

Artículo original

Utilidad de los datos de la polisomnografía en la predicción de éxito de la terapia con aparatos orales en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Berena Uparela Arroyo: DDS, Experta en Medicina Dental de Sueño UCAM

Ana Boquete: DDS, MSc, Ph.D., Coordinadora de la Cátedra de Formación e I+D en Odontología Clínica de la UCAM

Pedro Mayoral: DDS, MSc, Ph.D., Profesor de Odontología - Director del Programa de Postgrado de Medicina Dental de Sueño Universidad Católica de Murcia UCAM- Madrid, España pedro.mayoral@odontologiaucam.es

Resumen

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno respiratorio que consiste en el colapso intermitente de la vía aérea superior impidiendo el flujo de aire hacia los pulmones durante el sueño generando desaturación de oxígeno y microdespertares. Estas alteraciones fisiológicas generan consecuencias a largo plazo a nivel cardiovascular, cerebrovascular, neurocognitivo y endocrino alterando la salud y el pronóstico de vida de los afectados.

Debido a su etiología multifactorial el diagnóstico ha precisado un enfoque multidisciplinar y actualmente más exhaustivo. A esto se le puede llamar medicina de precisión la cual caracteriza la enfermedad a través rasgos fenotípicos y a su vez cada fenotipo representa un enfoque terapéutico único y pretende lograr mayor adherencia al tratamiento seleccionado, ya sea el uso de presión positiva de aire continua (CPAP) como tratamiento de primera línea o terapia con aparatos intraorales (AO) entre otros.

El diagnóstico de SAOS se basa principalmente en los datos de la polisomnografía nocturna (PSG) y datos antropométricos, por esto la exploración física y funcional de la vía aérea superior (VAS) y la interpretación de la PSG es esencial en la evaluación del paciente con sospecha de AOS. Adicionalmente aporta datos con los que se pueden estimar varios rasgos fenotípicos.

Para identificar estos fenotipos se necesita equipamiento especial, técnicas de medición complejas y costosas que no están al alcance de una consulta odontológica. Sin embargo, el manejo interdisciplinario y saber interpretar y aprovechar los datos de las PSG nos facilitaran predecir el éxito de la terapia con AO.

Palabras clave: Phenotypes, polysomnography, oral appliance therapy, prediction model, obstructive Sleep Apnea.

Introducción

La complejidad de una enfermedad la podemos medir en la falta de comprensión sobre su fisiopatología y las herramientas disponibles para detectarla. Afor-

tunadamente en lo que concierne a los trastornos respiratorios como la apnea obstructiva del sueño (AOS) se están dando grandes pasos hacia la preci-

sión de su diagnóstico y tratamiento, todo esto soportado por años de investigación y el uso de biotecnología. Otro aspecto que ayuda en su detección es involucrar el abordaje de los odontólogos, ya que ayuda a identificar a la población no informada, no diagnosticada sobre esta entidad. Se puede decir que los odontólogos capacitados en medicina dental del sueño hacen parte de la primera línea de cribaje.¹

Para el tratamiento de SAOS la primera opción es la CPAP con un 50% de adherencia/tolerancia entre los usuarios, los pacientes que abandonan el tratamiento con CPAP necesitan ser tratados y la segunda opción en estos casos es el uso de AO.

Para indicar la terapia con AO, los odontólogos capacitados realizan la evaluación de los pacientes por medio de test subjetivos y objetivos (test Epworth, Test Stop-Bang), evaluaciones descriptivas (test Mallampati y Friedman), un examen intraoral y de la articulación temporomandibular, aportando un diagnóstico presuntivo y según la gravedad de AOS, debería ser confirmado por un médico especialista en sueño con quien se podría trabajar interdisciplinariamente.^{1,2}

La predicción de éxito de la terapia con AO ha sido un gran desafío para la medicina dental del sueño porque su eficacia es muy variable y ha generado frustraciones tanto en el paciente como en el profesional.

Actualmente gracias a las investigaciones interdisciplinarias que han profundizado en el diagnóstico, la simplificación de herramientas diagnósticas y la diversidad de opciones terapéuticas se ha logrado comprender y evaluar de forma exhaustiva la fisiopatología del SAOS y tratar a cada paciente de manera personalizada.

