

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estimulación del nervio hipogloso: una nueva alternativa en el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño

IRENE CAMILA PÉREZ GARCÍA¹, JUAN DAVID SALCEDO BETANCOURT², ELSA CAROLINA RÍOS ROSADO³,
ÁLVARO J. RUIZ MORALES⁴, JUAN CAMILO OSPINA GARCÍA⁵, PATRICIA HIDALGO MARTÍNEZ⁶

Resumen

Introducción: la apnea obstructiva del sueño (AOS) es el trastorno respiratorio del sueño más frecuente. La terapia de elección es la presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), pero se ha descrito mala adherencia en su uso. La estimulación del nervio hipogloso (ENH) se encuentra entre las nuevas modalidades de tratamiento en estudio. **Objetivo:** revisar la fisiopatología de este trastorno, así como la efectividad y seguridad de la ENH como terapia de la AOS. **Metodología:** se realizó una búsqueda en la base de datos de Medline utilizando las palabras clave: *Sleep Apnea, Syndrome; Sleep Apnea, Obstructive; Hypoglossal Nerve; Electrodes, Implanted; Implantable Neurostimulators, y Electric Stimulation Therapy*. **Resultados:** se encontraron 267 artículos, de los cuales se seleccionaron 27 según los criterios de inclusión y exclusión. Adicionalmente, se hizo una búsqueda secundaria de estos artículos. La ENH ha mostrado un perfil de efectividad y seguridad favorable con alta adherencia como tratamiento de la AOS. Sin embargo, no se recomienda en pacientes con un índice apnea-hipopnea > 50, ya que produce una reducción parcial, inferior que la que puede producir el CPAP. **Conclusiones:** la ENH ayuda a corregir, parcialmente, uno de los mecanismos fisiopatológicos de la AOS. Si bien en la revisión se encontraron datos que sugieren efectividad y seguridad aceptables en corto plazo, se necesitan más estudios so-

- 1 Médica residente de II año Otorrinolaringología. Semillero de Apnea Obstructiva del Sueño. Patrocinio Colciencias Consorcio Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio e Instituto del Corazón, Bogotá, Colombia.
- 2 Estudiante de IX semestre de Medicina. Semillero de Apnea Obstructiva del Sueño. Patrocinio Colciencias Consorcio Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio e Instituto del Corazón, Bogotá, Colombia.
- 3 Estudiante de VI semestre de Medicina. Semillero de Apnea Obstructiva del Sueño. Patrocinio Colciencias Consorcio Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio e Instituto del Corazón, Bogotá, Colombia.
- 4 MD, MSc, FACP. Profesor titular, Departamento de Medicina Interna y Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- 5 MD. Profesor asociado, Jefe de la Unidad de Otorrinolaringología y Cirugía Maxilofacial. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- 6 MD. MSc. Clínica de Sueño. Profesora asociada, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 11/12/2013

Revisado: 07/03/2014

Aceptado: 22/03/2014

bre efectividad y seguridad a largo plazo, sobre comparación directa con CPAP en algunos casos y sobre uso bilateral de esta nueva modalidad terapéutica.

Palabras clave: apnea del sueño obstructiva, nervio hipogloso, terapia por estimulación eléctrica.

Title: Hypoglossal Nerve Stimulation: A New Treatment Approach for Obstructive Sleep Apnea. A Review

Abstract

Introduction: Obstructive Sleep Apnea (OSA) is the most common sleep respiratory disorder. Although Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) is the treatment of choice, it has poor adherence. The Hypoglossal Nerve Stimulation (HNS) is being studied as a new therapeutic approach. **Objective:** To review the pathophysiology of this disorder and the effectiveness and safety of HNS as a treatment for OSA. **Methods:** Information was retrieved from the database Medline using the search terms: *Sleep Apnea, Syndrome; Sleep Apnea, Obstructive; Hypoglossal Nerve; Electrodes, Implanted; Implantable Neurostimulators, and Electric Stimulation Therapy.* **Results:** 267 articles were found, of which 27 met the inclusion and exclusion criteria. In addition, a secondary search from these articles was performed. The HNS has shown a favorable effectiveness and safety profile with a high adherence as a treatment for OSA. However, it is not recommended for patients with an Apnea-Hypopnea Index >50 since it only causes a partial reduction of the AHI; a less effective result than the one observed with CPAP. **Conclusion:** The HNS partially improves one of the pathophysiological mechanisms of OSA. In this review, the data shows an acceptable effectiveness and safety profile in short-term, but more research is needed on the long-term effectiveness and safety of HNS as well as the bilateral use of this new therapy and a clinical study comparing it with CPAP.

