

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE IMAGEN EN CEFALOMETRÍAS DE PACIENTES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO.

ESTUDIO PILOTO

Corvacho G ¹, Vargas V ², Suárez A³ Otero L⁴

1. Odontólogo. Residente Cirugía Maxilofacial. Facultad de Odontología. Pontificia Universidad Javeriana

2. Odontólogo. Residente Cirugía Maxilofacial. Facultad de Odontología. Pontificia Universidad Javeriana

3. Esp. Epidemiología y Salud pública. Docente de pregrado y postgrado Pontificia Universidad Javeriana

4. Odontóloga. MsC. PhD. Docente de posgrado. Centro de investigaciones odontológicas. Facultad de odontología. Pontificia Universidad Javeriana.

RESUMEN

Antecedentes: El diagnóstico de apnea obstructiva del sueño (AOS) se basa en la evaluación clínica y del sueño mediante la polisomnografía. Adicionalmente las medidas cefalométricas se han utilizado como predictores de alta sospecha de AOS. Por esta razón se expone la necesidad de tener herramientas de detección imagenológicas precisas y fáciles de usar como los biomarcadores de imagen.

Objetivo: Identificar potenciales biomarcadores de imagen en la radiografía lateral de cráneo que puedan ser utilizados para el diagnóstico de AOS en adultos.

Método: Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal retrospectivo, con orientación al análisis de casos y controles estratificado por grupos de edad y sexo. Los casos fueron definidos como pacientes diagnosticados con apnea obstructiva del sueño mediante polisomnografía. Los controles presentaban características similares a los individuos del grupo caso. Todos los individuos contaron con radiografías laterales de cráneo para su posterior análisis cefalométrico, a través del programa software Nemotec S.L 2018. Adicionalmente de las polisomnografías realizadas se extrajeron datos del IAH, ritmo cardiaco, RERA, IDR y saturación de oxígeno. Las pruebas estadísticas empleadas para el análisis de los resultados fueron t student, kruskal-wallis, y chi cuadrado.

Resultados: 65 individuos fueron incluidos en el estudio. 34 individuos con AOS y 31 sin AOS. Los pacientes con AOS mostraron diferencias estadísticamente significativas para: La desaturación nocturna ($P = <0,0001$), el índice de disturbios respiratorios ($P = <0,0001$) y los RERA ($P = 0,0008$). Adicionalmente, Los pacientes con AOS presentaron con mayor frecuencia maloclusión esquelética clase II y patrón facial hiperdivergente. El 60% de los pacientes con AOS severa demostraron aumento de la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides. Esta distancia fue estadísticamente significativa ($P = 0,002$) y mostró un mayor riesgo para AOS (OR de

10.89 (IC= 95% 1.39-85.13). Asimismo, se encontró una asociación entre el aumento de la distancia plano mandibular y el hueso hioides con la desaturación nocturna con un OR de 3.91 (IC= 95% 1.17 -14.79). Hubo una tendencia de significancia del espacio faríngeo superior disminuido (P= 0,002) y el aumento de la distancia del paladar con el riesgo para AOS (P= <0,001)

Conclusión: Los resultados de este estudio mostraron una correlación entre la presencia de AOS, la desaturación nocturna y el grado de severidad de AOS con la distancia del hueso hioides al plano mandibular aumentada, el espacio faríngeo superior disminuido, y la longitud del paladar aumentada. Estos resultados sugieren que estas variables cefalométricas se podrían considerar como posibles biomarcadores de imagen para AOS.

Palabras Clave: *Biomarcadores de imagen, AOS, Cefalometría, Polisomnografía.*

ABSTRACT

Background: The diagnosis of obstructive sleep apnea (OSA) is based on the clinical presentation and sleep evaluation through polysomnography. Additionally, cephalometric measurements have been used as predictors of highly suspicious OSA. For this reason, the necessity of having precise image detection tools, as easy to use as image biomarkers.

Objective: To identify potential image biomarkers using a lateral view of the cranium which could be utilized to diagnose OSA in adults.

Method: We used an observational analytical study of a retrospective transversal view, oriented to the analysis of cases and controls, stratified by age and gender groups. The cases were defined as patients diagnosed with obstructive sleep apnea using polysomnography. The controls presented with similar characteristics to the individuals in the case group. All the subjects had lateral view x-rays of the cranium for their subsequent cephalometric analysis by means of the software program Nemotec S.L. 2018. In addition to polysomnography, IAH, cardiac rhythm, RERA, IDR, and oxygen saturation were taken. The t student, Kruskal-Wallis, and chi square were the statistical tests used to analyze the results.

Results: 65 subjects were included in the study. 34 subjects with OSA and 31 without OSA. The patients with OSA showed significant statistical differences for: nocturnal desaturation (P= <0.0001), the index of respiratory disturbances (P =<0.0001) and the RERA (P =0.0008). Additionally, the patients with ASO presented with higher frequency of class II skeletal malocclusion and a hyperdivergent facial pattern. 60% of the patients with severe ASO showed a distance increase between the mandibular plane and the hyoid bone. This distance was statistically significant (P = 0.002) and showed a higher risk for ASO (OR 10.89 (IC=95% 1.39-85.13)). Likewise, we found an association between the increased distance of the mandibular plane and the hyoid bone with nocturnal desaturation, with an OR of 3.91 (IC= 95% 1.17-14.79). there was a significant tendency for the decrease of the superior pharyngeal space (P=0.002) and increase in distance of the palate with a risk of ASO of (P= <0.001)

Conclusion: the results of this study showed a correlation between the presence of ASO, nocturnal desaturation and the level of severity of ASO with the distance of the hyoid bone

to an increased mandibular plane, a decreased superior pharyngeal space, and an increased longitude of the palate. These results suggest that these cephalometric variables could be considered as possible image biomarkers for ASO.

