

ACTUALIZACION POR TEMAS

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Harry Baker Israel *
Per Egil Hesla *
Rafael J. Salin-Pascual **
Alicia Hernández Field ***

"Tanto el sueño como el insomnio excesivos son de mal pronóstico."

Hipócrates
Aforismos, Libro 2, Aforismo III

Summary

The Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is caused by an obstruction in the upper airways, usually at the oropharynx. OSAS affects mainly the nervous and cardiovascular systems.

OSAS is related to obesity, palatomegaly and other morphologic and physiologic disorders of the upper airways and surrounding tissues. OSAS should be suspected in every person that snores while sleep and that has excessive daytime somnolence. The diagnosis is confirmed by polysomnography.

Treatment is based on correction of the causing morphologic and physiologic alterations; also, sleep hygiene and weight loss should be promoted. Other options include the prescription of respiratory stimulating drugs, the use of machines that prevent the collapse of the pharyngeal tissues; and if necessary, surgical means, such as uvulopalatopharyngoplasty or tracheostomy, which eliminate the obstructive tissue or make a bridge over the obstruction site.

Results are usually good, with a progressive lowering of the symptomatology, and therefore, a better prognosis with a much better life quality for the patient.

Resumen

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es ocasionado por el bloqueo del paso del aire en las vías respiratorias superiores; afecta principalmente a los sistemas nervioso y cardiopulmonar.

El SAOS se relaciona con la obesidad, la palatomegalia y con otras alteraciones morfológicas o funcionales de las vías aéreas superiores y de los tejidos adyacentes. Se debe pensar en este síndrome cuando las personas presentan somnolencia excesiva diurna y ronquido durante el sueño. El diagnóstico se confirma por medio de la polisomnografía.

El tratamiento consiste en corregir las alteraciones morfológicas y funcionales que lo provocan, promover la higiene del sueño, lograr que el paciente reduzca de peso, prescribir estimulantes respiratorios, aplicar aparatos que impidan el colapso de los tejidos involucrados y, en caso necesario, emplear técnicas quirúrgicas que eliminen el tejido redun-

dante, o que formen puentes que faciliten el flujo aéreo en el sitio de obstrucción. Con este tratamiento generalmente se obtienen buenos resultados y disminuye progresivamente la sintomatología, lo que mejora el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

Introducción

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno frecuente; predomina en el sexo masculino y en las personas obesas; se manifiesta por un ronquido fuerte con pausas, mala calidad del sueño y excesiva somnolencia diurna (SED) (1).

Es posible que Dioniso, tirano de Heraclea (367 A.C.), haya sido la primera persona de la que existe información de que padeció SAOS. En el siglo XIX, Charles Dickens describió a un personaje que padecía una enfermedad similar, en *The Pickwick Papers*, por lo que Burwell, en 1956 (2), propuso el término de Síndrome de Pickwick para describir un cuadro que se caracteriza por una gran obesidad, hipoventilación, policitemia, ronquido y SED. Desde 1877 existen informes de padecimientos similares en la literatura médica. En 1966, Gastaut (3) realizó el primer estudio neurofisiológico en el que se relaciona la obstrucción de las vías aéreas superiores durante el sueño, con la SED. Walsh y col.(4) observaron que cesaba el flujo aéreo cuando se presentaban movimientos respiratorios tóraco-abdominales. El flujo aéreo se restableció por una vía nasofaríngea y se eliminó la obstrucción por medio de la traqueostomía permanente.

Lavie (5) encontró que está muy relacionada la somnolencia excesiva diurna con el SAOS; considera que la prevalencia de SAOS en la población general es de cerca del 1%. En los Estados Unidos, el SAOS es la causa más frecuente de que se envíe a los pacientes a los laboratorios de sueño. El 25% de la población ronca (7), la gran mayoría sin otra consecuencia que la molestia social que implica; sin embargo, el ronquido es un dato valioso que debe ser investigado por el médico debido a la fuerte relación que tiene con el SAOS.

* Sleep Disorders Center. Mount Sinai Medical Center. Miami Beach, Florida E.U. y Departamento de Psiquiatría, Hospital Español, Ejército Nacional 613, México, D. F. 11560.