Key words: Sleep apnea, obstructive, hypoglossal nerve, electric stimulation therapy.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es el trastorno respiratorio del sueño más frecuente en adultos y niños, y es considerado un problema de salud pública [1]. Se asocia con incremento del riesgo cardiovascular [2] y con disminución de la calidad de vida del paciente [3]. La AOS se caracteriza por obstrucciones recurrentes (parciales o totales) de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño [4] que llevan a hipoxemia e hipercapnia [2] y a despertares nocturnos [5,6]. Su fisiopatología se basa en el incremento de la resistencia al flujo de aire dado por un colapso de la VAS durante el sueño, principalmente en la faringe [7].

La principal meta del tratamiento de la AOS es prevenir y mejorar sus secuelas clínicas al disminuir la obstrucción de la VAS durante el sueño [8], por lo que se han propuesto múltiples opciones de tratamiento que restauren la permeabilidad de la VAS. No existe una terapia farmacológica eficaz para este trastorno [1], ya que no se comprende totalmente su etiología [9]. Desde la década de los ochenta [10], el pilar de tratamiento ha sido la *presión positiva continua en la vía aérea* (CPAP, por su sigla en inglés); sin embargo, se reporta adherencia inadecuada o rechazo de su uso [2] en el 40-50% de los pacientes [11].

Como alternativas a la CPAP se destacan los dispositivos de reposicionamiento mandibular [12], que han reportado

mejoría parcial de la apnea [10], y la cirugía craneofacial/vía aérea superior, aún controvertida, pues se reportan tasas de éxito del 50% con beneficios de corta duración y escasez de experimentos clínicos aleatorizados que respalden su uso rutinario. No obstante, ninguna de estas alternativas logra obtener una mejoría del 100% de pacientes [2,10], por lo que en la última década se han propuesto otras medidas terapéuticas [2], y la estimulación del nervio hipogloso ha surgido como una opción que aborda el problema desde su causa principal [10].

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura en la base de datos de Pubmed utilizando combinaciones de las palabras clave: *sleep apnea, syndrome; sleep apnea, obstructive; hypoglossal nerve; electrodes, implanted; implantable neurostimulators, y electric stimulation therapy*. Se encontraron 267 artículos, de los cuales fueron seleccionados 27 según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Como criterios de inclusión se seleccionaron los artículos que abordaran alguno de los siguientes temas: estimulación del nervio hipogloso o estimulación muscular transcutánea como opciones terapéuticas de AOS, estudios en animales de estimulación del nervio hipogloso o estimulación muscular transcutánea, evaluación del cambio del índice apnea-

hipopnea con la estimulación del nervio hipogloso, explicación de la técnica de implantación, idioma de publicación en inglés o español. Se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados en animales y humanos, estudios de intervención con control, series de casos, revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura.

Se excluyeron los artículos que no mencionaron la estimulación del nervio hipogloso o la estimulación muscular o transcutánea de músculos faríngeos, los artículos que carecieran de resumen y a los que no se tuvo acceso al texto completo (aquellos publicados en revistas que carecían de versión en línea y no se logró tener contacto con los autores). Se tuvieron en cuenta todos los tipos de diseño de investigación.

Posteriormente, se realizó una búsqueda secundaria en las referencias de los artículos encontrados en la búsqueda inicial y se escogieron 26 artículos adicionales, según los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Resultados

Anatomía de la vía aérea superior

La VAS está compuesta principalmente por la nariz, conformada por un esqueleto osteocartilaginoso rígido, y por la faringe, que forma un canal muscular que va desde las coanas hasta la epiglotis [13], que se divide en cuatro segmentos: nasofaringe (desde las coanas hasta el

velo del paladar), velofaringe (orofaringe retropalatina), orofaringe (desde el velo del paladar hasta la epiglotis, a la altura del hueso hioides) e hipofaringe (desde la epiglotis hasta la laringe, a la altura del cartílago cricoides) [14]. El punto de menor calibre en la VAS se encuentra en la orofaringe retropalatina [13].