Key Words: Image biomarkers, ASO, Cephalometry, Polysomnography.

INTRODUCCION

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio caracterizado por obstrucciones repetitivas completas (apnea) o parciales (hipopnea) de la vía aérea respiratoria superior durante el sueño (1). Las manifestaciones clínicas incluyen ronquidos, somnolencia diurna y dolores de cabeza matutinos. (2,3) El diagnóstico de (AOS) se basa en la evaluación clínica de síntomas y factores de riesgo, así como en una evaluación del sueño mediante la polisomnografía que se considera el “Gold estándar” para su diagnóstico. (4) Este método permite confirmar y clasificar la severidad de la enfermedad, Sin embargo, presenta algunas limitaciones relacionadas con costos e incomodidad para el paciente. Adicionalmente, este examen no permite identificar el lugar anatómico de obstrucción que genera la AOS. (2) Por esta razón, la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) expone la necesidad de contar con herramientas adicionales de detección y diagnóstico que permitan implementar la medicina de precisión. Una de las áreas de mayor investigación actualmente dentro de la medicina de precisión es la identificación de biomarcadores. (5)

Un biomarcador se define como una característica que mide y evalúa objetivamente indicadores de procesos biológicos, normales, patogénicos o de respuestas a una intervención terapéutica, por tal razón un biomarcador debe ser altamente sensible y específico, de fácil manejo y de bajo costo. (7). El término de biomarcador de imagen se define como la extracción de características cuantificables de imágenes médicas para la evaluación de hallazgos normales o patológicos, el grado de cambio y el estadio de la enfermedad. (6) La radiografía de perfil es una de las pruebas diagnósticas que se han propuesto y considerado para la identificación de biomarcadores de imagen en AOS. Empleando un análisis relativamente económico como es la cefalometría, sería posible evaluar biomarcadores de imagen que pueden ser correlacionados con la severidad de la apnea obstructiva del sueño, a través de indicadores evaluados en la polisomnografía tales como el índice de apnea-hipopnea (IAH), índice de micro despertares y porcentaje de saturación de oxígeno. (8). Por lo anterior, la cefalometría es útil como predictor ante la sospecha de AOS en los pacientes que asisten a consulta. La cefalometría tiene una sensibilidad del 97%, con una especificidad entre el 40% y el 60% para orientación diagnóstica de alta sospecha de AOS. (9) A pesar de no ser un método diagnóstico tridimensional, la radiografía lateral de cráneo proporciona mediciones lineales y angulares que son esenciales para localizar los puntos de obstrucción de la vía aérea;

(10) en este sentido se utiliza en la evaluación de las vías aéreas respiratorias superiores como ayuda en el diagnóstico de pacientes con AOS. (11)

Maltais y col (1991) realizaron medidas cefalométricas en pacientes roncadores y no roncadores con AOS y sin AOS diagnosticados mediante IAH y se observó que la distancia desde el plano mandibular hasta el hueso hioides (MP-H) y la longitud del paladar blando se encuentran aumentados en los pacientes con AOS que en los pacientes roncadores sin diagnóstico de AOS. (17) Hou y col. en el año 2006 describen que las estructuras anatómicas que se relacionan con la predisposición de presentar AOS son: la longitud mandibular (Co-Gn), la longitud maxilar (ENA-ENP), la posición de los maxilares con respecto a la base de cráneo (ángulo SNA-SNB), la discrepancia maxilo-mandibular (ANB) y la posición del hueso hioides. (MP-H). (19) Borges y col. en el año 2013 correlacionaron medidas antropométricas y de cefalometría con la severidad de AOS usando el índice de apnea hipopnea (IAH) y concluyeron que existe un aumento del ángulo ANB y una disminución de la vía aérea retrolingual. (11) Kumari y col. en 2017 demostraron que la distancia del plano mandibular (MP) al hueso hioides (H) está relacionado con el riesgo de presentar AOS y que una posición más inferior del hueso hioides se asocia con una disminución de la vía aérea postero superior ocasionando obstrucción. (16).

El objetivo del presente estudio fue identificar potenciales biomarcadores de imagen en la radiografía lateral de cráneo que puedan ser empleados en medicina de precisión para orientar el diagnóstico de AOS en adultos.

MATERIALES Y METODOS

Diseño de estudio

La presente investigación fue desarrollada a través de un diseño de estudio de corte transversal con análisis de casos y controles estratificado por edad y sexo. Se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia. La población estuvo conformada por 65 individuos en el rango de 30 a 75 años. Se analizaron 34 casos y 31 controles. Se excluyeron pacientes edéntulos, con malformaciones craneofaciales congénitas o traumáticas, síndromes, enfermedades neurológicas o psiquiátricas, y pacientes con cirugías craneofaciales previas.