Este enfoque terapéutico está basado en lo que se llama Medicina de precisión la cual caracteriza la enfermedad a través del fenotipado de rasgos.^{3,4,5}

Estos rasgos son principalmente:

- I. Rasgo anatómico:
Colapsabilidad y/o estrechamiento por deterioro de las vías aéreas superiores (VAS).
Las VAS están compuestas por tejido blandos y duros lo que le permite adaptarse en forma y tamaño para sus diferentes funciones, pero también la hace susceptible a que el deterioro de sus componentes permita el colapso de su luz. Es el rasgo que más influye sobre la aparición de AOS.

Para representar cuantitativamente la colapsabilidad de la musculatura faríngea se usa la Presión Esofágica Crítica (PCrit), es la presión nasal por debajo de la cual se colapsa la vía aérea y el flujo inspiratorio cesa. En sujetos normales en vigilia la PCrit es: -41 cmH₂O y en sueño sube a -13 cmH₂O sin embargo no se colapsa porque se mantiene bastante por debajo de la presión atmosférica (Patm). En pacientes con AOS en vigilia el PCrit podría llegar a -17 cmH₂O, aun así no sobrepasa la Patm entonces no se colapsa, durante el sueño sobrepasa la Patm llegando a un PCrit de +2,5 cmH₂O o más y entonces si se colapsa apareciendo las apneas e hipoapneas.⁶

Medición de PCrit: esta medición se deriva de la relación entre el flujo de aire inspiratorio máximo y la presión nasal. Primero se obtiene por medio de una PSG de titulación la presión CPAP terapéutica que logra resolver los eventos respiratorios y la limitación del flujo. En otra PSG de investigación, la CPAP terapéutica se fue disminuyendo gradualmente durante cinco respiraciones hasta que se produjo apnea en sueño NREM supino estable. El valor en la intersección entre el flujo inspiratorio máximo y la regresión de la presión de la máscara se define como PCrit. Estas reducciones de CPAP se repiten varias veces durante el sueño y luego se promedian.¹⁹

- II. Rasgos no anatómicos:
Capacidad de respuesta muscular de los músculos dilatadores de la VAS
La permeabilidad de la VAS es mantenida por los músculos dilatadores que la circundan, por ejemplo, el músculo geniogloso. Estos reciben impulsos neuronales del tronco encefálico, impulsos de mecanorreceptores de presión y de quimiorreceptores. Durante las diferentes etapas del sueño y por trastornos respiratorios (cambios en la presión faríngea negativa y de gases en sangre) estas señales podrían alterarse y producirse el colapso. El 30% de los pacientes con SAOS tienen una capacidad de respuesta muscular insignificante ante el colapso de la VAS ya sea porque necesitan alcanzar niveles muy altos de estímulos respiratorios para ser reclutados, o por la incapacidad de sus fibras de reaccionar a pesar del estímulo adecuado.^{7,8}

Medición de actividad genioglosa: se programa durante la PSG basal la colocación de un electrodo de superficie, al darse el evento obstructivo aparecerá en el registro un aumento de actividad del músculo genioglosa, que al ser insuficiente no restablece el flujo de aire, y a continuación se registraría una excitación.²¹

Umbral de excitación respiratoria (ArTh)

Es la facilidad con la que una persona dormida puede despertarse.

Las personas con un umbral de excitación bajo se despertarían antes de desarrollar una saturación de oxígeno muy baja, cambios negativos en la presión faríngea y cambio de gases en sangre. Pero las repetidas excitaciones evitan las etapas profundas de sueño y etapas estables de sueño de onda lenta, y evitan que se acumulen los gases que reclutarían a los músculos dilatadores favoreciendo el colapso.⁹

Medición de bajo ArTh: Se necesitan métodos invasivos para calcularla, pero por medio de variables estándar disponibles en la PSG se podría calcular mediante los siguientes criterios: IAH <30 eventos/h, nadir $SO_2 > 82.5\%$, frecuencia de hipopneas > 58%, se le asigna una puntuación de 1 a cada criterio. Un puntaje de 2 o más predice significativamente un bajo ArTh.²¹

Estabilidad del Sistema de Control Ventilatorio. Ganancia de asa (Lg)