La faringe posee dos grupos musculares: tres músculos constrictores (superior, medio e inferior) [15] y un grupo muscular dilatador (los músculos del paladar, el músculo geniogloso y los músculos del hioides: geniohioideo y esternohioideo). La faringe, al carecer de soporte osteocartilaginoso [13], requiere músculos regionales para estabilizar sus paredes durante la inspiración: allí se encuentra el músculo geniogloso como el principal dilatador de la faringe. Este músculo, innervado por el nervio hipogloso, tiene como acción principal la protrusión de la lengua y la rigidez de la pared faríngea anterior, y con ello el ensanchamiento de la luz faríngea [3], lo que mantiene la VAS permeable. Cuando los músculos dilatadores de la faringe se relajan en exceso, la lengua tiende a retroceder y la faringe a estrecharse, lo que obstruye la VAS y causa dificultades respiratorias.

Fisiología de la vía aérea superior

La vía aérea se divide en VAS y vía aérea inferior (VAI). La primera conduce y condiciona (entibia, humedece y filtra) el aire inspirado [13], participa en la fo-

nación, deglución [14], reflejo de la tos y la olfacción [13,16]. La VAI comprende tanto la zona de conducción del aire como la zona respiratoria, donde sucede el intercambio gaseoso [17]. En la vía aérea la mitad de la resistencia total al flujo de aire ocurre en la nariz [18], y solo el 10% ocurre en la vía aérea de pequeño calibre (<2 mm) [19].

Según el principio de Bernoulli, el flujo de aire total a cada lado de un tubo debe ser igual, por lo cual si el diámetro entre los dos lados difiere, su velocidad debe cambiar; así, cuando el diámetro disminuye a un lado, su velocidad incrementa [18]. Este principio se evalúa matemáticamente con la ecuación de Poiseuille, en la cual el flujo es directamente proporcional a la diferencia de presiones multiplicado por la cuarta potencia del radio del tubo, e inversamente proporcional a la longitud del tubo y viscosidad del gas. Por lo tanto, un aumento leve del radio del tubo incrementa de forma significativa el flujo del aire [18].

Ecuación de Poiseuille [19]:

$$Q = \frac{\delta P \pi r^4}{8 \mu l}$$

Donde: l es la longitud del tubo; r es el radio del tubo, y μ es la viscosidad del gas.

En la VAS, el segmento más vulnerable al colapso es la faringe. Obesidad, edad avanzada y sexo masculino son

factores de riesgo para tener una mayor resistencia al flujo de aire en la faringe, por los depósitos de grasa en los tejidos circundantes [13]. Durante el sueño se inhibe el control voluntario de los músculos de la VAS, lo cual disminuye la ventilación y aumenta la resistencia al flujo de aire [13]. Para explicar este fenómeno se propone el *modelo de resistencia de Starling*, que considera la VAS como un tubo hueco colapsable [9] con una obstrucción parcial en su inicio (la nariz) y una porción colapsable (oro-faringe) [20].

En este se describen las siguientes presiones: *Pus* (presión “río arriba” en su apertura nasal), *Pds* (presión “río abajo”), *Pin* (intraluminal), *Pout* (extrafaríngea) y la *Pcrit* (presión de cerrado crítico, presión dentro de la vía aérea a la cual colapsa). La obstrucción del tubo ocurre cuando disminuye la diferencia entre la *Pus* y la *Pcrit*. Se considera la *Pcrit* un indicador indirecto de la colapsabilidad de la VAS [18]. La *Pcrit* en individuos normales es ≤ 10 cm H₂O; en roncadore, de -10 a -5 cm H₂O; en pacientes con hipopneas de -5 a 0 cm H₂O y >0 cm H₂O cuando hay obstrucción total de la VAS [21].

Fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño

Se considera que el mecanismo fundamental de la fisiopatología de la AOS es la reducción en la actividad de la musculatura faríngea durante el sueño [22],

que disminuye progresivamente desde la vigilia, pasando por el sueño no REM hasta el REM, y es causada principalmente por la disminución de la actividad del músculo geniogloso, principal dilata-dor de la faringe, al producir protrusión de la lengua y tensión de la pared faríngea anterior. Este músculo está inervado por el nervio hipogloso, de componente motor en su totalidad [3]. Según el modelo de resistencia de Starling, una terapia efectiva para la AOS requiere que se aumente la presión diferencial entre la *Pus* y la *Pcrit*, para evitar el colapso de la VAS, lo cual se puede obtener mediante dos mecanismos: 1) incrementando la presión de apertura nasal con cantidad apropiada de presión a través del CPAP y 2) disminuyendo la *Pcrit* al reducir las fuerzas que colapsan la VAS a través de reducción del sobrepeso, corrección de las alteraciones de la anatomía craneofacial o aumento del control neuromuscular [21].

Se conoce la importancia de los factores neuromusculares en la fisiopatología de la AOS, pues se observa que los individuos con AOS, en comparación con sujetos sanos, poseen mecanismos reflejos de activación de los músculos dilatadores de la faringe durante la vigilia, que se ven disminuidos durante el sueño, lo que provoca la obstrucción de la VAS, y que se reactivan durante los despertares, lo que restablece la permeabilidad [23]. Así, al buscar corregir la disminución de la dilatación

faríngea durante el sueño [10], surgió la estimulación eléctrica del nervio hipogloso como alternativa terapéutica para la AOS, cuando ningún otro tratamiento intervenía este aspecto [8].

Estimulación del nervio hipogloso en modelos animales

En todos los experimentos animales se ha encontrado un efecto estabilizador y expansivo de la faringe con la estimulación de sus músculos dilatadores [10] y se evidencia una disminución de la colapsabilidad de la VAS por medio de incrementos en el flujo de aire inspiratorio máximo y disminución en la Pcrit [12]. Los estudios muestran que la disminución de la colapsabilidad de la VAS depende de la activación del músculo geniogloso [12,24], más efectiva en comparación con la estimulación de otros músculos de la hipofaringe como el genihióideo, el esternohióideo y el esternotiroido [25].

Al estimular el músculo geniogloso se mejora la obstrucción de la VAS, porque se disminuye la Pcrit [8,25], aunque se reporta gran variabilidad interindividual [2]. Los pacientes con respuesta más favorable son aquellos con lenguas más largas y con la estimulación selectiva de las fibras musculares horizontales-longitudinales [26]. La estimulación del músculo geniogloso produce resultados similares a los obtenidos con la estimulación del nervio hipogloso [27].

Ya que la contracción del músculo geniogloso también se alcanza con la neuroestimulación eléctrica del nervio hipogloso [3], se estudiaron sus efectos en animales, y se observó un incremento del flujo de aire inspiratorio máximo y una disminución de la colapsabilidad de la VAS, al disminuir la Pcrit [28]. En un estudio de gatos anestesiados, la estimulación de los nervios hipogloso y glosofaríngeo mostró un incremento del diámetro de la vía aérea con mayor efecto del diámetro lateral sobre el anteroposterior [29].

Se han encontrado efectos similares al comparar la estimulación proximal o distal del nervio [24], su estimulación bilateral o unilateral [30], y su estimulación total o selectiva [31,32]. En experimentos en perros con estimulación crónica del nervio hipogloso con implantes bilaterales se encontró una mejoría del flujo aéreo durante la obstrucción inducida de la VAS y no se evidenciaron daños del nervio hipogloso secundarios a la estimulación crónica [2,33], por lo que se cree que es un dispositivo seguro [12].

Estimulación del nervio hipogloso en modelos humanos

Los primeros estudios en humanos se realizaron con estimulación transcutánea submental o intraoral de los músculos de la VAS. Estos estudios mostraron que se redujo la duración y la frecuencia de las apneas [34,35], el endurecimiento

de la faringe [36], así como dilatación y disminución de la colapsabilidad faríngea [37-39] y mejoría del ronquido [40]. Posteriormente se documentó una disminución del índice apnea-hipopnea [41,42] e incremento del flujo de aire inspirado, pero con persistencia de somnolencia diurna [35].

