con esta patología y la concordancia que tiene la posición del hueso hioides, con el diagnóstico de la AOS utilizando estas ayudas diagnósticas. Entre los pacientes con AOS y los pacientes controles sin apnea se ha reportado una diferencia significativa en los parámetros cefalométricos (9).

Teniendo en cuenta lo anterior, la pertinencia de este estudio radica en que la TAC y la radiografía lateral de cráneo, son herramientas de uso frecuente en la práctica ortodóntica para determinar los patrones esqueléticos craneofaciales en sentido sagital, las cuales pueden ser útiles predictores en el diagnóstico, ante la sospecha de AOS. Este estudio es viable y factible ya que cuenta con los recursos financieros, técnicos y humanos, y forma parte de una línea de

investigación que se encuentra previamente avalada por el comité de ética de la Pontificia Universidad Javeriana

2.1 Marco Teórico:

Definición y conceptos

Apnea Obstructiva del Sueño (AOS)

La apnea obstructiva del sueño es un trastorno que se caracteriza por episodios repetitivos de la obstrucción de la vía aérea que deriva de la oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, originando una interrupción completa del flujo aéreo (apnea) o parcial (hipoapnea) por más de 10 segundos, acompañado de despertares transitorios durante el sueño (17,18).

Existen 3 tipos de apnea del sueño

1. Apnea Central: Caracterizada por la ausencia de movimientos, tanto a nivel del diafragma como de otros músculos accesorios de la respiración.
2. Apnea Obstructiva: No existe intercambio de flujo aéreo a nivel de las vías aéreas superiores a pesar de la persistencia de estímulos a nivel del sistema nervioso central, como lo demuestra la movilidad diafragmática y la acentuación progresiva de la actividad de los músculos respiratorios
3. Apnea Mixta: Caracterizada por un componente central inicial seguido de un componente obstructivo (19).

Antecedentes Históricos

En 1918 William Osler, fue uno de los primeros médicos que describió el término “Síndrome de Pickwick”, haciendo referencia a un personaje de novela, el cual presentaba síntomas como constante hambre, eritema en la cara y somnolencia (5). Posteriormente en 1956, Burwell y col., publicaron una serie de casos el cual describían los signos que presentaban: obesidad, somnolencia y fallo cardiorespiratorio (5).

A partir de 1965, la AOS fue descrita por primera vez como una entidad clínica, pero hasta el año 1980, Lugaresi (20) proporcionó una descripción

completa con sus potenciales efectos adversos cardiovasculares. En 1980 se realizaron estudios observacionales donde se investigó la prevalencia de AOS en diferentes poblaciones étnicas. Algunos estudios longitudinales, documentaron información adicional para definir la historia natural y los factores de riesgos asociados con el aumento de la prevalencia en diferentes subgrupos de población (19).

Peppard y col., en el año 2000, en su estudio longitudinal de 4 años, junto con el estudio de Newman en el 2005, referenciaron el impacto de los cambios en el peso corporal sobre la severidad de la AOS (19,21).

Durante los últimos 10 años se ha incrementado la investigación sobre la AOS (19), debido a que se ha considerado una enfermedad que se viene presentando tiempo atrás, y sus complicaciones asociadas actualmente imponen una carga económica en la sociedad, que afecta tanto a los países desarrollados, como a países subdesarrollados en todo el mundo ocasionando compromisos de salud (19).

A principios de los años 50, la radiografía lateral de cráneo se empleó para evaluar el crecimiento del esqueleto craneofacial, sin embargo desde 1983 ha sido aplicada a la problemática de los pacientes con trastornos respiratorios del sueño (9). Recientemente, se han observado dinámicamente la obstrucción de la vía aérea en pacientes con AOS a través del TAC de 3 dimensiones en diferentes estados de la respiración, Diferentes estudios han indicado que la TAC puede suministrar información en múltiples dimensiones de imágenes en tiempo real, cuando se realiza en diferentes fases de la respiración, también puede proporcionar información acerca de la sección transversal de las vías respiratorias de y el sitio del colapso, la TAC se conocido por ser sensible para tejido blando y óseo (22,23).

Componente Epidemiológico

Indicadores y Morbilidad

Una revisión epidemiológica realizada por Young y col., en el 2004, determinó que 1 de cada 5 adultos presenta AOS leve y 1 de cada 15 adultos en la población americana presenta AOS moderada, que puede afectar a cualquier edad, afectando a más de 12 millones de americanos y cada vez se hace más frecuente, sin embargo, debido la falta de

conocimiento por parte de las personas y de los profesionales de la salud, la mayor parte de los casos no son diagnosticados y por ende no reciben tratamiento (24).

Peppard y col., en el año 2000, estimaron que el 93% de las mujeres y el 82% de los hombres con apnea del sueño moderada a severa no habían sido diagnosticados. Un seguimiento realizado a este estudio, publicado 5 años más tarde, indicó que la prevalencia del AOS en personas de 30 a 60 años de edad fue de 24.09% para hombres y 4-9% para mujeres (12).