** Instituto Mexicano de Psiquiatría, México.

*** Centro Médico La Raza, I.M.S.S., México.

El sueño

El sueño (8) se divide de la siguiente manera:

1. Sueño de Movimientos Oculares Rápidos (SMOR), en el que el electroencefalograma (EEG) se caracteriza por una frecuencia mixta de bajo voltaje; el tono del músculo estriado voluntario se encuentra en el nivel más bajo y hay movimientos oculares rápidos. Se cree que del sueño MOR depende el reposo psíquico, ya que es en este periodo cuando se presenta la actividad onírica.

2. Sueño No MOR, que se divide en cuatro etapas: En el estadio 1 (inicio del sueño) se presentan movimientos oculares lentos, el tono muscular comienza a disminuir y el ritmo alfa del EEG de vigilia cambia por un ritmo parecido al del SMOR. En el estadio 2 se presentan descargas en forma de huso, de 12 a 14 ciclos por segundo (cps), y complejos K; el tono muscular continúa en descenso. Los estadios 3 y 4 corresponden al sueño Delta, llamado así por las ondas lentas de alto voltaje (de 0.5 a 2 cps) que lo caracterizan. El reposo físico parece depender del sueño Delta.

Con la edad cambia la arquitectura del sueño; en el adulto joven se presenta en ciclos variables de 90 minutos, con 20 minutos de SMOR en promedio, aunque la cantidad de éste es mayor al final del sueño; con el sueño Delta ocurre lo contrario. Al envejecer, el sueño se fragmenta progresivamente y disminuye la proporción de SMOR y de sueño Delta (9).

Cuando el sueño se hace más profundo, baja el volumen respiratorio y, consecuentemente, la ventilación alveolar. Durante el SMOR, la respiración se vuelve irregular y disminuye la sensibilidad a la hipoxia y a la hipercapnia (10).

Fisiopatología

EL RONQUIDO. El ruido del ronquido se debe, en parte, a que al aumentar de tamaño el paladar blando,

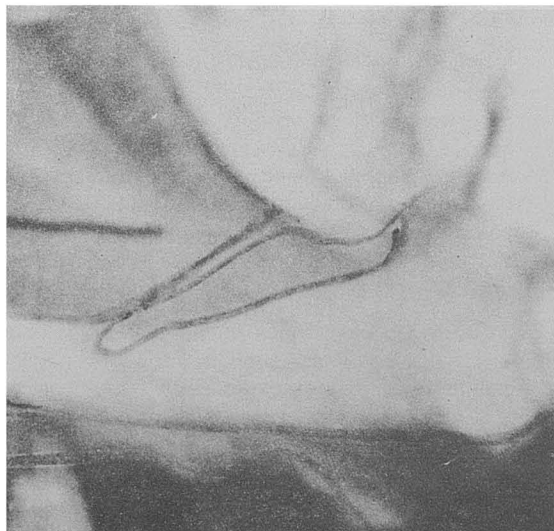


FIGURA 1.– Cinefluoroscopia lateral del cuello de un individuo sano

se favorece la vibración de éste cuando pasa el aire al respirar (11) (figs. 1 y 2). Esta vibración provoca daño tisular por el depósito de tejido colágeno, edema, infiltración grasa, disminución del tono de los tejidos y afección de los nervios locales, lo que, a su vez, origina la falta de control neuromuscular de la porción distal del paladar blando y de la pared faríngea, cerrándose así el círculo vicioso que termina en el colapso y en la oposición del paladar sobre la pared faríngea posterior.

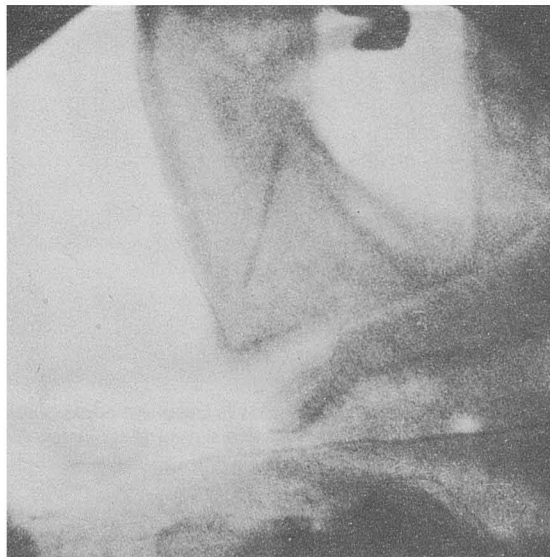


FIGURA 2.– Cinefluoroscopia de la lateral del cuello de un paciente roncador. Resalta el aumento de tamaño del paladar blando

