

Actualización sobre apnea obstructiva del sueño en la etapa de movimientos oculares rápidos

Update on obstructive sleep apnea in the rapid eye-movement stage

Patricio Cárdenas B.¹, Rodrigo Aliaga D.¹, César Imarai B.¹

¹Servicio de Otorrinolaringología Hospital Clínico Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 13 de junio de 2023. Aceptado el 15 de octubre de 2023.

Correspondencia: Patricio Cárdenas B Marcoleta 367, Santiago Centro Santiago, Chile. Email: patricio.cardenas.barros@gmail.com

Resumen

La apnea obstructiva del sueño durante los movimientos oculares rápidos del sueño (AOS REM), se define como la presencia de episodios de apnea y/o hipopnea obstructivos en la etapa del sueño REM. La epidemiología de esta patología es compleja y no existe una definición estandarizada actualmente. Aunque no se ha logrado llegar a un consenso para definir AOS REM, la evidencia señala que está asociada a factores de riesgo cardiovasculares, metabólicos y neurocognitivos de forma independiente. A pesar que su tratamiento principal es la presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP), los criterios de un adecuado uso de CPAP en la AOS, no son suficientes para tratar de forma adecuada la AOS REM. Es necesario estandarizar una definición universal y realizar estudios prospectivos diseñados para buscar estrategias de tratamientos específicos para la AOS REM.

Palabras clave: apnea obstructiva del sueño, movimientos oculares rápidos, factores de riesgo, presión positiva continua, tratamiento.

Abstract

Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep (REM OSA) is defined as the presence of obstructive episodes of apnea and/or hypopnea in REM sleep. The epidemiology of this pathology is complex and there is currently no standardized definition. Although no consensus has been reached to define REM OSA, the evidence indicates that it is independently associated with cardiovascular, metabolic and neurocognitive risk factors. Although its main treatment is continuous positive airway pressure (CPAP), the criteria for an adequate use of CPAP in OSA are not sufficient to adequately treat REM OSA. It is necessary to standardize a universal definition and carry out prospective studies designed to search for specific treatment strategies for REM OSA.

Keywords: obstructive sleep apnea, rapid eye movement, risk factors, positive airway pressure, management.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño se define como la presencia de episodios de interrupción total o parcial del flujo aéreo de la vía aérea, debido al colapso de los tejidos que rodean la vía aérea superior. Dependiendo de la gravedad, estos eventos se pueden clasificar en leve, moderado o severo¹. Los eventos respiratorios pueden ocurrir tanto en la etapa no REM como en la etapa REM del sueño. Sin embargo, se ha visto que en la etapa REM los eventos de apnea

son más prolongados, asociados a una mayor desaturación de oxígeno y fragmentación del sueño.

Arquitectura del sueño

En 1953, Eugene Asterisk y Nathaniel Kleitmann describieron por primera vez los movimientos oculares rápidos del sueño². En la actualidad, el sueño se clasifica en dos estadios: la fase no REM y la fase REM (movimientos

oculares rápidos). La etapa no REM representa, aproximadamente, el 75% del tiempo total del sueño; en comparación a la etapa REM, que corresponde al 25% restante³.

La etapa no REM tiene 3 estadios: la fase N1, que corresponde a la etapa de somnolencia, representando el 5% del tiempo total del sueño, donde se observan las ondas agudas del vértex y transientes occipitales positivas del sueño. La fase N2 corresponde a la etapa donde se conforman los husos de sueños y complejos K, correspondiendo al 45 – 55% del sueño. Por último, la Fase 3 (antiguamente etapa 3 y 4) es la de mayor sincronización electroencefalográfica, donde aparecen las ondas delta y representa el 15 – 20% del sueño nocturno³. El sueño REM corresponde al 20 – 25% del sueño. Aparecen a los 90 – 120 minutos luego de dormir. Esta etapa se distingue porque se logra la mayor hipotonía muscular, llegando a la atonía de los músculos, apareciendo las ondas theta del electroencefalograma (EEG) y una desincronización de este mismo, e iniciando los movimientos oculares rápidos²⁻⁴. La arquitectura del sueño comienza con la etapa N1 del sueño no REM, luego la N2 y con la etapa N3. Posteriormente, aparece la etapa REM. Este ciclo se repite de 4 a 6 veces durante la noche, donde la etapa REM, generalmente, va aumentando de ciclo a ciclo²⁻⁴.