Etiología:

La vía aérea está compuesta por de tejido blando que puede colapsar durante el sueño REM, cuando el tono muscular del cuerpo se relaja. Existen dos factores que contribuyen a la fisiopatología del AOS: En primer lugar están las anomalías de las estructuras craneofaciales que pueden predisponer su aparición y ha sido reconocidas como un factor de riesgo principal; en segundo lugar están las grandes masas de tejido blando o depósitos anormales de tejido los cuales pueden aumentar la presión extraluminal y disminuir el umbral para el colapso de las vías respiratorias (5). La vía aérea puede colapsar durante la relajación muscular cuando se presenta un incremento patológico de la presión de los tejidos, como producto de una masa extra de tejido blando y por alteraciones estructurales (micrognatismo maxilar o mandibular) con volumen de tejido blando normal. Crónicamente, esta disfunción puede causar problemas en la regulación de la activación del músculo dilatador faríngeo, el cual juega un papel importante en mantener la permeabilidad de la vía aérea en pacientes con AOS (5).

La AOS se caracteriza, por el colapso parcial o total de la vía aérea faríngea durante sueño y la necesidad de despertarse para reanudar la ventilación. En los adultos, la obstrucción se produce a nivel de la orofaringe (Úvula / paladar blando o lengua) y puede resultar en hipoxemia prolongada, privación del sueño, y otras complicaciones (5,25). Los factores de riesgo primarios asociados al AOS son: Obesidad, circunferencia del cuello, edad, género masculino, etnia, historia familia, predisposición genética y anomalías craneofaciales.

Las anomalías craneofaciales son un factor de riesgo para el AOS, la discrepancia maxilomandibular da lugar a la disminución de las dimensiones de la vía aérea, lo que produce la obstrucción. El

retrognatismo mandibular es especialmente importante, ya que la mandíbula en una posición posterior hace que los tejidos blandos de la lengua y la faringe se ubiquen en una posición más posterior, y de este modo predispone a una persona a la obstrucción durante el sueño. El hueso hioides, situado en la región anterior del cuello por encima de la laringe, también es importante como un anclaje para los músculos de la lengua, y su posición afecta la forma, el tamaño y la posición de ésta. Estudios previos han demostrado que el hueso hioides se encuentra ubicado en una posición más inferior en individuos con AOS; esta posición inferior del hueso hioides le proporciona a la lengua una posición más superior, con un mayor volumen ocupando el área de la hipofaringe (25).

Paoli y col., en el 2001, examinaron las características craneofaciales de los pacientes con AOS utilizando radiografías laterales de cráneo, y las correlacionaron con su índice de masa corporal (IMC) observaron que los pacientes con peso normal presentaron una diferencia significativa en comparación con los pacientes obesos, que mostraron una base de cráneo más corta (S-N), una rama mandibular corta (Go-Me), posición más posterior de la mandíbula (ángulo SNB) y mayor discrepancia maxilomandibular (ANB) (25,27,28).

Otro factor de riesgo importante en la aparición de la AOS es la posición del hueso hioides, la cual está estrechamente relacionada con la función respiratoria. Respecto a la morfología esquelética de los pacientes con AOS la característica más sobresaliente es la posición inferior del hueso hioides (24). Sakakibara (29), Battagel (30) y Santos (25), también reportaron que el hueso hioides se encuentra en una posición inferior con relación al plano mandibular en pacientes con AOS. Coincidiendo con lo anterior Young y col., en el 2004, demostraron que existe una concordancia estadísticamente significativa entre la severidad de AOS y las medidas lineales del hueso hioides (24).

Diagnóstico:

El diagnóstico de la AOS se basa en la evaluación de los síntomas clínicos y factores de riesgo, así como también en una evaluación formal del sueño. Los individuos deben ser evaluados apropiadamente con cuestionarios y con un examen físico (19).

El diagnóstico del AOS requiere realizar diferentes pruebas complementarias, con el fin de confirmar o descartar la existencia de este trastorno del sueño, y/o conocer su gravedad. Entre estas se encuentran el cuestionario de la Escala de Somnolencia de Epworth(5) el cual es un método efectivo para monitorear los síntomas clínicos de la AOS y se emplea para determinar qué tan frecuentemente el paciente se puede quedar dormido en 8 situaciones comúnmente encontradas, otra herramienta efectiva es el cuestionario de Berlín (5) con un 86% de sensibilidad para los pacientes con alto riesgo de presentar AOS, y es cuestionario Stopbang (5)el cual identifica los factores de riesgo más comunes que se presentan en AOS; también se utiliza el índice de apnea-hipoapnea (IHA), la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (IRM), faringoscopia nasal, fluoroscopia, radiografía lateral de cráneo (5,6), y la polisomnografía, considerada la prueba de oro, la cual tiene una alta sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico del AOS (31).

La severidad del AOS, puede ser evaluada a través del índice de eventos respiratorios o índice de apneas e hipoapneas (IHA), definido como el número de apneas e hipopneas por hora de sueño, dependiendo de la cantidad de episodios se puede clasificar como: Leve entre 5 y 15 episodios, Moderada entre 15 a 30 y Severa mayor a 30 episodios (32,33).

La tomografía axial computarizada (TAC) tienen una alta resolución espacial y ofrecen imágenes que a menudo se utilizan para diagnosticar la obstrucción faríngea, permite reconstrucciones tridimensionales, imágenes virtuales y estudios dinámicos de la vía aérea y las estructuras craneofaciales, permitiendo una evaluación precisa (11), esta técnica ofrece una sensibilidad del 86.67% y especificidad de 64,29% para AOS (45).