LA OBSTRUCCIÓN. En los individuos sanos, la orofaringe se dilata con la inspiración, en tanto que en los pacientes con SAOS, la dilatación es mínima o, paradójicamente, la luz faríngea puede estar más comprometida. Cuando la fuerza de succión es mayor que el esfuerzo muscular dilatador de las vías respiratorias superiores (efecto Venturi) se presenta la obstrucción

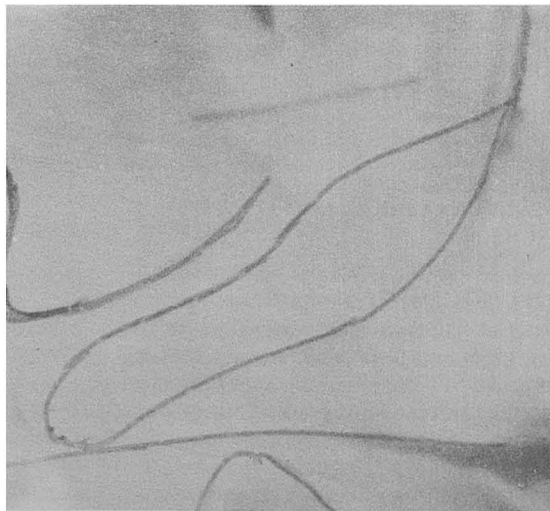


FIGURA 3.– Cinefluoroscopia de la lateral del cuello de un paciente con SAOS por la obstrucción secundaria a la palatomegalia

al pasar el aire. La obesidad aumenta el problema debido a que incrementa el volumen y la laxitud de los tejidos, lo que favorece la obstrucción (figs. 3 y 4).

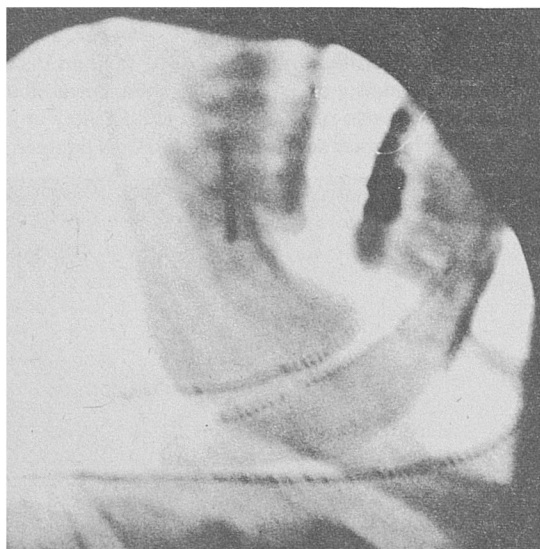


FIGURA 4.— Cinefluoroscopia de la lateral del cuello de un paciente con SAOS por la obstrucción al nivel de la hipofaringe

Las obstrucciones, las alteraciones o las malformaciones anatómicas faríngeas, y en otros sitios de las vías respiratorias superiores, también pueden causarlo (cuadro 1); los cambios mencionados provocan una mayor resistencia al flujo del aire, por lo que se requiere más esfuerzo respiratorio para mantener la ventilación, lo que promueve el colapso tisular, principalmente en un tejido flácido, aunque no necesariamente a nivel de la orofaringe (13).

CUADRO 1

Anormalidades de las vías respiratorias superiores en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño

- 1.- Palatomegalia
- 2.- Hipertrofia amigdalina
- 3.- Mucosa faríngea redundante
- 4.- Retrognatia
- 5.- Macroglosia con arco del paladar bajo
- 6.- Macroglosia de la base de implantación
- 7.- Epiglotis en omega, laxa e hipertrófica
- 8.- Obstrucción nasal (ej. tabique desviado, rinitis)
- 9.- Crecimiento de partes blandas (ej. mixedema, tumores)
- 10.- Congénitos (ej. enfermedades de Pierre Robin, Crouzon, micrognatia)
- 11.- Otras
- 12.- Mixtas

Hay una relación directa entre la palatomegalia y la sintomatología. Al aumentar el tamaño del paladar blando, el individuo pasa de ser solamente un roncadador, a ser un paciente con SAOS (sin descartar otras anomalías anatómicas y funcionales en las vías respiratorias superiores).