Definición

La definición de AOS REM está sujeta a la variabilidad de los criterios utilizados en los estudios, estimando una prevalencia de AOS REM entre un 14% a 36% de todos los casos de AOS⁵. Antiguamente, el criterio más utilizado para definir AOS REM era el resultado de la proporción del índice apnea hipopnea (AHI) REM / AHI no REM mayor a 2^{6,7}. Esta definición es poco confiable, ya que la estimación no considera la duración del sueño. La otra limitación, es que tanto el numerador (AHI REM) como el denominador (AHI no REM) son interdependientes, ya que la AOS ocurre en el sueño REM como en el sueño no REM.

Actualmente, la definición con mayor aceptación es la propuesta por Alzoubaidi y Mokhlesi, ya que estima la duración y los

eventos respiratorios durante la AOS REM y no REM⁴ como variables interdependientes:

- AHI no REM menor a 5 eventos por hora.
- AHI REM mínimo 5 eventos por hora.
- Duración del sueño REM mínimo de 30 minutos, ya que, si la duración es menor, la estimación de AHI REM puede ser imprecisa, por lo que se recomienda precaución para diagnosticar AOS REM.

Epidemiología

A pesar de las diversas definiciones en la literatura sobre AOS REM, se estima que la prevalencia es de un 14 % a 36%⁵. Las mujeres tienen una mayor prevalencia de AOS REM en comparación con los hombres, independientemente, de la edad, obesidad y posición para dormir⁸⁻¹⁰. Esto se debe a que la progesterona induce un aumento de la tonicidad del músculo geniogloso durante el sueño no REM¹¹, protegiendo la vía aérea durante esta etapa del sueño. Este factor protector se ve superado durante el sueño REM, aumentando el riesgo de un colapso de la vía aérea^{10,11}, asociado a un aumento de la actividad simpática, aumentando el riesgo cardiovascular¹²⁻¹⁵.

Los hombres con mayor prevalencia de AOS REM son los adultos jóvenes con un índice de masa corporal (IMC) más bajo en comparación a pacientes con AOS no REM. También se ha descrito que la prevalencia de AOS REM disminuye con el aumento del IMC, sobre todo en hombres¹⁰.

Impacto clínico de la apnea del sueño en etapa REM

Actualmente, la evidencia nos dice que AOS REM está asociado de forma independiente a riesgos cardiovasculares, metabólicos y neurocognitivos¹³⁻¹⁵.

A) AOS REM y riesgo cardiovascular

En la etapa REM del sueño existe a un tono vagal más bajo y un aumento de la actividad simpática^{16,17}, por lo que el colapso de la vía aérea en esta etapa del sueño, aumentaría el desequilibrio de las funciones autonómicas, provocando una mayor inestabilidad cardíaca

y un aumento del riesgo cardiovascular¹⁶⁻¹⁹. Con respecto a la hipertensión arterial (HTA), estudios han concluido una asociación significativa entre AOS REM e HTA, independiente de AOS no REM¹⁹⁻²¹. En otro estudio longitudinal, se demostró que AOS REM estaba asociado a un mal control de presión arterial al eliminar factores confundentes²⁰.

B) AOS REM y alteraciones metabólicas

Durante la etapa REM del sueño, existe una reducción de la glucosa intersticial. En pacientes con AOS REM, esta disminución se atenúa²¹. Además, la interrupción del sueño REM, puede afectar la producción de energía, alterando la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial²². Además, a esto se suma que en estado de hipoxia existe una alteración de la función de las células beta del páncreas²³.