La cefalometría es un método relativamente de bajo costo y mínima radiación la cual permite la evaluación morfométrica de la nasofaringe, o la configuración de las estructuras adyacentes incluyendo la oro e hipo faringe, que se puede definir en términos de profundidad y altura en el plano medio sagital. La radiografía lateral de cráneo ofrece una sensibilidad de 93% y especificidad de 21% para AOS. El análisis dimensional del paladar blando, la lengua y su interacción con el tamaño de la vía aérea superior puede ser revisado más detalladamente. El uso de las radiografías laterales proporciona sólo imágenes bidimensionales de la vía respiratoria. La llegada de tomografía computarizada tridimensional (CT) alivia este problema y ofrecen un análisis detallado de la relación entre la vía aérea

superior y los tejidos blandos circundantes (8,9,30).

La radiografía lateral de cráneo representa un elemento diagnóstico de uso frecuente en la consulta de ortodoncia, debido a su relativa simplicidad y accesibilidad, la cual ha sido ampliamente utilizada como para medir la relación entre los tejidos blandos y los tejidos óseos tales como la vía aérea superior (PAS), la posición del hueso hioides, tamaño y posición de los maxilares, relación esquelética y el patrón de crecimiento craneofacial. Lo anterior, convierte a la cefalometría en una técnica complementaria de gran valor en el reconocimiento y la evaluación de la patología obstructiva de las vías aéreas e incluso un indicador del pronóstico de las diferentes terapéuticas utilizadas y tiene como ventaja que es no invasivo y tiene un costo relativamente bajo (8,9,30).

La tomografía axial computarizada y la radiografía lateral de cráneo son ayudas diagnósticas consideradas útiles para la evaluación de estructuras craneofaciales en los cuales se encuentran diferentes puntos anatómicos de referencia que pueden ser evaluados como son: La distancia del hueso hioides al plano mandibular (MP-H), ángulo SNA, SNB, ANB, vía aérea superior (PAS), vía aérea inferior (IAS), entre otras (1,9).

Alternativas de Tratamiento:

El tratamiento varía dependiendo de la etiología de la enfermedad, de la severidad de la AOS y requerir un manejo multidisciplinario (34); existen 4 alternativas de tratamiento:

Tratamiento conservador: Corrección del estilo de vida, Manejo de la obesidad como factor de riesgo, Higiene del sueño (retiro del alcohol, tabaco, drogas, posición adecuada del cuerpo (5).

Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP): el CPAP feruliza neumáticamente la vía aérea superior durante el sueño por medio de un generador de flujo de aire que está conectado a una máscara oronasal elimina las obstrucciones de la vía aérea superior, mejora la saturación de la oxihemoglobina, la arquitectura del sueño y ronquidos. Mejora la somnolencia diurna excesiva, calidad de vida, la depresión y el rendimiento neurocognitivo (5).

Aparatos intraorales: Objetivo aliviar la obstrucción de la vía aérea superior y los ronquidos, modificando la posición de la mandíbula, la lengua y otras

estructuras orofaríngeas. El mecanismo de acción más común es mantener la mandíbula en una posición más anterior (5).

Y por último tratamiento quirúrgico, el más frecuente utilizado es la uvulopalatofaringoplastia (UPPP), esta cirugía tiene como objetivo corregir la obstrucción de la faringe mediante la eliminación de tejido en la parte posterior de la garganta, incluyendo parte de la úvula, el paladar blando, las amígdalas, las adenoides y la faringe. Otro tipo de cirugía que ha sido utilizado para tratar la AOS es el avance maxilomandibular cuyo objetivo es avanzar la mandíbula y el maxilar traccionando hacia delante los tejidos faríngeos anteriores unidos al maxilar, mandíbula e hioides para ampliar estructuralmente los espacios retrolinguales y retropalatales (5).

2.2 . Marco de Referencia:

La patogénesis del AOS no se conoce completamente, aunque se reconoce como una entidad multifactorial, que comprende diferentes factores anatómicos, neuromusculares, químicos y mecánicos (3,27). A pesar de una amplia investigación en las últimas dos décadas, la relación entre el AOS, y otras condiciones clínicas asociadas, incluyendo los trastornos metabólicos y las enfermedades cardiovasculares, no se ha establecido con claridad.

Existe una relación entre las anomalías craneofaciales con la AOS, en el estudio de Hou y col., (28) reportaron que las estructuras más destacadas fueron la longitud mandibular (Co-Gn), la longitud maxilar (ENA-ENP), posición de los maxilares con respecto a la base de cráneo (ángulo SNA-SNB), discrepancia maxilo-mandibular (ANB) y la posición del hueso hioides(MP-H). Otras investigaciones han confirmado que ciertas variables anatómicas son predictores para la presencia de AOS, estos estudios incluyen el realizado por Banabith y col., en el 2010 (35), observaron las diferencias morfológicas en el perfil facial, la maloclusión dental y la forma del paladar, en pacientes con AOS y pacientes controles, donde evidenciaron que los pacientes con AOS presentan un perfil convexo, una maloclusión clase II y un paladar con forma de V. Costa y cols en 2013, en su estudio sobre la arquitectura craneofacial y la severidad del AOS, observaron que la relación esquelética sagital (ANB) aumentó significativamente en pacientes con AOS (36).