Hida y colaboradores [35] indagaron por los efectos de la estimulación submental y reportaron que duran alrededor de dos noches después de cinco noches de estimulación, con mejoría del índice apnea-hipopnea, de la duración y frecuencia de la apnea, de la saturación de la oxihemoglobina, de la cefalea matutina y de la somnolencia diurna excesiva. Sin embargo, con cinco noches de estimulación no hubo mejoría completa del trastorno respiratorio durante el sueño.

Con la estimulación intramuscular con electrodos en el músculo geniogloso se evidenció mejoría parcial en el índice apnea-hipopnea [12], aumento del diámetro de la VAS con mejoría en su colapsabilidad [38,39] y aumento del flujo de aire inspirado [43]. Tanto los estudios en animales como algunos estudios en humanos han mostrado que la estimulación del nervio hipogloso produce una disminución de la Pcrit, aproximadamente de 5 cm H₂O, por lo cual se considera que los pacientes con mayor probabilidad de respuesta a esta terapia serían los que tengan Pcrit basal cercana a la presión atmosférica (0-4 cm H₂O) [12,44].

Al igual que en los estudios en animales, se encontró que la estimulación del músculo geniogloso mejora la obstrucción de la VAS, al disminuir la Pcrit [8,25,45,46], al parecer al reducir la presión extrafaríngea [47]. Así mismo, se evidencia respuesta más favorable en pacientes con lenguas más largas y con la estimulación selectiva de las fibras musculares horizontales-longitudinales [26], sin ser necesaria la protrusión de la lengua, pues la estimulación del músculo geniogloso agranda la velofaringe de forma lateral predominantemente [48]. Si bien estas técnicas reportaron una reducción de la colapsabilidad faríngea, un incremento del volumen inspiratorio máximo (Vimax) y una disminución del índice apnea-hipopnea [3], una gran limitación fue la tendencia a los despertares [2,3,34,35,41], debido a la estimulación sensitiva, lo cual limitó su aplicación a largo plazo [3].

El primer estudio de fase I de un sistema implantado de estimulación del nervio hipogloso lo reportaron en el 2001 Schwartz y colaboradores [9]. Este consistía en un sistema generador de pulso como un marcapasos, un electrodo tripolar de medio manguito estimulante de nervio periférico implantado de forma subcutánea en el nervio y un sensor de presión intratorácica. El estímulo estaba sincronizado con la inspiración, y contaba con una unidad autocontrolada para iniciar la programación cuando el paciente lo deseaba, con un tiempo de

latencia preestablecido [2]. Este estudio se llevó a cabo en 8 pacientes, y reportó reducción del índice apnea-hipopnea, mejoría en la oxihemoglobina sin despertares del sueño y adecuada seguridad, con ausencia de efectos adversos y buena tolerancia a largo plazo en todos los pacientes. Sin embargo, hubo limitaciones técnicas (ruptura del sensor) que detuvieron la investigación a largo plazo de este sistema [3,10].

En el 2009 se retomó el estudio de este mecanismo implantable con dos estudios fase II con un nuevo sistema mejorado similar, pero que ya no dependía de la presión intratorácica. Eastwood y colaboradores [3] publicaron en el 2011 los resultados de un seguimiento durante 6 meses (con el sistema Apnex Medical Inc., St Paul, Minnesota, Estados Unidos) y mostraron el 50% de disminución del índice apnea-hipopnea y mejorías en la oxihemoglobina y en la escala de somnolencia de Epworth [10]. Schwartz y colaboradores [49] estudiaron el mismo sistema y mostraron que la estimulación del nervio hipogloso con incrementos graduados aumenta el flujo de aire sin causar despertares del sueño de forma dosis-respuesta.

Badr y colaboradores [50] reportaron sus resultados con una modificación del sistema inicial Inspire por un seguimiento de dos años y mostraron seguridad a largo plazo. Posteriormente, Rodenstein y colaboradores [51] llevaron a cabo un

estudio de fase III (terapia de estimulación para la reducción de apnea) que permitía una estimulación continua (tónica) del nervio hipogloso, sin necesidad de sincronizarla con la respiración, y mostraron, tras un seguimiento de 12 meses, mejorías en el índice apnea-hipopnea, en la oxihemoglobina y en la escala de Epworth; reportaron solo dos episodios transitorios de paresia lingual; hubo adecuada adherencia, sin episodios de despertares.