En un estudio prospectivo, se asoció significativamente el aumento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes obesos con diabetes tipo 2 y AOS REM²⁴. Otro estudio encontró una relación, independientemente, significativa entre el síndrome metabólico y AOS²⁵. Nishimura et al, demostraron que la AOS REM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de nefropatía diabéticas en pacientes con diabetes tipo 2²⁶.

C) AOS REM y alteraciones neurocognitivas

Se han informado alteraciones neurocognitivas en relación a AOS REM. De ellas, la somnolencia diurna excesiva (SDE), el deterioro de la memoria y la cognición son las más reportadas e investigadas. A medida que aumenta la actividad cerebral durante la etapa REM, las regiones del cerebro con mayores necesidades metabólicas podrían ser más vulnerables a eventos hipóxicos y hemodinámicos en eventos respiratorios obstructivos²⁷.

En la actualidad, se ha asociado la AOS con la SDE. Con respecto a la AOS REM, la mayoría de la evidencia disponible sugiere una baja asociación entre la AOS REM con la SDE^{28,29}. Por el contrario, si se ha descrito una asociación entre AOS no REM y SDE^{28,29}.

En cuanto a estudios de neuroimagen, Baril et al. midieron el estado cognitivo en pacientes con AOS leve a grave, a través de tomografía computarizada por emisión de fotón único de alta resolución, informando la una disminu-

ción de las aéreas centro mediales prefrontal y fronto insular en los eventos respiratorios más altos en la AOS REM²⁷. Estas dos regiones participan en áreas de diversas funciones cognitivas, habilidades ejecutivas, memoria del cerebro, manejo emocional y estado del ánimo^{27,30}.

Con respecto a la memoria, la AOS REM podría alterar la información de navegación espacial, ya que la etapa REM del sueño es importante para preservar y mejorar las habilidades motoras³¹ y las funciones ejecutivas³². Además, estudios recientes sugieren que la AOS REM se asocia al insomnio, estado del ánimo, ansiedad³³⁻³⁵ y estrés³⁶.

D) AOS REM y otras alteraciones asociadas

En la literatura actual se ha descrito una asociación entre AOS REM y asma bronquial. En un estudio observacional prospectivo, se realizó una regresión logística multivariable demostrando una asociación independiente entre asma y AOS REM³⁷. Otro estudio reciente reveló que, en niños con asma bronquial, existe un aumento de AOS REM en comparación a AOS no REM³⁸⁻⁴⁰. Esto se debe a que en el sueño REM existe un aumento del tono colinérgico y una disminución de las señales adrenérgicas del tronco encefálico, siendo éstas importantes para el control del calibre y reactividad de los bronquios⁴¹.

Estudios recientes, han encontrado una correlación entre AOS REM y vértigo^{42,43}. Sin embargo, faltan estudios de cohorte más grandes y prospectivos que puedan demostrar una fuerte asociación entre AOS REM y vértigo.

Tratamiento

Al igual que la AOS, el tratamiento principal para la AOS REM es el CPAP. Sin embargo, se ha descrito una baja tasa de adherencia a corto^{4,44} y a largo plazo^{45,46}, en comparación a pacientes con AOS no REM. Incluso, se ha informado que la AOS REM es el único factor independiente asociado al abandono de uso de CPAP después de 6 meses⁴⁶. El problema es que el uso de CPAP durante 4 horas o el 70% de la noche es insuficiente como tratamiento de la AOS REM. Esto se debe a que los pacientes ocupan el CPAP al principio del sueño y, como

el sueño REM aumenta durante la madrugada, es probable que con el uso de CPAP de 4 horas, una proporción significativa de la AOS REM estaría sin tratamiento durante la noche, cubriendo entre un 25% a un 40%, aproximadamente, del sueño REM^{45,46}.