Los casos fueron definidos como individuos diagnosticados con AOS Y los controles como individuos con diagnóstico negativo para AOS mediante polisomnografía. Los casos y controles provenían de la misma cohorte de pacientes atendidos en la facultad de odontología de la Universidad Javeriana con condiciones demográficas similares. Los datos fueron tomados mediante los resultados de análisis cefalométricos de radiografías laterales de cráneo realizados a través del programa software *Nemotec S.L 2018* y de las polisomnografías realizadas mediante el polisomnógrafo portátil de la facultad de odontología de la Universidad Javeriana y por polisomnografías de pacientes remitidos

del hospital universitario San Ignacio. En las polisomnografías se evaluaron los resultados de IAH, ritmo cardiaco, IDR, RERA y saturación nocturna.

Las variables sujeto de análisis de la presente investigación se relacionaron con las variables sociodemográficas correspondientes a la edad, el género y las comorbilidades. Por su parte las medidas de la radiografía de perfil se obtuvieron a partir de los análisis cefalométricos según el análisis de Mc Namara, Steiner, y Burstone y Legan.

PROCEDIMIENTO

Este estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de la facultad de odontología de la universidad javeriana CIEFOUJ Acta NO.OD-0249. Todos los participantes aprobaron y firmaron el consentimiento informado. Una vez se obtuvieron los medios diagnósticos de cada uno de los pacientes se procedió a determinar las medidas de la cefalometría y la polisomnografía. La edad, el género y las comorbilidades fueron extraídas de la revisión de la historia clínica de cada paciente.

Análisis polisomnográfico

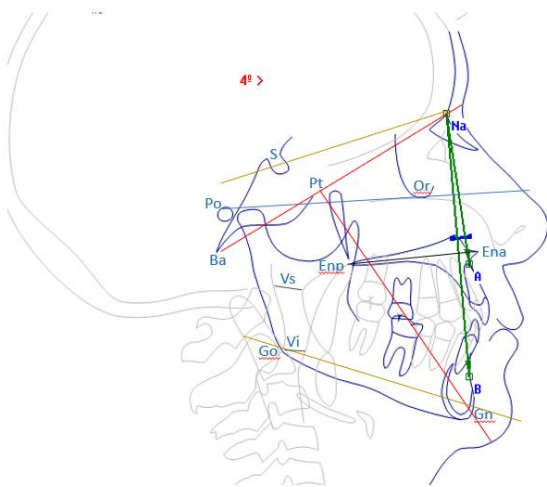
A partir de los resultados de la polisomnografía fueron obtenidos los siguientes valores:

- IAH que se define como la suma de apneas e hipopneas por horas de sueño. Este índice determina la severidad así: Negativo para Apnea del sueño, leve cuando hay entre 5 y 15 apneas por hora, moderado si el paciente tiene entre 15 y 30 apneas por hora; y severa cuando pasa de 30 apneas por hora. (12).
- La saturación de oxígeno que se define como la cantidad de oxígeno disponible en la sangre, esta medida se obtiene mediante la oximetría de pulso y se utiliza para ayudar a clasificar las apneas e hipopneas, cuando hay una disminución del 3% o un 4% de desaturación de oxígeno asociadas al evento respiratorio. (12). El valor normal de saturación de oxígeno es 95 - 100%. un valor más inferior el de 90% se considera desaturación.
- RERA se define como los eventos que limitan el flujo del aire asociados con despertares que no cumplen con los criterios de puntuación para hipopneas y apneas, se caracterizan por episodios respiratorios sin desaturación de oxígeno concomitante, que pueden producir somnolencia diurna y deterioro funcional (14).
- El índice de disturbio respiratorio (IDR) se define como el número de apneas, hipoapneas y RERAS por hora de sueño. (13).
- El ritmo cardiaco se define como el número de veces que el corazón realiza el ciclo completo de llenado y vaciado de sus cámaras en un determinado tiempo. Se mide siempre en contracciones por minuto (12)

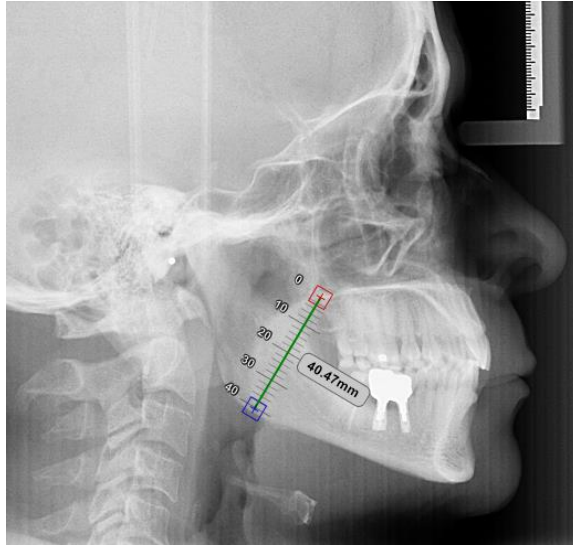
Análisis cefalométrico

A partir del análisis de las radiografías laterales de cráneo se obtuvieron las siguientes medidas cefalométricas mediante los análisis cefalométricos de Mc Namara, Steiner y Burstone y Legan:

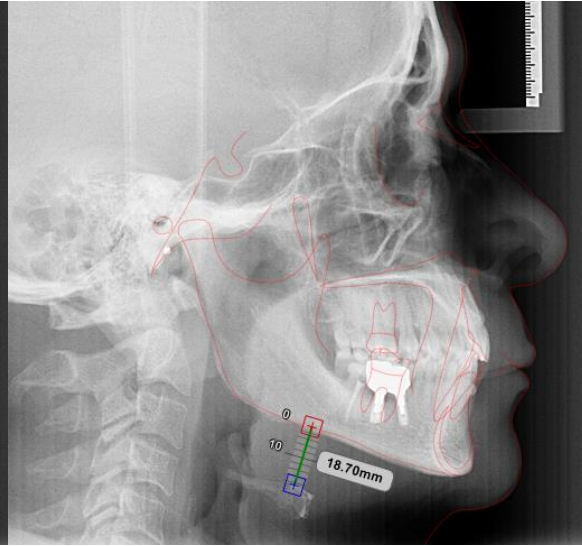
- Ángulo formado por los planos N-A y N-B (ANB): discrepancia de los ángulos formados por los planos Nasion al punto A y Punto B.
- Tamaño del maxilar superior (ENP-ENA): medida en mm desde espina nasal posterior hasta espina nasal anterior
- Plano mandibular -Base de cráneo: El ángulo formado por la base de cráneo (GO-GN) y el plano SN que indica la dirección del crecimiento,
- Eje de crecimiento: El ángulo formado entre Ba-N y Pt-Gn que indica el eje o vector de crecimiento,
- Vía aérea inferior: La distancia desde la base de la lengua hasta la pared faríngea posterior que indica la distancia de la vía aérea inferior.
- Vía aérea superior: La distancia entre pared posterior de la faringe y el velo del paladar que indica la longitud de la vía aérea respiratoria superior.
- Longitud de paladar blando: La distancia entre la espina nasal posterior y la punta inferior del paladar blando que indica la longitud del paladar blando,
- Posición de hueso hioides con respecto a plano mandibular: La posición del hueso hioides en sentido vertical determinada por una línea perpendicular desde el plano mandibular que pase por el punto más posterior y superior del hueso hioides,
- Posición de maxilar superior: La ubicación anteroposterior del maxilar superior tomada como la distancia que existe entre el punto A y una línea perpendicular a Frankfort (Po-Or) que baje desde Nasion,
- Posición de maxilar inferior: La ubicación anteroposterior del maxilar inferior tomada como la distancia que existe entre el punto pogonion (Pg) y una línea perpendicular a Frankfort (Po-Or) que baje desde Nasion



(Medidas de Análisis Cefalométrico)



**LONGITUD PALADAR
BLANDO**



**DISTANCIA HUESO HIODES-
PLANO MANDIBULAR**

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos a partir de los medios diagnósticos fueron digitados en una matriz de Excel de Microsoft para su posterior análisis a través del programa R versión 4.0.4. Se realizó emparejamiento por edad a través del método del valor más próximo con una diferencia entre los puntajes de propensión de 0.1. Posteriormente se ejecutó un análisis descriptivo de las variables según su naturaleza. Para las variables continuas se estimó la media como medida de tendencia central, la desviación estándar y el rango intercuartílico con medidas de variación. Para las variables categóricas se estimó la frecuencia. Así mismo se realizó un análisis bivariado para realizar la comparación de los individuos pertenecientes a cada uno de los grupos. Para las variables continuas de comportamiento normal se utilizó una prueba t Student, para variables de comportamiento no normal o variables con múltiples grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, y chi cuadrado para las variables dicotómicas.

Posterior al emparejamiento, se empleó prueba t Student y de regresión logística condicional. Adicionalmente se calcularon OR para las variables que resultaron ser estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Descripción de la población

Sesenta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio, 34 pacientes con diagnóstico de AOS y 31 sin diagnóstico de AOS. Dentro de los pacientes con AOS 29.41% tenían AOS severa, 32.35% moderada y 38.23% leve.

Los pacientes con AOS tuvieron una edad promedio de 52.3 años (SD=9.81). Se observó una proporción similar de mujeres en pacientes con apnea leve y moderada. Dentro de los diferentes grupos de severidad, se observaron similares distribuciones para ritmo cardíaco y similares distribuciones para las variables cefalométricas, el tamaño maxilar y longitud del paladar en pacientes con AOS.

Los pacientes con AOS presentaron con más frecuencia maloclusión esquelética clase II en todos sus grados de severidad leve, moderada y severa. Los pacientes con AOS severa oclusión esquelética clase I en un 40%, mientras que en AOS leve el porcentaje de clase I fue 15.4%. Y en AOS moderada el porcentaje de clase I fue 9.1%.

En cuanto al patrón facial, la hiperdivergencia fue más frecuente en los pacientes con AOS moderada y severa, mientras que la AOS leve se presentó con más frecuencia en pacientes con patrón facial hipodivergente en un 53.8%. El 60% de los pacientes con AOS severa reportaron aumento de la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides.

La desaturación nocturna ($P = <0,0001$), el índice de disturbio respiratorio ($P = <0,0001$) y los eventos respiratorios que interrumpen el sueño ($P = 0,0008$) se observaron con mayor frecuencia en pacientes con AOS severa comparándolos con pacientes que presentaban AOS leve o moderada (**Tabla 1**).

Tabla 1. Distribución de valores cefalométricos y polisomnográficos de acuerdo con el grado de severidad de AOS.