Otra característica craneofacial importante en la AOS, es la posición del

hueso hioides, Borges y cols en el 2013, demostró una concordancia entre las medidas cefalométricas (MP-H y SNP-P) y el IAH, pueden ser usadas como predictores de la severidad del AOS (15).

Takai en el 2012 (37), encontró una significativa pero débil concordancia entre la distancia del hueso hioides al plano mandibular y el Índice de Apnea/Hipoapnea (IHA). Gungor en el 2013 (38), refirió que la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides fue significativamente mayor en el grupo con AOS que en el grupo control, indicando que el hueso se ubicó en posición más inferior. Por otra parte, Ryu y col., en el 2015 (16), sugiere que la radiografía lateral de cráneo puede ser una herramienta útil para la evaluación de las anomalías craneofacial, determinando así la severidad del AOS.

Es importante destacar que las anormalidades craneofaciales y de los tejidos blandos, en asociación con el estrechamiento de las vías respiratorias de la vía aérea superior (PAS) e inferior (IAS), a menudo conducen a la aparición de apnea obstructiva. Los cambios craneofaciales más frecuentes en esta patología son: el retrognatismo y el micrognatismo de los maxilares, altura facial aumentada, posicionamiento inferior del hueso hioides, longitud y ángulo de la base de cráneo disminuidas, ángulo ANB aumentado, plano mandibular hiperdivergente, estrechamiento de la vía aérea superior (PAS), de la vía aérea inferior (IAS), paladar blando largo y agrandado, y un mayor volumen de la lengua (28).

La evaluación de la vía aérea superior es de gran importancia para el diagnóstico del AOS y por lo tanto en su análisis se debe incluir el examen físico de las estructuras faríngeas y el uso de ayudas diagnósticas como CT, IRM y la cefalometría lateral de cráneo. Estas técnicas proveen información acerca de las anormalidades anatómicas y el nivel de estrechamiento o colapso faríngeo mientras el paciente está despierto o dormido; determinando de ésta forma los patrones de estrechamiento de las vías aéreas individualmente diferentes en pacientes con AOS (28).

Gungor y col. en el 2013, compararon las características cefalométricas en pacientes con AOS y pacientes controles, donde concluyeron que los pacientes con AOS presentan tercio medio facial disminuido y un hueso hioides en posición más inferior con tendencia a tener dimensiones de la vía aérea reducida (38). Kaur en el 2014 concordancia la relación esquelética con el espacio de la vía aérea utilizando la radiografía lateral de cráneo y la tomografía computarizada y comparo su confiabilidad, encontraron que hay

una reducción significativa en espacio de la vía aérea faríngea de los picantes clase II, concluyendo que el patrón esquelético sagital es un factor contribuyente en las variaciones de la vía aérea superior (10).

Objetivo general:

- Determinar la concordancia entre las medidas de la vía aérea presentes en la radiografía lateral de cráneo y en la Tomografía Axial Computarizada a AOS.
- Identificar la asociación entre la presencia de AOS y las variables anatómicas medidas en la cefalometría y en la TAC.

Objetivos específicos:

- Identificar la asociación entre la posición del hueso hioides y la relación esquelética con la presencia de apnea obstructiva del sueño.
- Identificar si la posición del hueso hioides, la relación esquelética y son posibles factores de riesgo para desarrollar apnea obstructiva del sueño.

2.3 Metodología

Diseño de estudio:

- Estudio de concordancia
- Estudio Observacional Analítico de casos y controles

Población de estudio: Adultos del “*programa prevalencia de trastornos del sueño y su relación con riesgo cardiovascular en Colombia, a diferentes altitudes*” financiado por Colciencias.

Unidad de observación: Tomografías computarizadas y Radiografía lateral de cráneo.

Objeto de estudio: Estructuras anatómicas craneofaciales en la tomografía computarizada y en la radiografía lateral de cráneo.

Muestra:

- 305 tomografías computarizadas de pacientes “*Prevalencia de trastornos del sueño y su relación con riesgo cardiovascular en Colombia, a diferentes altitudes*” con estudio de polisomnografía para diagnóstico de trastornos del sueño.
- 31 radiografías laterales de cráneo y 31 TAC de la muestra principal, seleccionados aleatoriamente.

Técnica de muestreo: No probabilístico por conveniencia

Criterios de Elegibilidad:**Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con polisomnografía que firmen consentimiento informado para realización de TAC y cefalometría pertenecientes al “*Prevalencia de trastornos del sueño y su relación con riesgo cardiovascular en Colombia, a diferentes altitudes*” referidos del instituto del corazón de Bogotá y del Hospital Universitario San Ignacio, con diagnóstico de trastorno del sueño por polisomnografía.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con malformaciones craneofaciales congénitas.
- Pacientes con síndromes o enfermedades neurológicas.