OBTENCIÓN DE DATOS DE LA POLISOMNOGRAFIA

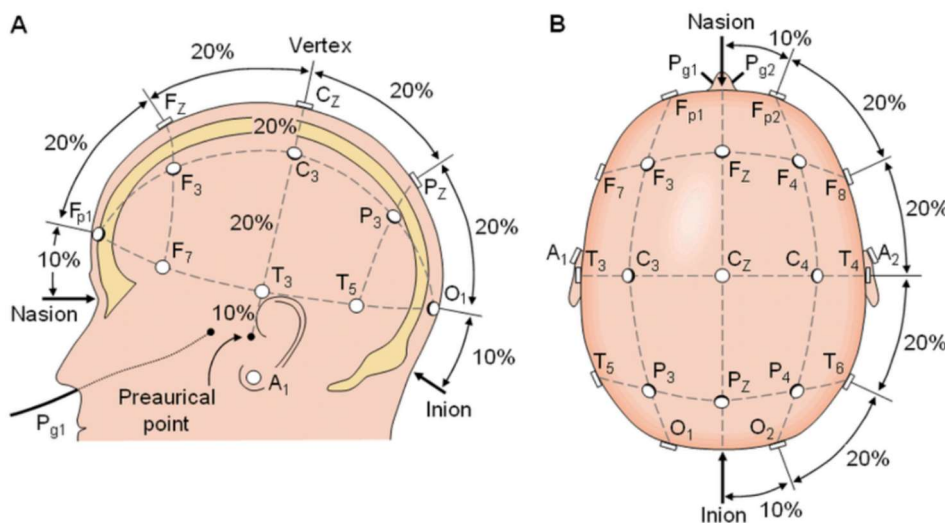


Figura 1. Sistema Internacional 10 – 20 para la colocación de electrodos extracraneales.

La estabilidad del sistema de control ventilatorio es un concepto de ingeniería y se puede definir como la relación de la respuesta ventilatoria a una alteración ventilatoria y la sensibilidad a los cambios de presión de dióxido de carbono $PaCO_2$. Si esa respuesta es desproporcionada se habla de inestabilidad.^{7,10}

Medición de Lg: No es una medición de rutina, se podría calcular basándose en datos que arroja la manipulación de la presión CPAP durante la PSG así: durante la respiración en $CPAP_{min}$ (usualmente están por debajo de la eupnea), en el paciente se aumenta la $PaCO_2$ y el impulso respiratorio, seguidamente el $CPAP_{óptimo}$ se marcaría en 3 respiraciones, esto reabre la vía aérea y revela la extensión completa del impulso ventilatorio del paciente en respuesta a la ventilación reducida en $CPAP_{min}$. Así se podría medir la relación entre el disturbio y la respuesta ventilatoria.²⁶

La clasificación PALM (Pcrit, ArTh, LG, Muscle) propuesta por Eckert⁸, divide a los pacientes con SAOS en tres subgrupos basándose en estos 4 rasgos fenotípicos.

A su vez cada fenotipo representa un enfoque terapéutico único. Y puede influir en la gravedad de SAOS y la respuesta a la terapia con AO. Esta clasificación aún no está validada, pero es un gran paso en el intento de estandarización.¹⁰