Manifestaciones clínicas

El problema aparece durante los estadios del sueño en los que el tono muscular es menor (como sucede

en el estadio de SMOR) (14); durante la inspiración cae la presión intraluminal, los tejidos se colapsan y sobreviene la obstrucción; el paciente no puede respirar, en la sangre disminuye la saturación de oxígeno y aumenta el bióxido de carbono; el paciente se asfixia, por lo que despierta brevemente (15) (lo que incrementa el tono de los músculos dilatadores faríngeos) para respirar. En el SMOR, la pausa apnéica dura más por la hiposensibilidad relativa a la hipoxia y a la hipercapnia. Para considerar este fenómeno como anormal, debe suceder más de 5 veces por hora, pero en algunos pacientes llega a ocurrir más de 300 veces cada noche. Regularmente, el paciente no recuerda estos sucesos, pero resulta obvio que no logra descansar adecuadamente (16, 17).

Los datos clínicos son (18): ronquido fuerte con pausas apnéicas, SED, actividad diurna excesiva para mantenerse despierto, cambios de la personalidad, deterioro intelectual, depresión, cefalea matutina, trastornos sexuales y, en los niños, enuresis (19).

Hay alteraciones cardiovasculares importantes; la presión arterial se eleva, tanto la pulmonar como la sistémica (la hipertensión arterial es más frecuente entre los pacientes de SAOS que en la población general) (20), por la liberación de catecolaminas durante la apnea. Se agravan las arritmias por reflejo vagal (principalmente las taquibradiarritmias) y puede desencadenarse la muerte súbita (21, 22). Se debe sospechar que hay un problema de SAOS en los pacientes con monitoreo dinámico electrocardiográfico en que se detecte este tipo de arritmias durante el sueño.

Diagnóstico

El estudio neurofisiológico del sueño, el polisomnograma, estudia variables ya estandarizadas (8, 18); en él se valoran varios parámetros para identificar los diversos estadios del sueño, como la electrooculografía, el EEG y la electromiografía de músculo estriado voluntario.

Otras variables estudiadas en el polisomnograma cuando se sospecha el SAOS son (18):

- Monitoreo electrocardiográfico.
- Oxigenometría periférica.
- Registro sonoro del ronquido.
- Sensor naso-bucal de flujo aéreo.
- Registro de movimiento tóraco-abdominal (ej. pletismografía, presión intraesofágica).
- La posición del cuerpo y sus cambios.
- Videgrabación del paciente (para observación directa).

Es indispensable efectuar una historia clínica con exploración física orientada al problema; se investigan principalmente las enfermedades relacionadas con el sueño, el uso de hipnóticos y sedantes, los hábitos e higiene del sueño, etc. Se deben valorar los trastornos asociados (maxilofaciales, otorrinolaringológicos, endócrinos y psiquiátricos). Se intenta cuantificar el deterioro físico, mental y funcional, y se realizan los estudios pertinentes de laboratorio y de gabinete.

El diagnóstico polisomnográfico se basa en el análisis

sis de los factores mencionados, principalmente en el movimiento muscular tóraco-abdominal sin flujo aéreo nasobucal, que llega hasta el movimiento paradójico; en la desaturación de oxígeno sanguíneo coincidente; en las características del ronquido; en la observación directa del paciente en el laboratorio, y en la descripción que dé el compañero de cama. Este procedimiento ayuda a detectar el grado de afección tanto por el número de episodios de apnea como por los factores médicos asociados (por ej: arritmias y reflujo gastro-esofágico coincidente); el momento en que se presenta (en que estadio, o que posición lo favorece) y los fenómenos asociados, como mioclonías nocturnas o la frecuente asociación con apneas centrales (que incluso pueden permanecer y agravarse al corregir el SAOS).