Operacionalización de las variables**Estudio de concordancia**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONALIZACION	ESCALA DE MEDICIÓN	NATURALEZA	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
ANB	Discrepancia Maxilomandibular, medida del punto Nasion a punto A y Punto B	Dependiente	Clase I, II y III	Nominal	Cualitativa	Radiografía lateral de cráneo y TAC

MP-H	Distancia entre el plano mandibular a el punto más anterior y superior del hueso hioides	Dependiente	Alto, Medio Bajo	Ordinal	Cualitativa	Radiografía lateral de cráneo y TAC
PAS	Distancia entre el contorno posterior del paladar blando y el punto más cercano sobre la pared faríngea posterior de Mc Namara	Dependiente	Aumentada, promedio, disminuida	Ordinal	Cualitativo	Radiografía lateral de cráneo
IAS	Distancia entre la intersección del contorno posterior de la lengua y el borde inferior de la mandíbula, y el punto más cercano a la pared posterior de la faringe de Mc Namara	Dependiente	Aumentada, promedio, disminuida	Ordinal	Cualitativo	Radiografía lateral de cráneo
ESPACIO AÉREO SUPERIOR	Engrosamiento mucoperiostico	Dependiente	Si - No	Nominal Dicotómica	Cualitativo	TAC
ESPACIO AÉREO INFERIOR	Comprendida en el área velofaríngea y se encuentra posterior a la zona de la úvula y a la zona lingual en sentido anteroposterior, transversal	Dependiente	Medida dada en milímetros	Discreta	Cuantitativa	TAC
AOS	Transtornos que se caracteriza por episodios repetitivos de la vía aérea	Independiente	Presencia y Ausencia	Binominal	Cualitativa	Resultado de Polisomnografía
EDAD	Años cumplidos	Confusión	Número de años	Discreta Razón	Cuantitativa	Documento de identidad
GENERO	clasificación de los individuos	Confusión	Femenino y Masculino	Nominal Dicotómica	Cualitativa	Documento de identidad
IMC	Medida de asociación entre masa y talla de un individuo	Confusión	Porcentaje	Razón Continua	Cuantitativa	Historia clínica

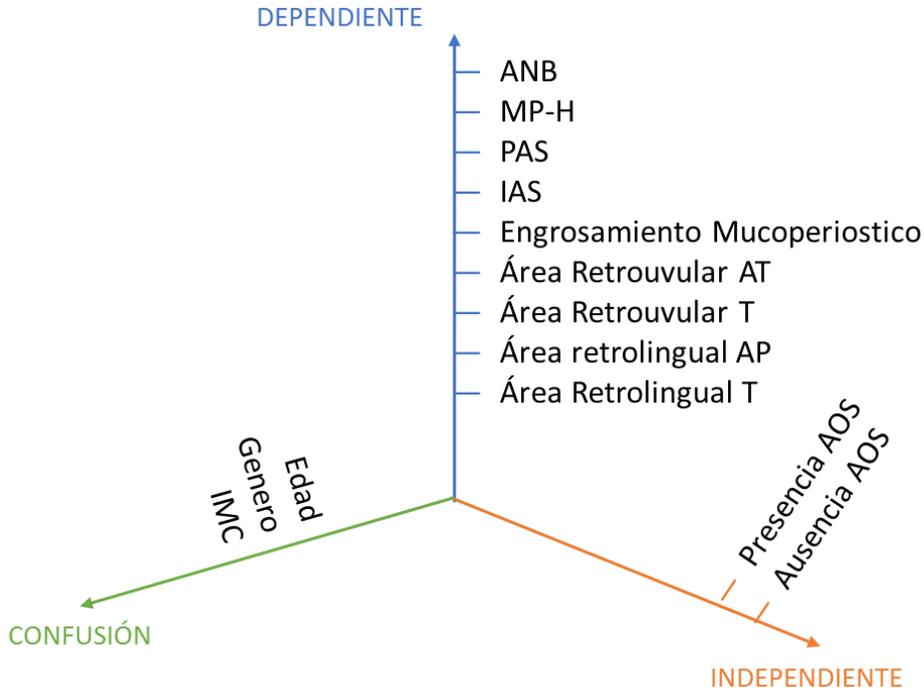
Estudio analítico de Casos y controles

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONALIZACION	ESCALA DE MEDICIÓN	NATURALEZA	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
ANB	Discrepancia Maxilomandibular, medida del punto Nasion a punto A y Punto B	Dependiente	Clase I, II y III	Nominal	Cualitativa	Radiografía lateral de cráneo y TAC
MP-H	Distancia entre el plano mandibular a el punto más anterior y superior del hueso hioides	Dependiente	Alto, Medio Bajo	Ordinal	Cualitativa	Radiografía lateral de cráneo y TAC
AOS	Transtornos que se caracteriza por episodios repetitivos de la vía aérea	Independiente	Presencia y Ausencia	Binominal	Cualitativa	Resultado de Polisomnografía
EDAD	Años cumplidos	Confusión	Número de años	Discreta Razón	Cuantitativa	Documento de identidad

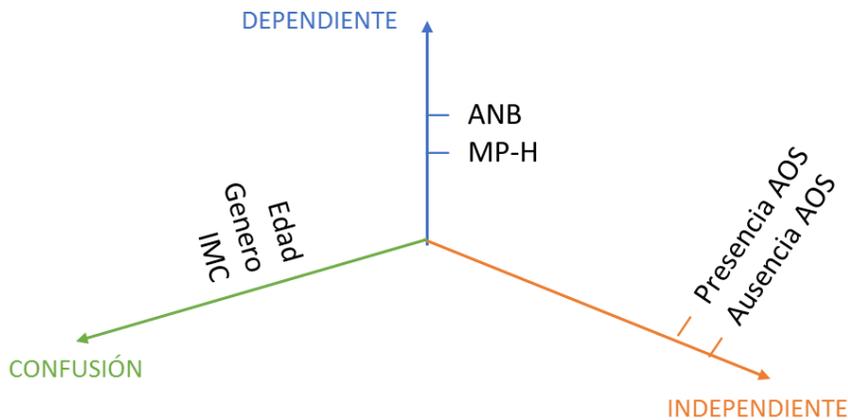
GENERO	clasificación de los individuos	Confusión	Femenino y Masculino	Nominal Dicotómica	Cualitativa	Documento de identidad
IMC	Medida de asociación entre masa y talla de un individuo	Confusión	Porcentaje	Razón Continua	Cuantitativa	Historia clínica