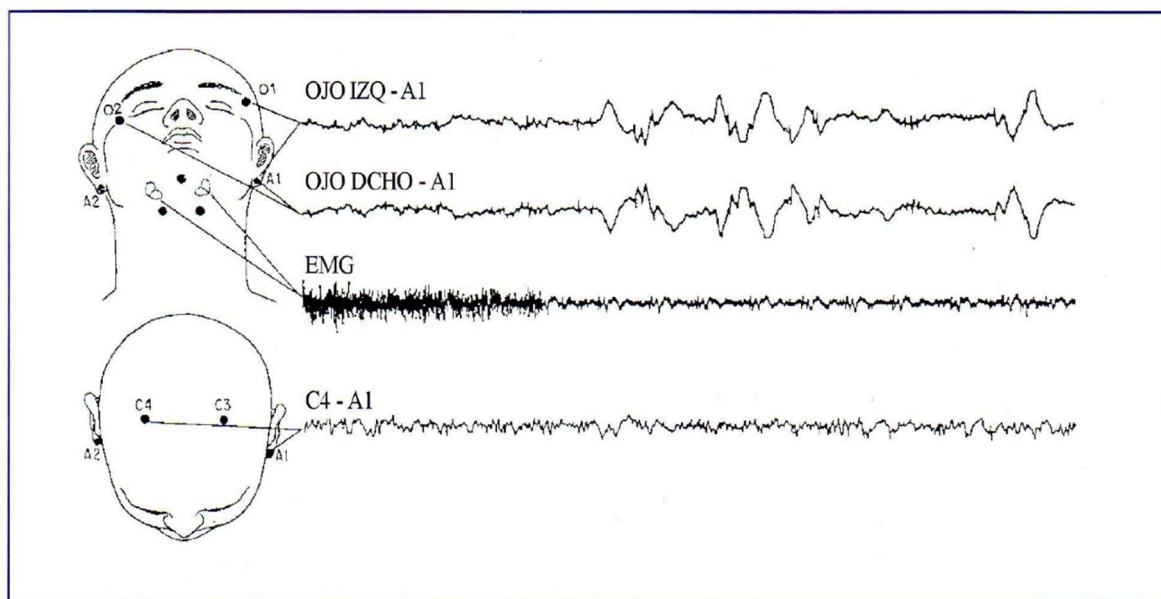


Figura 2. Montaje mínimo para la polisomnografía de medicina del sueño estándar, 2 canales EEG (C3-A2, C4-A1) 2 canales EOG situados en el borde externo de los ojos

El diagnóstico de SAOS se basa principalmente en los datos de la polisomnografía nocturna (PSG) y datos antropométricos, por esto la exploración física y funcional de la vía aérea superior (VAS) es esencial en la evaluación del paciente con sospecha de AOS. Adicionalmente aporta datos con los que se pueden estimar varios rasgos fenotípicos.

La polisomnografía consiste en el monitoreo simultáneo de señales neurofisiológicas y cardiorrespiratorias, generalmente en el transcurso de una noche, para estudiar el sueño normal y alterado.

Los canales electroencefalográficos (EEG), electrooculográficos (EOG) y electromiográficos (EMG) aportan la base para organizar la grabación en las diferentes etapas del sueño. Los otros electrodos en nariz, boca, corazón y los sensores en la caja torácica y abdomen, micrófono y otras técnicas de medición permiten la evaluación de fisiología normal y anormal y de eventos en relación con la estructura del sueño. Los avances en el procesamiento de señales digitales han contribuido a su aplicación generalizada en la práctica clínica y la investigación.¹¹

En la Figura 1, se observa el sistema internacional 10 – 20 para la colocación de electrodos extracraneales¹² y realizar un EEG, el cual ha sido la base para

la colocación de electrodos extracraneales para la polisomnografía. Figura 2.

Para el registro de las variables fisiológicas y respiratorias se deben colocar también:

- 1 electrodo mentalis/submentalis EMG
- Monitor para SaO₂
- Señal de ronquido
- Sensor de posición del cuerpo
- Señal de presión/flujo nasal (los termistores ya no son aceptables como método de registro en adultos)
- Método validado de esfuerzo respiratorio
- 2 electrodos EMG tibial anterior
- ECG 1 canal
- Video monitoreo con posibilidad de grabación.¹³

CONTENIDO DEL INFORME DE UNA PSG CONVENCIONAL

Identificación - Datos Antropométricos

Datos personales

Estatura, peso, edad, sexo

IMC

Variables Neurofisiológicas

Identifica: estado de vigilia, la transición de vigilia al sueño (latencia) y clasifica las diferentes fases de sueño en periodos de 30 segundos (llamados épocas)

Electroencefalograma (EEG)

Electrooculograma (EOC)

Electromiograma submentoniano (EMG)

Otras Variables Fisiológicas

Electrocardiograma (ECG)

Frecuencia cardiaca

Presión arterial

Tiempo de transito del pulso

Electromiograma tibial

Ronquido

Posición corporal: IAH en posición decúbito supino, lateral, decúbito prono

Variables Respiratorias

Identifica los eventos respiratorios:

Número total de eventos respiratorios

Apneas centrales / Hipoapneas centrales

Apneas obstructivas / Hipoapneas obstructivas

Apneas mixtas

Número RERA/Índice RERA

Flujo aéreo oronasal (neumotacografía para medir la ventilación, cánulas de presión, termistancia: mide diferencias de temperatura)

Esfuerzo respiratorio (bandas toracoabdominales, sonda esofágica)

Saturación arterial de oxígeno (pulsioximetría)

USOS DE LA PSG

- Confirmar el diagnóstico y la gravedad de SAOS
- Titulación de CPAP: después del diagnóstico inicial se podría hacer otra PSG con un dispositivo CPAP y una mascarilla para determinar la presión de CPAP efectiva
- Estudio de sueño de noche partida, en dos fases y en la misma noche un estudio de sueño y en la segunda mitad de la noche un estudio de titulación de CPAP.¹⁴