Actualmente, se ha estudiado la estimulación del nervio hipogloso. Un ensayo clínico aleatorizado concluyó que después de 1 año de tratamiento la AOS REM y no REM disminuyeron, significativamente, sin diferencias entre AOS REM y no REM⁴⁷. Estudios actuales han continuado investigando sobre la estimulación del nervio hipogloso como una alternativa de tratamiento en pacientes con mala adherencia o abandono de CPAP, teniendo un impacto positivo en los síntomas de AOS moderada y severa⁴⁸⁻⁵¹. Esto se debe, a que el estímulo del músculo hipogloso genera una protrusión mandibular, aumentando el espacio retrolingual, evitando el colapso de la faringe sobre la vía aérea⁴⁸⁻⁵⁰. Sin embargo, estas publicaciones evaluaron el impacto de la estimulación del nervio hipogloso en AOS sin distinguir entre AOS REM y no REM⁴⁷⁻⁵¹.

Existen investigaciones alentadoras sobre la terapia miofuncional (TMF) y su impacto en el tratamiento de la AOS. La TMF consiste en realizar ejercicios orofaríngeos isométricos e isotónicos que involucran la lengua, paladar blando y pared faríngea lateral, logrando fortalecer los músculos orofaríngeos y el cierre de los labios y, por consiguiente, disminuir el IAH⁵². Chuang, publicó recientemente un estudio⁵³, donde se aplicó la TMF en pacientes pediátricos entre 4 a 14 años por 1 año, donde el grupo de tratamiento usó el dispositivo oral todas las noches y el grupo control, no. De los resultados obtenidos, se observó una disminución significativa del IAH REM, un aumento de la longitud de la mandíbula y de la altura facial y mejoría significativa en relación a la calidad de vida al aplicar la encuesta AOS-18. Cabe destacar que se excluyeron a pacientes con imposibilidad de cooperar en la PSG, pacientes con antecedentes de anomalías craneofaciales, hipertrofia adenoidea y amigdalina severa. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente, que incorpora 23 estudios con trastornos respiratorios del sueño, se logró concluir que la TMF disminuye, significativamente, el IAH, pero sin diferenciar en qué etapa del sueño⁵⁴.

Con respecto al tratamiento farmacológico, los primeros estudios sugirieron que la histamina aumenta la actividad del músculo geniogloso⁵⁵, pero con efectos adversos como la alteración de la arquitectura del sueño y el estado de vigilia. Posteriormente, se identificaron receptores específicos en las motoneuronas faríngeas que participan en la atonía faríngea, por lo que su inhibición podría ser una opción terapéutica^{56,57}. Aunque estos inhibidores específicos continúan en desarrollo, se ha logrado sintetizar ligandos biológicos en roedores que dilatan los músculos faríngeos, sin alterar la arquitectura del sueño, el diafragma o la actividad muscular postural⁵⁸.

Se ha reportado en la literatura el uso de dronabinol (derivado del cannabis, agonista no selectivo de los receptores cannabinoides tipo 1 y 2) como tratamiento para la AOS moderada o grave⁵⁹. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, se descubrió que reduce, significativamente, el índice AHI y mejoras en la escala de Epworth después de 6 semanas de tratamiento. Con respecto a la AOS REM, se observó una reducción significativa de la AHI, con dosis altas de dronabinol (10 mg al día)^{59,60}.

Conclusión

La AOS REM es una patología compleja, cuyas consecuencias pueden ser cardiovasculares, metabólicas y neurocognitivas. Actualmente, no existe un consenso en cuanto a su definición, lo que dificulta la interpretación y comparación de resultados entre estudios. Se necesitan más estudios con seguimiento a largo plazo para investigar y estandarizar una definición universal. Aunque el tratamiento principal es el CPAP, los criterios de una adecuada adherencia en la AOS, no son suficientes para tratar pacientes con AOS REM. Aunque en la actualidad no existen ensayos clínicos prospectivos diseñados para crear estrategias de tratamientos específicos para la AOS REM, se han iniciado investigaciones sobre alternativas terapéuticas al CPAP, como la estimulación del nervio hipogloso y la terapia miofuncional en la AOS, lo que puede ser el inicio de futuras investigaciones para medir el impacto de estos tratamientos en la AOS REM.