Diseño de las variables:

- Estudio de Concordancia:**



- Estudio Observacional Analítico de Casos y Controles:**



PROCEDIMIENTO:

Estudio de Concordancia:

En los 305 individuos con TAC se calculara el tamaño de la muestra con un poder del 90% y un nivel de significancia de 0.05 para una concordancia del 80% con 38 pacientes. Los sujetos se seleccionaran de forma aleatoria, para la toma de la radiografía lateral de cráneo en la unidad radiológica de la facultad de odontología de la Pontificia Universidad Javeriana. Éstas radiografías seran estandarizadas utilizando el mismo equipo y tomadas por el mismo operador; para este procedimiento los individuos se encontraran en posición vertical, con los dientes en máxima intercuspidad, labios en reposo y la cabeza en posición natural.

Las variables cefalométricas que se obtendrán de la radiografía lateral de cráneo serán: la relación esquelética (ángulo ANB), posición del hueso hioides MP-H (distancia entre el plano mandibular hasta el hueso hioides, espacio aéreo superior PAS (distancia entre el contorno posterior del paladar blando y el punto más cercano sobre la pared posterior de la faringe, espacio aéreo inferior IAS: distancia entre la intersección del contorno posterior de la lengua y el borde inferior de la mandíbula y el punto más cercano de la pared posterior de la faringe, posteriormente se realizó la concordancia entre las variables anatómicas similares observadas en la TAC (ANB°, MP-H, engrosamiento mucoperiostico, el área retrouvar y retrolingual anteroposterior y transversal). Los trazos de la radiografía lateral de cráneo seran realizados manualmente por los dos investigadores y se realizara la calibración interobservador con un profesional experto, utilizando el índice Kappa.

Estudio Analítico de Casos y Controles:

Las variables cefalométricas medidas en los 305 TAC, serán el patrón esquelético sagital (ANB) y la posición del hueso hioides (MP-H), se asociaron con la presencia y ausencia de AOS.

Componente Estadístico:

Se utilizara el índice Kappa, análisis bivariado, Odd Ratio (OR) con su respectivo Intervalo de confianza del 95% y valor p.

Marco Ético Legal:

Según la Resolución 8430 de 1993 que aprueba las investigaciones con seres humanos, es necesario, tener en cuenta que los estudios son importantes y necesarias en búsqueda de mejorar la calidad de vida y la atención oportuna y eficaz de las enfermedades, sin embargo se debe tener presente que la investigación no atente contra la dignidad y vida de los sujetos de estudio. Esta investigación no es de intervención sino de recolección de información, considerándose un estudio de riesgo mínimo para la población evaluada, respetando la dignidad de las personas, el bienestar y la integridad física y mental de quienes participan en ella.

.Cronograma de Actividades:

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD	TIEMPO DE EJECUCIÓN				
	II SEMESTRE	III SEMESTRE	IV SEMESTRE	V SEMESTRE	VI SEMESTRE
REALIZACIÓN DE ANTEPROYECTO	X				
REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO		X			
PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO		X			
RECOLECCION DE LA MUESTRA			X		
TOMA DE TAC			X		
TOMA DE RADIOGRAFÍAS LATERALES			X		
ANALISIS DEL TAC				X	
ANALISIS RADIOGRAFICO				X	
ANALISIS DE RESULTADOS				X	
ANÁLISIS ESTADISTICO				X	
CONSTRUCCIÓN DEL INFORME FINAL					X
PRESENTACIÓN FINAL					X
ARTICULO					X

3 PRESUPUESTO

TABLAS DE PRESUPUESTO

Tabla 3.1 Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación.

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	ENTIDAD FINANCIADORA	CONTRAPARTIDA	
ESTADISTICO	\$0	\$0	\$700.000
RADIOGRAFIA LATERAL DE CRANEO	\$0	\$0	\$1.000.000
PAPELERIA	\$0	\$0	\$150.000
MATERIALES	\$0	\$0	\$0
SALIDAS DE CAMPO	\$0	\$0	\$0
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	\$0	\$0	\$0
PUBLICACIONES Y PATENTES	\$0	\$0	\$0
SERVICIOS TÉCNICOS	\$0	\$0	\$0
VIAJES	\$0	\$0	\$0
CONSTRUCCIONES	\$0	\$0	\$0
MANTENIMIENTO	\$0	\$0	\$0
ADMINISTRACIÓN	\$0	\$0	\$0
TOTAL	\$0	\$0	\$1.850.000