La cinefluoroscopia lateral de cuello (23) muestra el lugar obstruido, y el tamaño y posición de los tejidos, para valorar las posibilidades de corregirlos quirúrgicamente. Algunas maniobras, como la respiración por la nariz y por la boca, la succión con la nariz y la boca cerradas, la fonación y la deglución, permiten la valoración funcional y la identificación de otras zonas de obstrucción, lo que no es posible detectar con estudios estáticos, como la radiografía lateral simple de cuello o la tomografía axial computada, aunque en determinados casos, sean de utilidad.

Tratamiento (24, 25)

Se deben corregir las alteraciones anatómicas o funcionales, y orientar al paciente para mejorar su higiene del sueño, incluyendo su posición al dormir, ya que el decúbito dorsal favorece la caída del paladar sobre la faringe (26). A los pacientes obesos se les sugiere una dieta de reducción y se les motiva a seguirla rigurosamente con el fin de romper el círculo vicioso de obesidad-SAOS-SED-sedentarismo-obesidad. De ser necesario, se recurre a métodos más decisivos, como los quirúrgicos, ya sean los que disminuyen la capacidad para ingerir alimentos o los que disminuyen la superficie de absorción. La pérdida de peso, aún la moderada, tiene a veces resultados sorprendentes, ya que con la disminución de algunos milímetros en la pared retrofaringea, en ocasiones se logra aumentar suficientemente la luz faríngea para prevenir el colapso (12). El etanol y las benzodiazepinas están contraindicadas por sus efectos miorelajantes y por ser depresores nerviosos (27, 28).

Los medicamentos que posiblemente sean útiles, son aquellos que disminuyen la profundidad del sueño para mejorar el tono muscular faríngeo, y los que estimulan la respiración (29, 30, 31), como los antidepresivos tricíclicos poco sedantes (protriptilina), las xantinas, la naloxona, la acetazolamida y la progesterona. Se debe investigar la utilidad de los nuevos antidepresivos, pues tienen menos efectos adversos que los tricíclicos (32).

En el futuro se conocerá la utilidad de la colchicina (33) y de la vitamina B-12 sobre los depósitos de colágena y la neuropatía, respectivamente, aunque no debemos olvidar que los medicamentos están reservados para aquellos pacientes que no desean o no res-

ponden a otras técnicas, o para quienes están contraindicadas.

Se han obtenido buenos resultados con las máquinas que insuflan aire a presión positiva constante por la nariz, lo que forma una férula aérea que impide el colapso (11); estas se utilizan a la presión a la que se logre el efecto deseado, sin embargo su uso se ve restringido por la incomodidad que representa usar una máscara acoplada herméticamente a la nariz durante toda la noche. También se han usado los catéteres nasales con flujo de oxígeno, que atraviesan el sitio de obstrucción, que puede aplicarse al paciente diariamente.

Existen algunas opciones quirúrgicas que están reservadas para cuando las arritmias son graves, la desaturación de oxígeno es severa y prolongada, no es posible usar ningún otro tratamiento o no se ha obtenido con ellos resultados satisfactorios. Si la causa de la obstrucción es el exceso de longitud del paladar blando, la uvulopalatofaringoplastia es la técnica indicada, pues tiene un 50-60% de éxito y prácticamente elimina el ronquido (34) (figs. 5 y 6). La traqueostomía permanente es otra opción; ésta se efectúa abajo del sitio de la obstrucción, se abre durante el día y se cierra durante la noche, y sólo sirve cuando no existen apneas centrales asociadas. No siempre debe hacerse, pues tiene diversas complicaciones a largo plazo (35).

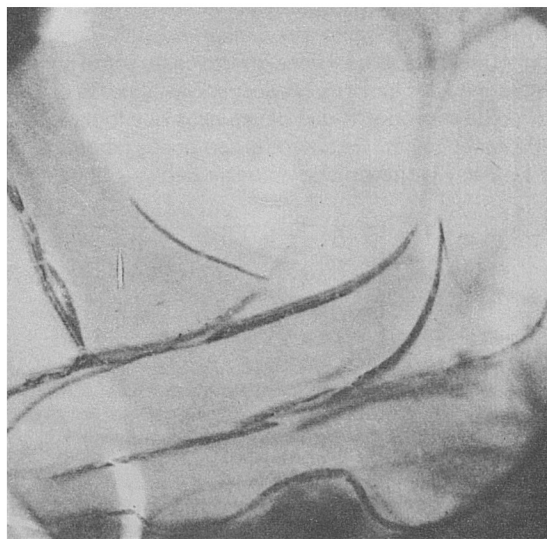


FIGURA 5.— Cinefluoroscopia de la lateral del cuello de un paciente con SAOS por palatomegalia

En general, se obtienen excelentes resultados con los tratamientos señalados, pero no siempre es posible aplicar el indicado ya sea por la inadecuada cooperación del paciente, por problemas médicos asociados o por falta de recursos.