Bibliografía

- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506
- Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci*. 2016;3(1):67-104. doi: 10.3934/Neuroscience.2016.1.67
- Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci*. 1995;15(5 Pt 1):3526-38. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-05-03526.1995
- Alzoubaidi M, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep: clinical relevance and therapeutic implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Nov;22(6):545-54. doi: 10.1097/MCP.0000000000000319
- Conwell W, Patel B, Doeing D, et al. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath*. 2012;16(2):519-26. doi: 10.1007/s11325-011-0537-6
- Bahammam RA, Al-Qahtani KM, Aleissi SA, Olaish AH, Almeneessier AS, Bahammam AS. The Associations of Gender, Menopause, Age, and Asthma with REM-Predominant Obstructive Sleep Apnea: A Prospective Observational Study. *Nat Sci Sleep*. 2020; 12:721-735. doi: 10.2147/NSS.S275051
- Acosta-Castro P, Hirotsu C, Marti-Soler H, et al. REM-associated sleep apnoea: prevalence and clinical significance in the HypnoLaus cohort. *Eur Respir J*. 2018;52(2):1702484. doi: 10.1183/13993003.02484-2017
- Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*. 2005;128(5):3350-7. doi: 10.1378/chest.128.5.3350
- Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest*. 2008;134(6):1156-1161. doi: 10.1378/chest.08-1311
- Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* (1985). 1998;84(3):1055-62. doi: 10.1152/jappl.1998.84.3.1055
- McSharry DG, Saboisky JP, Deyoung P, et al. Physiological mechanisms of upper airway hypotonia during REM sleep. *Sleep*. 2014;37(3):561-9. doi: 10.5665/sleep.3498
- Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1158-67. doi: 10.1164/rccm.201406-1136OC
- Varga AW, Mokhlesi B. REM obstructive sleep apnea: risk for adverse health outcomes and novel treatments. *Sleep Breath*. 2019;23(2):413-423. doi: 10.1007/s11325-018-1727-2
- Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, et al. Modulations of Heart Rate, ECG, and Cardio-Respiratory Coupling Observed in Polysomnography. *Front Physiol*. 2016;7:460. doi: 10.3389/fphys.2016.00460
- Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, Kim JS, Punjabi NM. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):653-660. doi: 10.1164/rccm.201706-1112OC
- Kohler M, Stradling JR. CrossTalk proposal: Most of the cardiovascular consequences of OSA are due to increased sympathetic activity. *J Physiol*. 2012;590(12):2813-5. doi: 10.1113/jphysiol.2012.229633.
- Almeneessier AS, Alshahrani M, Aleissi S, Hammad OS, Olaish AH, BaHammam AS. Comparison between blood pressure during obstructive respiratory events in REM and NREM sleep using pulse transit time. *Sci Rep*. 2020;10(1):3342. doi: 10.1038/s41598-020-60281-2
- Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, et al. Hypertension is associated with undiagnosed OSA during rapid eye movement sleep. *Chest*. 2016; 150:495-505.
- Bahammam AS, Alshahrani M, Aleissi SA, Olaish AH, Alhassoon MH, Shukr A. Blood pressure dipping during REM and non-REM sleep in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Sci Rep*. 2021 Apr 12;11(1):7990. doi: 10.1038/s41598-021-87200-3
- Mokhlesi B, Carter JR. Growing Evidence Linking OSA During Rapid Eye Movement Sleep to Systemic Hypertension. *Chest*. 2016;150(3):475-7. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.047
- Bialasiewicz P, Czupryniak L, Pawlowski M, Nowak D. Sleep disordered breathing in REM sleep reverses the downward trend in glucose concentration. *Sleep Med*. 2011;12(1):76-82. doi: 10.1016/j.sleep.2010.04.017
- Mehta R, Giri S, Mallick BN. REM sleep loss-induced elevated noradrenaline could predispose an individual to psychosomatic disorders: a review focused on proposal for prediction, prevention, and personalized treatment. *EPMA J*. 2020;11(4):529-549. doi: 10.1007/s13167-020-00222-1
- Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, Nanduri J. Impairment of pancreatic beta- cell function by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2013; 98:1376-1385.

24. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2014;37(2):355-63. doi: 10.2337/dc13-0933
25. Koo DL, Kim HR, Nam H. Moderate to severe obstructive sleep apnea during & REM sleep as a predictor of metabolic syndrome in a Korean population. *Sleep Breath*. 2020; 24:1751-1758.
26. Nishimura A, Kasai T, Matsumura K, et al. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep in patients with diabetic kidney disease. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):453-460. doi: 10.5664/jcsm.8924
27. Baril AA, Gagnon K, Brayet P, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and daytime cerebral functioning: A regional cerebral blood flow study using high-resolution SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(6):1230-1241. doi: 10.1177/0271678X18814106
28. Punjabi NM, Bandeen-Roche K, Marx JJ, Neubauer DN, Smith PL, Schwartz AR. The association between daytime sleepiness and sleep-disordered breathing in NREM and REM sleep. *Sleep*. 2002;25(3):307-14
29. Chami HA, Baldwin CM, Silverman A, et al. Sleepiness, quality of life, and sleep maintenance in REM versus non-REM sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):997-1002. doi: 10.1164/rccm.200908-1304OC
30. Zald DH, Andreotti C. Neuropsychological assessment of the orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 2010;48(12):3377-91. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.012
31. Li W, Ma L, Yang G, Gan WB. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci*. 2017;20(3):427-437. doi: 10.1038/nn.4479
32. Devita M, Peppard PE, Mesas AE, et al. Associations Between the Apnea-Hypopnea Index During REM and NREM Sleep and Cognitive Functioning in a Cohort of Middle-Aged Adults. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(7):965-971. doi: 10.5664/jcsm.7872
33. Sopp MR, Michael T, Weeß HG, Mecklinger A. Remembering specific features of emotional events across time: The role of REM sleep and prefrontal theta oscillations. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2017;17(6):1186-1209. doi: 10.3758/s13415-017-0542-8
34. Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in emotional brain function. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:679-708. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716
35. Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):404-14. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00090-9
36. Sopp MR, Brueckner AH, Schäfer SK, Lass-Hennemann J, Michael T. REM theta activity predicts re-experiencing symptoms after exposure to a traumatic film. *Sleep Med*. 2019;54:142-152. doi: 10.1016/j.sleep.2018.10.030
37. Bahammam RA, Al-Qahtani KM, Aleissi SA, Olaiash AH, Almeneessier AS, Bahammam AS. The Associations of Gender, Menopause, Age, and Asthma with REM-Predominant Obstructive Sleep Apnea: A Prospective Observational Study. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:721-735. doi: 10.2147/NSS.S275051
38. Gutierrez MJ, Zhu J, Rodriguez-Martinez CE, Nino CL, Nino G. Nocturnal phenotypical features of obstructive sleep apnea (OSA) in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(6):592-600. doi: 10.1002/ppul.22713
39. Perez GF, Gutierrez MJ, Huseni S, et al. Oximetry Signal Processing Identifies REM Sleep-Related Vulnerability Trait in Asthmatic Children. *Sleep Disord*. 2013;2013:406157. doi: 10.1155/2013/406157
40. Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):4088. doi: 10.1038/s41598-017-04446-6
41. Haxhiu MA, Kc P, Moore CT, et al. Brain stem excitatory and inhibitory signaling pathways regulating bronchoconstrictive responses. *J Appl Physiol (1985)*. 2005 ;98(6):1961-82. doi: 10.1152/jappphysiol.01340.2004
42. Chen PY, Chen TY, Chao PZ, et al. REM-related obstructive sleep apnea and vertigo: A retrospective case-control study. *PLoS One*. 2021;16(6): e0252844. doi: 10.1371/journal.pone.0252844
43. Tsai MS, Lee LA, Tsai YT, et al. Sleep apnea and risk of vertigo: A nationwide population-based cohort study. *Laryngoscope*. 2018;128(3):763-768. doi: 10.1002/lary.26789
44. Su CS, Liu KT, Panjapornpon K, Andrews N, Foldvary-Schaefer N. Functional outcomes in patients with REM-related obstructive sleep apnea treated with positive airway pressure therapy. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(3):243-7. doi: 10.5664/jcsm.1902
45. Almeneessier AS, Almousa Y, Hammad O, Olaiash AH, ALAnbay ET, BaHammam AS. Long-term adherence to continuous positive airway pressure in patients with rapid eye movement-only obstructive sleep apnea: a prospective cohort study. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):3755-3765. doi: 10.21037/jtd.2017.09.57
46. Hoshino T, Sasanabe R, Tanigawa T, Murotani K, Arimoto M, Ueda H, Shiomi T. Effect of rapid eye movement-related obstructive sleep apnea on adherence to continuous positive airway pressure. *J Int Med Res*. 2018;46(6):2238-2248. doi: 10.1177/0300060518758583
47. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(2):139-49. doi: 10.1056/NEJMoa1308659