Métodos

Se realiza una revisión de la literatura científica en la base de datos, Pubmed con las palabras clave:

Phenotypes AND obstructive sleep apnea
Aparecen 490 artículos de los cuales al aplicar los criterios de inclusión quedan 154

Se consultaron varios sitios web^{6,12} dedicados a la difusión de temas relacionados con servicios sanitarios, así como web de la Sociedad Española del Sueño²

El período de búsqueda se realizó de manera repetida desde julio de 2019 hasta octubre de 2019.

Criterios de inclusión:

- Estudios sobre adultos
- Estudios que consideraban los fenotipos: Colapsabilidad, ArTH, LG, respuesta muscular de los músculos dilatadores de VAS como dato relevante en el tratamiento personalizado
- En inglés
- Texto completo gratis
- Publicados hace 10 años

Resultados

Se revisaron nueve artículos originales, sobre la utilidad de los datos de la PSG, cuyo objetivo coincidía en obtener herramientas simples, de aplicación en la clínica, para el diagnóstico de AOS y que facilitarían la predicción de éxito de AO.

Discusión

En la Tabla 1 se resumen varios estudios que resaltan la importancia de identificar los fenotipos invo-

Para medir los fenotipos anatómicos y no anatómicos se requiere de equipamiento especial con técnicas de medición complejas y costosas que no están al alcance de una consulta odontológica. Sin embargo, generalmente contamos con los datos de un informe de PSG, así que si tuviésemos un paciente con sospecha de SAOS debemos tener la capacidad de manejarlo interdisciplinariamente e interpretar los datos.

Muchos investigadores han aprovechado la información descrita en estos informes y creado herramientas que simplifican la detección de fenotipos y facilitan predecir el éxito de la terapia con AO.

- Selección en las listas de referencia de los artículos de la búsqueda original.

Criterios de exclusión:

- Estudios en niños
- Estudios que evaluaran rasgos fenotípicos diferentes a los descritos.

Se realizó la lectura de los títulos y resúmenes para determinar su relevancia. De los 154 artículos, 8 se consideraron relevantes y se leyeron textos completos. Se incluyeron otros estudios al examinar las listas de referencias de los artículos que se encontraron durante la búsqueda original (Pubmed y EBSCO host). Especialmente los que explican conceptos sobre neumología, modelos de predicción, montaje para realizar una PSG y el uso de terapias No Cpap tales como AO.

Los otros ocho artículos originales, cinco artículos especiales y tres revisiones de la literatura aportaron claridad sobre la temática y realzan la importancia de la indicación de la mejor terapia para cada paciente.

lucrados en el desarrollo del AOS y como denominador común la intención de crear herramientas simples para identificarlos basándose en la PSG.