Conclusiones

Los dispositivos para la estimulación del nervio hipogloso son un método adecuado de tratamiento para la apnea del sueño. Los estudios realizados en los últimos años evidencian resultados prometedores en la reducción del índice de apnea-hipopnea, mejoría de la oxigenación y mayor tolerancia con mínimos efectos adversos. Sin embargo, la estimulación del nervio hipogloso es variable, por lo que sería posible que se limite a un determinado tipo de pacientes, y probablemente sea inadecuada en pacientes con AOS con un índice de apnea-hipopnea mayor a 50%, quienes pueden obtener una respuesta casi total con el uso de CPAP, y para pacientes con pobre respuesta (obesidad severa y malformaciones craneofaciales) [52].

Son necesarios más estudios sobre la capacidad de esta intervención terapéutica en la modificación a largo plazo de

la enfermedad [53], así como un estudio sobre la estimulación bilateral, una vez se haya estudiado la seguridad a largo plazo del sistema unilateral [2], para lograr aprovechar al máximo las ventajas de este dispositivo.

A medida que se tenga mayor información respecto a su uso, la estimulación del nervio hipogloso probablemente emergerá como uno de los tratamientos de elección para la AOS, en la búsqueda de lograr controlar esta entidad en sus orígenes fisiopatológicos.

Referencias

1. Farré R, Montserrat J, Navajas D. Assessment of upper airway mechanics during sleep. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;163(1-3):74-81.
2. Akinnusi M, Saliba R, El-Solh A. Emerging therapies for obstructive sleep apnea. *Lung*. 2012;190(4):365-71.
3. Eastwood P, Barnes M, Walsh J et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep*. 2011;34(11):1479-86.
4. Verbraecken J, De backer W. Upper airway mechanics. *Respiration*. 2009;78(2):121-33.
5. Remmers J, deGroot W, Sauerland E, Anch A. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*. 1978;44:931-8.
6. Gastaut H, Tassinari C, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 1965;112:568-79.
7. Ryan C, Bradley T. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99(6):2440-50.
8. Dubois A. Airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):345-6.
9. Schwartz A, Bennett M, Smith P et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(10):1216-23.
10. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(9):1365-73.
11. Rowley J, Permutt S, Willey S et al.. Effect of tracheal and tongue displacement on upper airway airflow dynamics. *J Appl Physiol*. 1996;80:2171-8.
12. Dempsey J, Veasey S, Morgan B, O'Donnell C. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
13. Oliven A, O'Hearn D, Boudewyns A et al. Upper airway response to electrical stimulation of the genioglossus in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2003;95(5):2023-9.
14. Oliven A. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(6):419-24.
15. Kribbs N, Pack A, Kline L et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):887-95.
16. Kezirian E, Boudewyns A, Eisele D et al. Electrical stimulation of the hypoglossal nerve in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2010;5:299-305.