ARTÍCULO DE REVISIÓN

48. Pascoe M, Wang L, Aylor J, et al. Association of Hypoglossal Nerve Stimulation With Improvements in Long-term, Patient-Reported Outcomes and Comparison With Positive Airway Pressure for Patients With Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;148(1):61-69. doi: 10.1001/jamaoto.2021.2245
49. Heiser C, Steffen A, Hofauer B, et al. Effect of Upper Airway Stimulation in Patients with Obstructive Sleep Apnea (EFFECT): A Randomized Controlled Crossover Trial. *J Clin Med.* 2021;10(13):2880. doi: 10.3390/jcm10132880
50. Mashaqi S, Patel SI, Combs D, et al. The Hypoglossal Nerve Stimulation as a Novel Therapy for Treating Obstructive Sleep Apnea-A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1642. doi: 10.3390/ijerph18041642
51. Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ, et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(1):194-202. doi: 10.1177/0194599818762383
52. Suzuki H, Watanabe A, Akihiro Y, et al. Pilot study to assess the potential of oral myofunctional therapy for improving respiration during sleep. *J Prosthodont Res.* 2013;57(3):195-9. doi: 10.1016/j.jpjor.2013.02.001
53. Chuang LC, Hwang YJ, Lian YC, et al. Changes in craniofacial and airway morphology as well as quality of life after passive myofunctional therapy in children with obstructive sleep apnea: a comparative cohort study. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1359-1369. doi: 10.1007/s11325-019-01929-w
54. Zhang F, Tian Z, Shu Y, et al. Efficiency of oro-facial myofunctional therapy in treating obstructive sleep apnoea: A meta-analysis of observational studies. *J Oral Rehabil.* 2022;49(7):734-745. doi: 10.1111/joor.13325.
55. Bastedo T, Chan E, Park E, Liu H, Horner RL. Modulation of genioglossus muscle activity across sleep-wake states by histamine at the hypoglossal motor pool. *Sleep.* 2009 Oct;32(10):1313-24. doi: 10.1093/sleep/32.10.1313
56. Trimmer JS. Subcellular localization of K⁺ channels in mammalian brain neurons: remarkable precision in the midst of extraordinary complexity. *Neuron.* 2015;85(2):238-56. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.042
57. Fleury Curado T, Fishbein K, Pho H, et al. Chemogenetic stimulation of the hypoglossal neurons improves upper airway patency. *Sci Rep.* 2017;7:44392. doi: 10.1038/srep44392
58. Horton GA, Fraigne JJ, Torontali ZA, et al. Activation of the Hypoglossal to Tongue Musculature Motor Pathway by Remote Control. *Sci Rep.* 2017;7:45860. doi: 10.1038/srep45860
59. Carley DW, Prasad B, Reid KJ, et al. Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep.* 2018;41(1):zsx184. doi: 10.1093/sleep/zsx184
60. Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Front Psychiatry.* 2013;4:1. doi: 10.3389/fpsy.2013.00001