	AOS Leve	AOS Moderada	AOS Severa
Edad	51.3 (+/-10.4)	50.5 (+/-10.6)	55.4 (+/-8.6)
Sexo Femenino (%)	46.2	54.5	40
Hipertensión arterial (%)	30.8	27.3	80
Oclusión Esquelética			
Clase I	15.4	9.1	40
Clase II	69.2	72.7	50
Clase III	15.4	18.2	10
Tamaño maxilar			
Tamaño normal	38.5	36.4	40

Micrognatismo Maxilar	61.5	63.6	60
Patrón facial			
Hiperdivergencia	46.2	54.5	60
Hipodivergencia	53.8	36.4	30
Normodivergencia	0	9.1	10
Tipo de crecimiento eje BA-NA/PTM-GN			
Normal	38.5	63.6	40
Horizontal	7.69	18.2	10
Vertical	53.8	18.2	50
Espacio faringe inferior			
Normal	30.8	81.8	70
Aumentada	0	0	0
Disminuida	69.2	18.2	30
Espacio faringe superior			
Normal	30.8	9.1	20
Disminuida	69.2	90.9	80
Longitud del paladar			
Corto	23.1	18.2	20
Largo	76.9	81.8	80
Distancia HH-PM			
Normal	30.8	18.2	30
Disminuida	0.00	0.00	10
Aumentada	69.2	81.8	60
Posición Maxilar inferior			
Posición normal	38.5	54.5	30
Prognatismo mandibular	15.4	36.4	20
Retrognatismo mandibular	46.4	9.09	50
Posición Maxilar superior			
Posición normal	61.5	27.3	60
Prognatismo mandibular	30.8	63.6	40
Retrognatismo mandibular	7.69	9.09	0.0
Saturación O2			
Normal	61.5	36.4	20
Desaturación nocturna	38.5	63.6	80

RERA	1.85 (3.05)	1.55 (1.81)	4.6 (2.88)
IDR	10.6 (6.59)	14.5 (8.65)	24.3 (10.9)
Ritmo Cardíaco	61.8 (3.53)	64.5 (4.08)	65.7 (5.76)

(Distancia HH-MP: Distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides; RERA: Despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio; IDR: índice de disturbio respiratorio; O2: Oxígeno)

Análisis Univariado

La comparación univariada muestra que los pacientes con AOS reportaron mayor edad que los pacientes sin AOS. Así mismo, se observa que un 44.1% de los pacientes con AOS presentaron hipertensión arterial.

El 100% con AOS mostraron espacio faringeo superior disminuido, con una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0,002$). El 25% de los pacientes del grupo etario de 60 años y el 45% de los pacientes de grupo etario de 29 a 45 años presentaron un espacio faringeo normal.

El 60% de los pacientes con AOS severa demostraron aumento de la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides. Esta distancia fue estadísticamente significativa ($P= 0,002$) y mostró un mayor riesgo para AOS con un OR de 10.89 (IC= 95% 1.39-85.13). Asimismo, se encontró una asociación para el aumento de la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides con la desaturación nocturna con un OR de 3.91 (IC= 95% 1.17 -14.79). Hubo una tendencia de significancia del espacio faríngeo superior disminuido ($P= 0,002$) y el aumento de la distancia del paladar con el riesgo para AOS ($P= <0,001$)

En los pacientes con AOS se reportó solamente un caso de distancia disminuida de plano mandibular al hueso hioides. Generalmente los pacientes con AOS reportaban la distancia de plano mandibular al hueso hioides aumentada comparado con los pacientes sin AOS y fue más frecuente en el grupo etario de 50 a 59 años (77%), comparada con el grupo de pacientes entre 29 a 39 años (10%). Esta distancia fue estadísticamente significativa ($P= 0,002$) y mostró un mayor riesgo para AOS OR de 10.89 (IC= 1.39-85.13)

La longitud del paladar fue mayor en los pacientes con AOS y fue más frecuente en el grupo etario de 50 a 59 años.

La desaturación nocturna, el índice de dificultad respiratoria y los eventos respiratorios que interrumpen el sueño fueron más frecuentes en pacientes con AOS comparándolo

con los pacientes sin AOS. Un 58.5% de la población con AOS mostró desaturación nocturna comparando con un 9.7% de desaturación en pacientes sin AOS (**Tabla 2 y Figura 1**). La asociación entre desaturación nocturna presente en pacientes con AOS, con la distancia aumentada plano mandibular -hueso hioides mostró una asociación significativa con un OR de 3.91 (IC=95% 1.17 -14.79).

Tabla 2. Evaluación de variables Univariado en pacientes con AOS y AOS

	Sin AOS	AOS	Valor de P
Edad	44.1 (12.2)	52.3 (9.81)	0,008
Femenino (%)	61.3	47.1	0,37
Hipertensión arterial (%)	12.9	44.1	0,013
Oclusión Esquelética			0,11
Clase I	38.7	20.6	
Clase II	38.7	64.7	
Clase III	22.6	14.7	
Tamaño maxilar			0,75
Tamaño normal	51.8	55.3	
Micrognatismo Maxilar	44.7	48.1	
Patrón facial			0,03
Hiperdivergencia	32.3	52.9	
Hipodivergencia	38.7	41.2	
Normodivergencia	29.0	5.88	
Tipo de crecimiento eje BA-NA/PTM-GN			0,079
Normal	67.7	47.1	
Horizontal	0.02	11.8	
Vertical	32.3	41.2	
Espacio faringe inferior			0,79
Normal	58.1	58.1	
Aumentada	3.2	0.0	
Disminuida	38.7	41.2	
Espacio faringe superior			0,002
Normal	61.3	20.6	
Disminuida	38.7	79.4	
Longitud del paladar			<0,001
Corto	83.9	20.6	
Largo	16.1	79.4	
Distancia HH-PM			0,002