17. Pierce R, Worsnop C. Upper airway function and dysfunction in respiration. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26(1):1-10.
18. Howard BK, Rohrich RJ. Understanding the nasal airway: principles and practice. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(3):1128-46.
19. Kaminsky DA. What does airway resistance tell us about lung function? *Respir Care.* 2012;57(1):85-96.
20. Sériès F. Upper airway muscles awake and asleep. *Sleep Med Rev.* 2002;6(3):229-42.
21. Cosío B, Rodríguez Rosado J. [Importance of the distal airway in COPD]. *Arch Bronconeumol.* 2011;47 Suppl 2:32-7.
22. White D. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1363-70.
23. Eckert D, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:144-53.
24. Eisele D, Schwartz A, Hari A et al. The effects of selective nerve stimulation on upper airway airflow mechanics. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:1361-4.
25. Bishara H, Odeh M, Schnall R et al. Electrically-activated dilator muscles reduce pharyngeal resistance in anaesthetized dogs with upper airway obstruction. *Eur Respir J.* 1995;8:1537-42.
26. Dotan Y, Golibroda T, Oliven R et al. Parameters affecting pharyngeal response to genioglossus stimulation in sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;38:338-47.
27. Oliven A, Schnall R, Odeh M. Improved upper airway patency elicited by electrical stimulation of the hypoglossus nerves. *Respiration.* 1996;63:213-6.
28. Schwartz A, Thut D, Russ B et al. Effect of electrical stimulation of the hypoglossal nerve on airflow mechanics in the isolated upper airway. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1144-50.
29. Kuna ST. Regional effects of selective pharyngeal muscle activation on airway shape. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):1063-9.
30. Bellemare F, Pecchiari M, Bandini M et al. Reversibility of airflow obstruction by hypoglossus nerve stimulation in anesthetized rabbits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:606-12.
31. Fregosi R. Influence of tongue muscle contraction and dynamic airway pressure on velopharyngeal volume in the rat. *J Appl Physiol.* 2008;104:682-93.
32. Yoo P, Durand D. Effects of selective hypoglossal nerve stimulation on canine upper airway mechanics. *J Appl Physiol.* 2005;99:937-43.
33. Goding G, Eisele D, Testerman R et al. Relief of upper airway obstruction with hypoglossal nerve stimulation in the canine. *Laryngoscope.* 1998;108:162-9.
34. Miki H, Hida W, Inoue H et al. A new treatment for obstructive sleep apnea syndrome by electrical stimulation of submental region. *Tohoku J Exp Med.* 1988;154(1):91-2.
35. Hida W, Okabe S, Miki H et al. Effects of submental stimulation for several consecutive nights in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 1994;49(5):446-52.
36. Isono S, Tanaka A, Nishino T. Effects of tongue electrical stimulation on pharyngeal mechanics in anaesthetized patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1258-65.
37. Huang J, Sahin M, Durand DM. Dilation of the oropharynx via selective stimulation of the hypoglossal nerve. *J Neural Eng.* 2005;2(4):73-80.

38. Oliven A, O'Hearn D, Boudewyns A et al. Upper airway response to electrical stimulation of the genioglossus in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2003;95(5):2023-9.
39. Oliven A, Tov N, Geitini L, Steinfeld U, Oliven R, Schwartz A. Effect of genioglossus contraction on pharyngeal lumen and airflow in sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2007;30:748-58.
40. Randerath WJ, Galetke W, Domanski U et al. Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27(2):254-9.
41. Decker M, Haaga J, Arnlod JL et al. Functional electrical stimulation and respiration during sleep. *J Appl Physiol*. 1993;75:1053-61.
42. Miki H, Hida W, Chonan T et al. Effects of submental electrical stimulation during sleep on upper airway patency in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1285-9.
43. Schwartz A, Eisele DW, Hari A et al. Electrical stimulation of the lingual musculature in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1996;81:643-52.
44. Smith P, Eisele D, Podszus T et al. Electrical stimulation of upper airway musculature. *Sleep* 1996;19(10):S284-7.
45. Oliven A, Tov N, Geitini L et al. Effect of genioglossus contraction on pharyngeal lumen and airflow in sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2007;30(4):748-58.
46. Oliven R, Tov N, Odeh M et al. Interacting effects of genioglossus stimulation and mandibular advancement in sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2009;106(5):1668-73.
47. Oliven A, Kaufman E, Kaynan R et al. Mechanical parameters determining pharyngeal collapsibility in patients with sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2010; 109: 1037-44.
48. Dotan Y, Golibroda T, Netzer A, Oliven A. Interaction between tongue movement and velopharyngeal size and stability during genioglossus stimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A2725.
49. Schwartz A, Barnes M, Hillman D et al. Acute upper airway responses to hypoglossal nerve stimulation during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):420-6.
50. Badr M, Oliven A, Maurer J. Predictor of response for upper airway stimulation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A2727.
51. Mwenge G, Rombaux P, Dury M et al. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *Eur Respir J*. 2013;41(2):360-7.
52. Barbé F, Masa JF. Hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2013;41(2):257-8.
53. Rodenstein D, Rombaux P, Lengele B et al. Residual effect of THN hypoglossal stimulation in obstructive sleep apnea: a disease-modifying therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1276-8.

Correspondencia

Irene Camila Pérez
 icperez@husi.org.co