Tabla 3.2 Descripción de los gastos de personal

Nombre del Investigador /experto/ Auxiliar	Formación académica	Función dentro del proyecto	Número de meses en el proyecto	% dedicación	RECURSOS				TOTAL
					Entidad Financiadora		Contrapartida		
							EFFECTIVO	ESPECIE	
Dra. Liliana Otero	Ortodoncista/Coordinadora CIO	Directora Principal	18 meses		\$0	\$	\$0	\$0	\$
Dra. Ángela Suárez	Ortodoncista-epidemióloga	Asesor metodológico	18 meses		\$0	\$	\$0	\$0	\$
TOTAL				\$0		\$0			

Tabla 3.3 Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio

EQUIPO	VALOR (ESPECIE)
Computador Portátil	\$1.000.000
TOTAL	\$0

Bibliografia

- (1) Computed tomographic cephalometric analysis of Chinese patients with obstructive sleep apnoea. - PubMed - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Computed+tomographic+cephalometric+analysis+of+Chinese+patients+with+obstructive+sleep+apnoea>. Accessed 5/29/2015, 2015.
- (2) Vizzotto MB, Liedke GS, Delamare EL, Silveira HD, Dutra V, Silveira HE. A comparative study of lateral cephalograms and cone-beam computed tomographic images in upper airway assessment. *Eur J Orthod* 2012 Jun;34(3):390-393.
- (3) Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ, Kezirian EJ, Horner RL, Ip MS, et al. Obstructive Sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions. *Respirology* 2010 May;15(4):587-595.
- (4) Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 May 1;165(9):1217-1239.
- (5) Ho ML, Brass SD. Obstructive sleep apnea. *Neurol Int* 2011 Nov 29;3(3):e15.
- (6) Enache AM, Nimigean VR, Mihaltan F, Didilescu AC, Munteanu I, Nimigean V. Assessment of sagittal and vertical skeletal patterns in Romanian patients with obstructive sleep apnea. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51(3):505-508.
- (7) Pepin JL, Veale D, Ferretti GR, Mayer P, Levy PA. Obstructive sleep apnea syndrome: hooked appearance of the soft palate in awake patients--cephalometric and CT findings. *Radiology* 1999 Jan;210(1):163-170.
- (8) Cephalometric analysis for the diagnosis of sleep apnea: a comparative study between reference values and measurements obtained for Brazilian subjects... - PubMed - NCBI. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(A comparative study between reference values and measurements obtained for Brazilian subjects.\)\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((A+comparative+study+between+reference+values+and+measurements+obtained+for+Brazilian+subjects.))) AND Superbi[Author]. Accessed 5/29/2015, 2015.
- (9) Olszewska E, Sieskiewicz A, Rozycki J, Rogalewski M, Tarasow E, Rogowski M, et al. A comparison of cephalometric analysis using radiographs and craniofacial computed tomography in patients with obstructive sleep apnea syndrome: preliminary report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009 Apr;266(4):535-542.
- (10) Comparison of reliability of lateral cephalogram and computed tomography for assessment of airway space. - PubMed - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaur+S,+Rai+S,+Kaur+M.+Compariso>

n+of+reliability+of+lateral+cephalogram+and+computed+tomography+for+assessment+of+airway+space.+Niger+J+Clin+Pract.+2014;17(5):629–36. Accessed 5/29/2015, 2015.

(11) Three-dimensional computed tomographic analysis of airway anatomy. - PubMed - NCBI. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abramson+ZR,+Susarla+S,+Tagoni+J+R,+Kaban+L.+Three-Dimensional+Computed+Tomographic+Analysis+of+Airway+Anatomy.+J+Oral+Maxillofac+Surg+\[Internet\].+Elsevier+Inc.;+2010;68\(2\):363–71](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abramson+ZR,+Susarla+S,+Tagoni+J+R,+Kaban+L.+Three-Dimensional+Computed+Tomographic+Analysis+of+Airway+Anatomy.+J+Oral+Maxillofac+Surg+[Internet].+Elsevier+Inc.;+2010;68(2):363–71). Accessed 5/29/2015, 2015.

(12) Togeiro SM, Chaves CM, Jr, Palombini L, Tufik S, Hora F, Nery LE. Evaluation of the upper airway in obstructive sleep apnoea. Indian J Med Res 2010 Feb;131:230-235.

(13) Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. Am J Respir Crit Care Med 2001 Mar;163(4):947-950.

(14) Wong ML, Sandham A, Ang PK, Wong DC, Tan WC, Huggare J. Craniofacial morphology, head posture, and nasal respiratory resistance in obstructive sleep apnoea: an inter-ethnic comparison. Eur J Orthod 2005 Feb;27(1):91-97.

(15) Correlation of cephalometric and anthropometric measures with obstructive sleep apnea severity. - PubMed - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De+Tarso+M+Borges+P,+Ferreira+Filho+ES,+De+Araujo+TME,+Moita+Neto+JM,+De+Sa+Borges+NE,+Melo+Neto+B,+et+al.+Correlation+of+cephalometric+and+anthropometric+measures+with+obstructive+sleep+apnea+severity>. Accessed 5/29/2015, 2015.

(16) The usefulness of cephalometric measurement as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome: a retrospective study. - PubMed - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ryu+H-H,+Kim+C-H,+Cheon+S-M,+Bae+W-Y,+Kim+S-H,+Koo+S-K,+et+al.+The+usefulness+of+cephalometric+measurement+as+a+diagnostic+tool+for+obstructive+sleep+apnea+syndrome:+a+retrospective+study>. Accessed 5/29/2015, 2015.