Al resolverse el problema, el polisomnograma de control muestra que aumenta la cantidad y la densidad de SMOR y de Delta debido a la privación crónica y al efecto de rebote; después regresa poco a poco a los patrones normales de acuerdo con la edad y el sexo del paciente. La sintomatología también mejora progresivamente, incluyendo las alteraciones cardiovasculares (35).



FIGURA 6.- Cinefluoroscopia lateral del cuello después de la uvulopalatofaringoplastia del paciente anterior

Comentario

El SAOS es un padecimiento frecuente pero poco conocido y, por lo tanto, poco diagnosticado; deteriora notablemente la salud y tiene un alto costo social por los gastos médicos, por sus consecuencias, y por la disminución de la productividad de aquellos que lo padecen.

En América Latina contamos con pocos laboratorios de sueño, y la mayoría de estos se dedica a la investi-

gación. Urge implementar más centros especializados con la consecuente formación de profesionales en este campo, para no descuidar la investigación básica, epidemiológica y clínica, así como el diagnóstico y el tratamiento de las personas que sufren de estos padecimientos.

Sólo cuando se cuente con recursos suficientes se le podrán ofrecer al paciente los métodos terapéuticos dentro de las modalidades sugeridas: higiénico-dietéticas, farmacológicas y quirúrgicas (esta última sólo deberá ponerse en práctica cuando el diagnóstico esté bien fundamentado). Estos métodos tienen, en su mayoría, bajos costos y pocos riesgos y dificultades, y muchas probabilidades de éxito. Para resultados óptimos, en el grupo interdisciplinario interviene el especialista en sueño, el cardiólogo, el neumólogo, el otorrinolaringólogo, el internista y el psiquiatra. Este grupo sugerirá el tratamiento más adecuado para cada individuo.

Los centros ya establecidos deben servir como apoyo para la docencia y para la supervisión clínica, a fin de que se estudien allí los casos en los que haya duda respecto a su diagnóstico o a su tratamiento.

Las enfermedades del sueño constituyen un nuevo e interesante campo al que día a día se le da más importancia, por lo que se debe promover la investigación, la docencia, el diagnóstico y el tratamiento de estos padecimientos.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a los doctores Martín A. Cohn, Alfredo Gómez Lepe, Sergio Islas A., José Halabe Ch. y Alberto Lifshitz G.