Normal	68	26	
Disminuida	0.00	3	
Aumentada	32	71	
Posición Maxilar inferior			0,716
Posición normal	38.7	41.2	
Prognatismo mandibular	32.3	23.5	
Retrognatismo mandibular	29.0	35.3	
Posición Maxilar superior			0,808
Posición normal	51.6	50.0	
Prognatismo mandibular	38.7	44.1	
Retrognatismo mandibular	9.7	5.9	
Saturación O2			<0,0001
Normal	90.3	41.2	
Desaturación nocturna	9.7	58.8	
RERA	0.774 (2.28)	2.56 (2.90)	0,0008
IDR	2.38 (2.01)	15.9 (10.2)	<0,0001
Ritmo Cardíaco	62.7 (6.89)	63.8 (4.62)	0,545

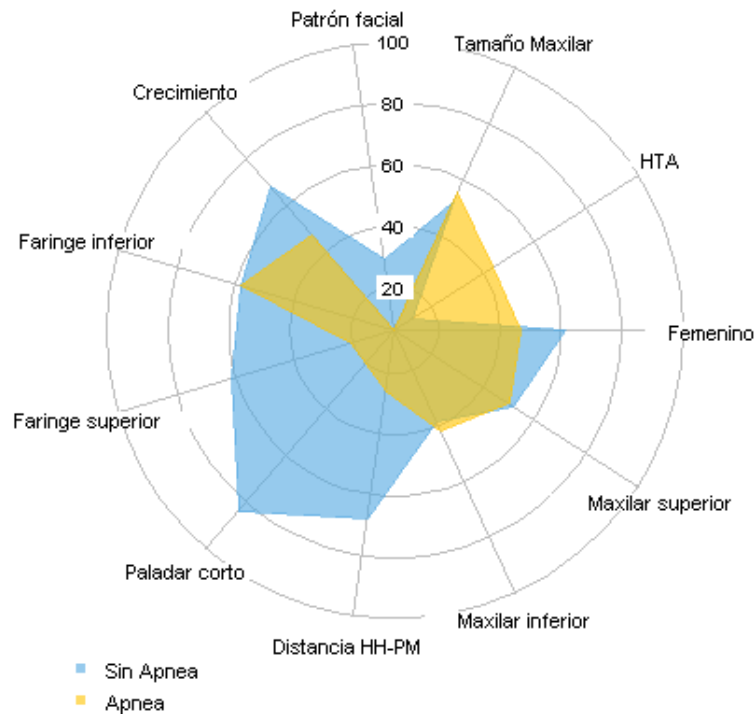
(Distancia HH-MP: distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides; RERA: Despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio; IDR: indicie de disturbio respiratorio; O2: Oxígeno)

En la figura 1 se puede observar la diferencia en la proporción de las variables cefalométricas en los pacientes con AOS comparado con los pacientes sin AOS.

Se observó que los pacientes con AOS presentan una distancia de plano mandibular a el hueso hioides aumentada, espacio faríngeo superior disminuida un patrón facial hiperdivergente, y una longitud del paladar aumentada comparado con los pacientes sin AOS en donde estas variables se encuentran en condiciones de normalidad.

Como se ejemplifica en el espacio faríngeo superior, un 60% de los pacientes sin AOS presentan un espacio faríngeo superior en normalidad en comparación con pacientes con AOS en el que únicamente el 20% presenta este espacio en norma.

Figura 1. Figura radial del comportamiento de variables demográficas y físicas de los pacientes con apnea y sin apnea.



Los valores están expresados en porcentajes. Cada punto considera la proporción de pacientes con mediciones normales. Se graficó la distribución de los pacientes de acuerdo a las variables que mostraron ser significativas en los pacientes con AOS y sin AOS.

(Distancia HH-PP. Distancia plano mandibular y el hueso hioides. HTA: hipertensión arterial)