Autor/año	País	Rasgo Fenotípico	Fuente	Aplicable a AO	Observaciones
S. Tsuiki 2010 ¹⁵	Japón	Gravedad, lugar de obstrucción y colapsabilidad	IAH, P _{fija} Cpap	>PCpap 10,5 cmH ₂ O < éxito con AO	<ul style="list-style-type: none"> Adherencia media a Cpap AO: Monobloc Fenotipo craneofacial Éxito de AO dependiente del sitio de obstrucción Muestra solo Hombres
Sutterland K, 2014. ¹⁶	Australia	Gravedad, colapsabilidad, edad	IAH, P _{fija} Cpap,	>PCpap 13 cmH ₂ O < éxito con AO	<ul style="list-style-type: none"> Adherencia media a Cpap AO: titulable Fenotipo craneofacial Relación étnica.
Dort L. 2016. ¹⁷	Canadá	Gravedad, colapsabilidad	IAH, P _{auto} Cpap	Relación débil entre P _{auto} Cpap y éxito de AO. Punto de corte PCpap 9 cmH ₂ O	<ul style="list-style-type: none"> No adherencia a AutoCpap IMC > Criterio éxito 1 mas estricto
Storesund A, 2018. ¹⁸	Noruega	Gravedad, colapsabilidad	IAH >30, P _{auto} Cpap	> P _{auto} Cpap 12 cmH ₂ O < éxito con AO	<ul style="list-style-type: none"> No adherencia a AutoCpap
Landry SA, 2017. ¹⁹	Australia	Gravedad, colapsabilidad	Pcrit, PCpap, IAH	<Pcrit <PCpap <PCpap > éxito con AO	<ul style="list-style-type: none"> Pcrit <-2 cmH₂O ~ PCpap -6-8 cmH₂O
Sutterland K, 2018. ²⁰	Australia	Colapsabilidad velofaríngea. Estructura facial. Flujo respiratorio.	Nasofaringoscopia Fotografía Facial Espirometría	No mejora la predicción de éxito vs solo características clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> Pruebas en pacientes despiertos
Edwards B, 2014. ²¹	USA	Umbral de excitación (ArTh)	IAH, nadir SO ₂ , Hipoapneas	Aplicabilidad indirectamente	<ul style="list-style-type: none"> PSG + Catéter epiglótico
Edwards B, 2016. ²²	USA	Colapsabilidad, AIH, Lg	AIH, ManipulaciónCpap	< LG y < colapsabilidad > éxito AO. AO no influyen significativamente función muscular diladora ni Lg, ni en ArTh	<ul style="list-style-type: none"> Pequeña muestra AO no estandarizado.
Sands, S. A 2018 ²³	USA	Impulso ventilatorio: Colapsabilidad Compensación muscular	EMG de diafragma intraesofágico vs ManipulaciónCpap	Aplicabilidad indirectamente	<ul style="list-style-type: none"> Comparación y validación de mediciones Estos rasgos podrían estimarse de manera no invasiva

Tabla 1. Resumen de artículos relacionados con la aplicabilidad de los datos de PSG en la predicción de éxito de AO

Después de revisar las opciones de diagnóstico de precisión identificando los fenotipos para llegar a una terapia personalizada, se describe a continuación las terapias únicas o combinadas según el caso.

Los tratamientos dirigidos a corregir el deterioro anatómico consisten en:

- I. En 1981 Collin E Sullivan invento los aparatos que llevaban aire a través de una máscara nasal conectada a las narinas, a una presión positiva continua en las VAS que conocemos como CPAP y que están indicados en pacientes con SAOS. Esta presión a 4,5 cmH₂O – 10 cmH₂O evito el colapso y actuó como férula neumática. Desde entonces fue comercializado (Resmed) y es el gold Estándar del tratamiento del AOS.²⁴
- II. Los dispositivos de avance mandibular (DAM) que mediante un movimiento protrusivo de la mandíbula logran despejar las vías aéreas superiores eliminando los ronquidos y las apneas. La aceptación a estos dispositivos es mayor, aunque solo actúa sobre los componentes anatómicos aun así

mejora el estado de salud del paciente y por eso se considera una alternativa al CPAP.

- III. Pérdida de peso
- IV. Terapia posicional
- V. Cirugía de Vías Aéreas Superiores

Los tratamientos dirigidos a corregir el deterioro no-anatómico consisten en:

- I. Deterioro de la capacidad de respuesta muscular de los músculos dilatadores de la VAS
 - Estimulación del nervio hipogloso
 - Entrenamiento muscular
 - Terapias farmacológicas y experimentales (no aprobadas)
- II. Bajo umbral de despertares por estrechamiento de la VAS/ ArTh
 - Agentes Hipnóticos / Medicamentos Z
- III. Inestabilidad del Sistema de Control Ventilatorio / High Loop gain 2
 - Oxígeno terapia
 - Acetazolamida – Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica.²⁵

Conclusiones

Debido al gran número de pacientes con AOS infradiagnosticados o no tratados se hace necesaria la intervención desde la consulta odontológica para disminuir esas cifras. La capacitación de los odontólogos en medicina dental del sueño es crucial para la adecuada atención de los pacientes con AOS y/o ronquido simple, ya que además de ser la primera línea de cribaje podríamos manejar interdisciplinariamente con médicos neumólogos, otorrinos, neurofisiólogos la indicación de un tratamiento personalizado. Por otro lado también podríamos recibir un paciente diagnosticado con una PSG y debemos saber aprovechar la gran cantidad de datos disponibles y subutilizados que nos brinda un estudio del sueño, y utilizarlos en la predicción de éxito de AO.