REFERENCIAS

1. GUILLEMINAULT C, TILKIAN A, DEMENT W C: The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*, 27:465, 1976.
2. BURWELL C S, ROBIN E D, WHALEY R D y cols.: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A Pickwickian syndrome. *Am J Med*, 21:811, 1956.
3. GASTAUT H, TASSINARI C A, DURON B: Poligraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hipnic and respiratory) manifestations of the "Pickwick syndrome". *Brain Res*, 2:167, 1966.
4. WALSH R E, MICHAELSON E D, HARKLEROD L E y cols: Upper airway obstruction in obese patients with sleep disturbance and somnolence. *Ann Intern Med*, 76: 185, 1972.
5. LAVIE P: Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep*, 6(4):312, 1983.
6. COLEMAN R M, ROFFWARG H P, KENNEDY S J: Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. *JAMA*, 247:997, 1982.
7. LUGARESI E, COCCAGNA G, FARNETI P: Snoring. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol*, 39:59, 1975.
8. RECHTSCHAFFEN A, KALES A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. 2ª Ed. Brain Information Service. U. of California at Los Angeles, 1973.
9. KRIEGER J, TURLOT J C, MANGIN P: Breathing during sleep in normal young and elderly subjects: hypopneas, apneas and correlated factors. *Sleep*, 6(2):108, 1983.
10. TOBIN M J, COHN M A, SACKNER M A: Breathing abnormalities during sleep. *Arch Intern Med*, 143: 1221, 1983.
11. COHN M A, HESLA P E, KIEL M y cols: Dysfunctional palatomegaly in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest*, 88(1):435, 1985.
12. BRADLEY T D, BROWN I G, GROSSMAN R F y cols: Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Eng J Med*, 315:1327, 1986.
13. LAVIE P, FISCHER N, ZOMER J y cols: The effects of partial and complete mechanical occlusion of the nasal passages on sleep structure and breathing in sleep. *Acta Otolaringol*, 95:161, 1983.
14. SACKNER M A, LANDA J, FORREST T, GREENELTCH D: Periodic sleep apnea: chronic sleep deprivation related to intermittent upper airway obstruction and central nervous system disturbance. *Chest*, 67:164, 1975.
15. PHILIPSON E A, SULLIVAN C E, READ D J C y cols: Ventilatory and waking responses to hypoxia in sleeping dogs. *J Appl Physiol*, 44:512, 1978.
16. SULLIVAN C E, ISSA F G, BERTHON-JONES y cols: Pathophysiology of sleep apnea. En: Saunders, N.A. y Sullivan, C.E., (eds) *Sleep and Breathing*. Nueva York, Marcel Dekker Inc., pág. 229, 1984.
17. HESLA P E, NAY K N, KIEL M y cols: Quantitative changes in sleep parameters in patients with obstructive

- sleep apnea. *Sleep Res*, 14:163, 1985.
18. ORR W C, IMES N K, MARTIN R J y cols: Hypersomnolent and nonhypersomnolent patients with upper airway obstruction during sleep. *Chest*, 75:418, 1979.
 19. GUILLEMINAULT C, ELRIDGE F L, SIMMONS F B: Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*, 58:23, 1976.
 20. LUGARESI E, CIRIGNOTTA F, COCCAGNA G y cols: Some epidemiologic data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep*, 3:221, 1980.
 21. IMAIZUMI T: Arrhythmias in sleep apnea. *Am Heart J*, 100:513, 1980.
 22. GUILLEMINAULT C, TILKIAN A, LEHRMAN K y cols: Sleep apnea syndromes: states of sleep and autonomic dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 40:718, 1977.
 23. WALSH J K, KATSANTONIS G P, SCHWEITZER P K y cols: Somnofluoroscopy: Cineradiographic observation of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 8 (3) 294, 1985.
 24. ORR W C, MORAN W B: Diagnosis and managment of obstructive sleep apnea. A multidisciplinary approach. *Arch Otolaringol*, 111:567, 1985.
 25. COHN M A: Sleep apnea, *Resp Ther*, 2:86, 1981.
 26. CARTWRIGHT R D: Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep*, 7(2) 110, 1984.
 27. RITCHIE J M: Los alcoholes alifáticos. En: Goodman, A., Gilman, A. (Eds) *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana, pág. 379, 1980.
 28. PRIEST R G, VIANA-FILHO U, AMREIN R y cols: Benzodiazepines today and tomorrow. Lancaster, MTP Press LTD, 1980.
 29. SMITH P L, HAPONIK E F, ALLEN R P y cols: The effects of protriptiline in sleep-disordered breathing. *Am Rev Resp Dis*, 127:8, 1983.
 30. STRUMPF I J, REYNOLDS S F, VASH P y cols: A possible relationship between testosterone central control of ventilation and the Pickwickian syndrome. *Am Rev Resp Dis*, 117 (4-2) 183, 1978.
 31. CHERNICK V, MADANSKY D L, LAWSON E E: Naloxone decreases the duration of primary apnea with neonatal asphyxia. *Pediat Res*, 14:357, 1980.
 32. GEORGE C F, WEST P, KRYGER M H: Trial of Nomifensine in obstructive sleep apnea. *Sleep Res*, 15:123, 1986.
 33. HARRIS E D jr, KRANE S M: Effects of Colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*, 14:669, 1971.
 34. FUJITA S, CONWAY W, ZORICK F y cols: Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 89:923, 1981.
 35. MOTTA J, GUILLEMINAULT C, SCHOEDER J S: Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-induced apnea. *Ann Intern Med*, 89:454, 1978.