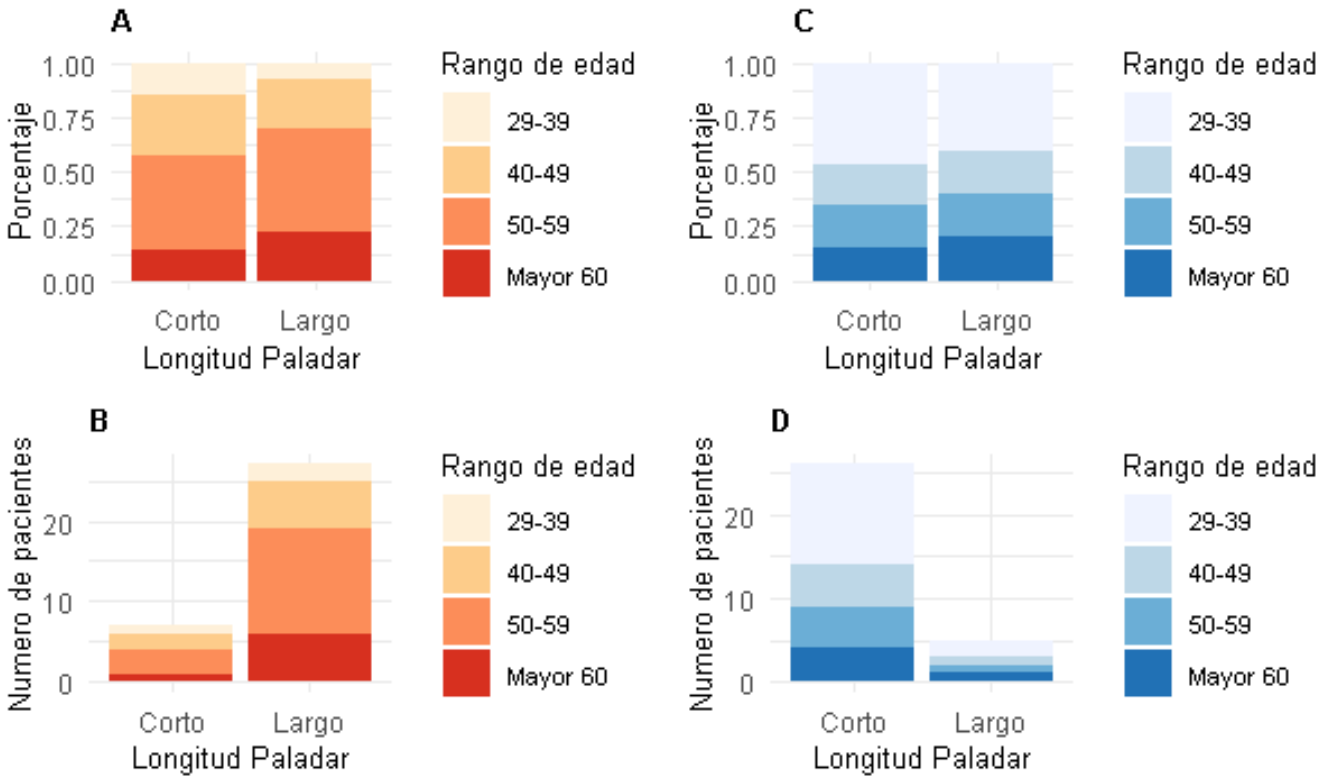
Se graficó la distribución de los pacientes de acuerdo con su edad en las variables que mostraron ser significativas en los pacientes con AOS y sin AOS.

Existen solamente 6 pacientes con AOS que presentan una longitud disminuida del paladar comparando con 26 pacientes que presentan una longitud de paladar aumentada.

El aumento de la longitud del paladar se encontró en mayor proporción en pacientes mayores de 60 años comparado con los pacientes que presentaron disminución de la longitud del de paladar con una diferencia (70.3% vs 57.2% respectivamente)

(Figura 2).

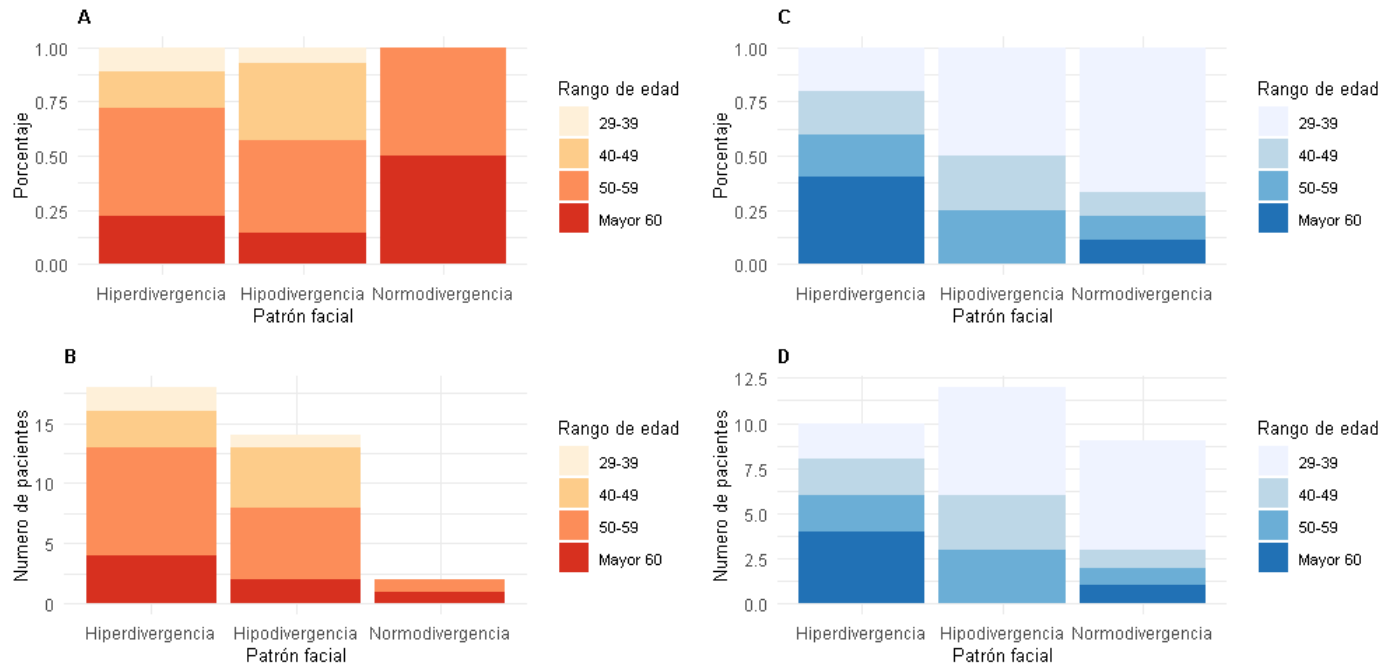
Figura 2. Distribución por rango de edad en las diferentes categorías de longitud del paladar para los pacientes con y sin AOS.