(17) Benumof JL. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. J Clin Anesth 2001 Mar;13(2):144-156.

(18) Sunitha C, Aravindkumar S. Obstructive sleep apnea: clinical and diagnostic features. Indian J Dent Res 2009 Oct-Dec;20(4):487-491.

(19) Lam JC, Sharma SK, Lam B. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res* 2010 Feb;131:165-170.

(20) Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3(3-4):221-224.

(21) Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000 Dec 20;284(23):3015-3021.

(22) Bhattacharyya N, Blake SP, Fried MP. Assessment of the airway in obstructive sleep apnea syndrome with 3-dimensional airway computed tomography. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Oct;123(4):444-449.

(23) Xiao Y, Chen X, Shi H, Yang Y, He L, Dong J, et al. Evaluation of airway obstruction at soft palate level in male patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: dynamic 3-dimensional CT imaging of upper airway. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011 Jun;31(3):413-418.

(24) Young JW, McDonald JP. An investigation into the relationship between the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and the vertical position of the hyoid bone. *Surgeon* 2004 Jun;2(3):145-151.

(25) Dentofacial characteristics as indicator of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome in patients with severe obesity. - PubMed - NCBI. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maciel+Santos+MES,+Laureano+Filho+JR,+Campos+JM,+Ferraz+EM.+Dentofacial+characteristics+as+indicator+of+obstructive+sleep+apnoea-hypopnoea+syndrome+in+patients+with+severe+obesity.+Obes+Rev.+2011;12:105-13>. Accessed 5/29/2015, 2015.

(26) Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigrakis MJ, Georgopoulos D, Liolios E. Guidelines for diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders in adults and children. Definition and classification of sleep related breathing disorders in adults: different types and indications for sleep studies (Part 1). *Hippokratia* 2009 Jul;13(3):187-191.

(27) Paoli JR, Lauwers F, Lacassagne L, Tiberge M, Dodart L, Boutault F. Craniofacial differences according to the body mass index of patients with obstructive sleep apnoea syndrome: cephalometric study in 85 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001 Feb;39(1):40-45.

(28) Hou HM, Hagg U, Sam K, Rabie AB, Wong RW, Lam B, et al. Dentofacial characteristics of Chinese obstructive sleep apnea patients in relation to obesity and severity. *Angle Orthod* 2006 Nov;76(6):962-969.

(29) Sakakibara H, Tong M, Matsushita K, Hirata M, Konishi Y, Suetsugu S. Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999 Feb;13(2):403-410.

(30) Battagel JM, Johal A, Kotecha B. A cephalometric comparison of subjects with snoring and obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2000 Aug;22(4):353-365.

(31) Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 Oct;55(4):477-483.

(32) Lloberes P, Duran-Cantolla J, Martinez-Garcia MA, Marin JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2011 Mar;47(3):143-156.

(33) McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008 Feb 15;5(2):154-160.

(34) Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009 Jun 15;5(3):263-276.

(35) Facial profile shape, malocclusion and palatal morphology in Malay obstructive sleep apnea patients. - PubMed - NCBI. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Banabilh+SM,+Samsudin+a.+R,+Suzina+a.+H,+Dinsuhaimi+S.+Facial+profile+shape,+malocclusion+and+palatal+morphology+in+Malay+obstructive+sleep+apnea+patients.+Angle+Orthod.+2010;80\(1\):37-42](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Banabilh+SM,+Samsudin+a.+R,+Suzina+a.+H,+Dinsuhaimi+S.+Facial+profile+shape,+malocclusion+and+palatal+morphology+in+Malay+obstructive+sleep+apnea+patients.+Angle+Orthod.+2010;80(1):37-42). Accessed 5/29/2015, 2015.

(36) Craniofacial skeletal architecture and obstructive sleep apnoea syndrome severity. - PubMed - NCBI. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Costa+E+Sousa+RA,+Dos+Santos+GiI+NA.+Craniofacial+skeletal+architecture+and+obstructive+sleep+apnoea+syndrome+severity>. Accessed 5/29/2015, 2015.

(37) Takai Y, Yamashiro Y, Satoh D, Isobe K, Sakamoto S, Homma S. Cephalometric assessment of craniofacial morphology in Japanese male patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep Biol Rhythms* 2012 Jul;10(3):162-168.

(38) Gungor AY, Turkkahraman H, Yilmaz HH, Yarıktas M. Cephalometric comparison of obstructive sleep apnea patients and healthy controls. *Eur J Dent* 2013 Jan;7(1):48-54.

(39) Carrillo Jose L. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta. *Neumol Cir Torax* Vol. 69 - Núm. 2:103-115.2010.

(40) Carlson Jan t. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:72-7.

(41) Daniel J. Gottlieb, prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352-360.)

(42) Eastwood Peter. Obstructive Sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions. *Respirology*. 2010 May; 15(4): 587–595.

(43) Lars Luthjea, Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Medicine Reviews* (2008) 12, 19–31

(44) Marcella Rivas, Obstructive sleep apnea and its effects on cardiovascular diseases: a narrative review. *Anatol J Cardiol*; 2015; 15: 944-50.

(45) Perri Ra, Kairaitis K, Cistulli P, Wheatley JR, Amis TC. Surface cephalometric and antropometric variables in OSA patients: statistical models for the OSA phenotype. *Sleep Breath*, 2014; 18 (1): 39-52.