Bibliografía

1. Levine M, Bennett K, Cantwell M, et Al. Dental Sleep Medicine Standards for Screening, Treating, and Managing Adults with Sleep-Related Breathing Disorders. *J Dent Sleep Med.* 2018;5(3):61-68.
2. Guía de práctica clínica sobre la exploración física de la vía aérea superior en el síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño del adulto. Sociedad Española del Sueño. España. SES.
3. Zinchuk A, Yaggi HK. Sleep Apnea Heterogeneity, Phenotypes, and Cardiovascular Risk. Implications for Trial Design and Precision Sleep Medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(4):412–413.
4. Bonsignore M, Suarez M et Al. Personalised medicine in sleep respiratory disorders: focus on obstructive sleep apnoea diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146).

5. Owens, R. L., Edwards, B. A., Eckert, D. J., et Al. An Integrative Model of Physiological Traits Can be Used to Predict Obstructive Sleep Apnea and Response to NonPositive Airway Pressure Therapy. *Sleep*. 2015;38(6):961–970.
6. Payo F Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Asturias – España. E-notas. Notas de evaluación 2013. Recuperado de: <https://www.enotas.es/?articulo=las-alteraciones-de-la-respiracion-durante-el-sueno-el-colapso-de-la-via-aerea-superior>.
7. Lai, V, Carberry, J, Eckert, D. Sleep Apnea Phenotyping: Implications for Dental Sleep Medicine. *J Dent Sleep Med*. 2019;6(2).
8. Eckert D, White D, et Al. Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea. Identification of Novel Therapeutic Targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):996–1004.
9. Bosi M, De Vito A. Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. *Sleep Breath*. 2018;22:579–592
10. Subramani Y, Singh M, Wong J, Kushida CA, Malhotra A, Chung F. Understanding Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea: Applications in Anesthesia, Surgery, and Perioperative Medicine. *Anesth Analg*. 2017;124(1):179–191.
11. Bloch KE . Polisomnografía: una revisión sistemática. *Technol Health Care*. 1997;5(4):285-305. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario, Zürich, Suiza.
12. Novo-Olivas C, Guitiérrez L, Bribiesca J. Mapeo Electroencefalográfico y Neurofeedback 2010:371-412.
13. Pevernagie D; Comité Directivo de la Sociedad Europea de Investigación del Sueño. European guidelines for the accreditation of Sleep Medicine Centres. *J Sleep Res*. 2006;15(2):231-8
14. Sánchez Armengol A, Carmona Bernal C, Ruiz García A. Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de los resultados. 187-198.
15. Tsuiki S, Kobayashi M, Namba K, Oka Y, Komada Y, Kagimura T, Inoue Y. Optimal positive airway pressure predicts oral appliance response to sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35(5):1098-105.
16. Sutherland K, et Al. CPAP Pressure for Prediction of Oral Appliance Treatment Response in Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;15;10(9):943–949
17. Dort LC, Savard N, et Al. Does CPAP Pressure Predict Treatment Outcome with Oral Appliances? *J Dent Sleep Med*. 2016;3(4):113–117.
18. Storesund A., Johansson A., Bjorvatn B, Lehmann S. Oral appliance treatment outcome can be predicted by continuous positive airway pressure in moderate to severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2018.
19. Landry SA, Simon A, Joosten, et al. Therapeutic CPAP Level Predicts Upper Airway Collapsibility in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2017;40(6):1-8.
20. Sutherland K, Chan ASL, Ngiam J, Dalci O, Darendeliler MA, Cistulli PA. Awake Multimodal Phenotyping for Prediction of Oral Appliance Treatment Outcome. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(11):1879–1887
21. Edwards BA, Eckert DJ et Al. Clinical Predictors of the Respiratory Arousal Threshold in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:1293-1300.

22. Edwards B, Andara C, Landry S, et Al. Upper-Airway Collapsibility and Loop Gain Predict the Response to Oral Appliance Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(11):1413–1422.
23. Sands, S. A., Edwards, B. A., Terrill, P. I., Taranto-Montemurro, L., Azarbarzin, A., Marques, M., Wellman, A. Phenotyping Pharyngeal Pathophysiology using Polysomnography in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respirat Crit Care Med.* 2018;197(9),1187–1197.
24. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. *The Lancet.* 18 de abril de 1981;1(8225):862-5.
25. Carberry J, Amatoury J, Eckert D. Personalized Management Approach for OSA. *CHEST.* 2018;153(3):744-755.
26. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, et al. A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1985. 2013;114(7):911–922..