- A.** Distribución de la edad expresada en porcentaje de los pacientes con AOS con longitud del paladar corto y largo.
- B.** Número de pacientes con AOS distribuido por rango de edad en las diferentes categorías de longitud del paladar.
- C.** Distribución de la edad expresada en porcentaje de los pacientes sin AOS con longitud del paladar disminuido y aumentado.
- D.** Número de pacientes sin AOS distribuido por rango de edad en las diferentes categorías de longitud del paladar.

El patrón facial hiperdivergente se diagnosticó con mayor frecuencia en pacientes con AOS moderada y severa. Tanto para los pacientes con AOS y como para los pacientes sin AOS se observa que los pacientes mayores de 50 años presentan una mayor predisposición de presentar hiperdivergencia (72% y 60%, respectivamente), los pacientes entre 29-39 años diagnosticados con AOS presentaron un patrón facial de hiperdivergencia (66.7%) mientras que en el grupo de pacientes sin AOS reportaban hipodivergencia o normodivergencia (42.9% y 42.9 respectivamente). Los pacientes entre 40 y 49 años presentaron un patrón facial de hipodivergencia en los pacientes con AOS (**Figura 3**).

Figura 3. Distribución por rango de edad en las diferentes categorías de patrón facial para los pacientes con y sin AOS.



A. Distribución de la edad expresada en porcentaje dentro de los pacientes con AOS y las diferentes categorías de patrón facial.

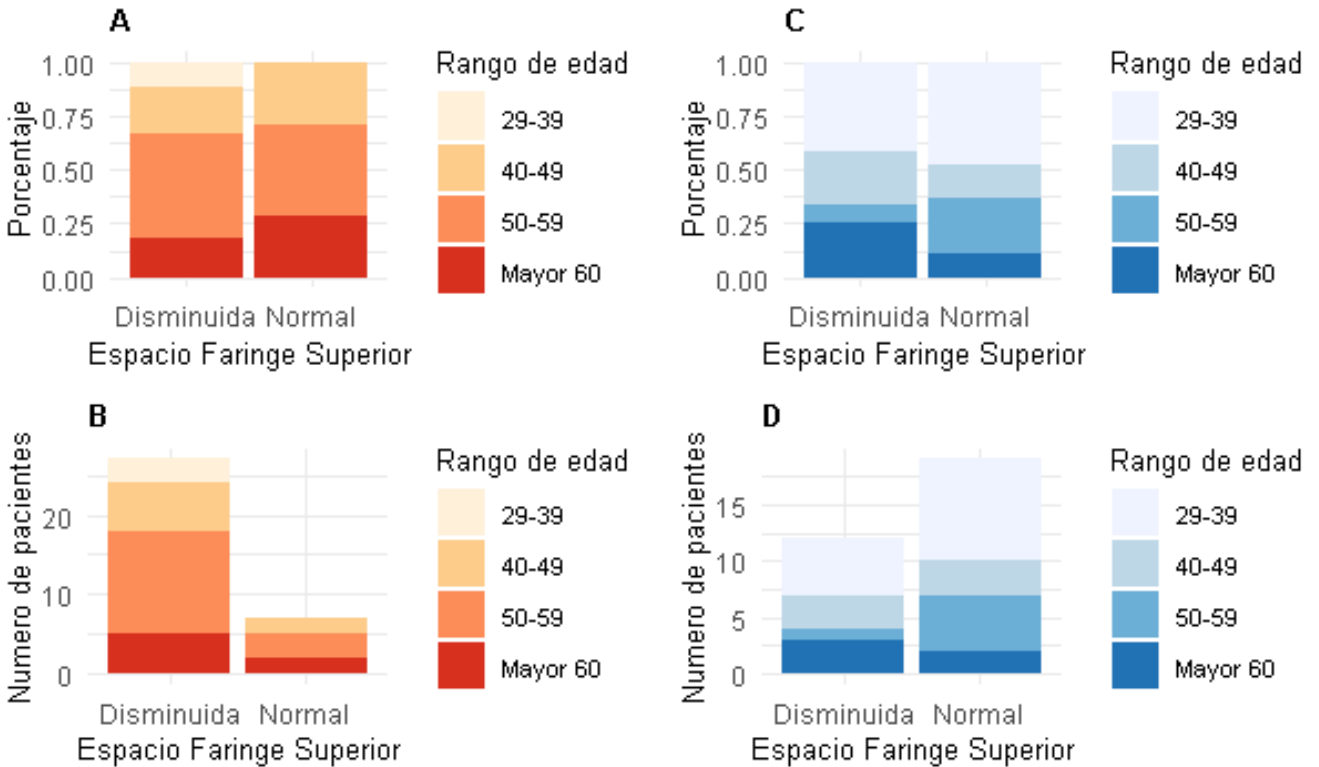
B. Número de pacientes con AOS distribuido por rango de edad en las diferentes categorías de patrón facial.

C. Distribución de la edad expresada en porcentaje dentro de los pacientes sin AOS y las diferentes categorías de patrón facial.

D. Número de pacientes sin AOS distribuido por rango de edad en las diferentes categorías de patrón facial.

En los individuos con AOS el espacio faríngeo superior se encontró disminuido en 28 pacientes. Existe una proporción del 25% de pacientes entre 50-59 años con el espacio faríngeo superior normal en los pacientes sin AOS y aproximadamente del 50% entre los 29 a 39 años (**Figura 4**)

Figura 4. Distribución por rango de edad en las diferentes categorías de espacio faríngeo superior para los pacientes y sin AOS.

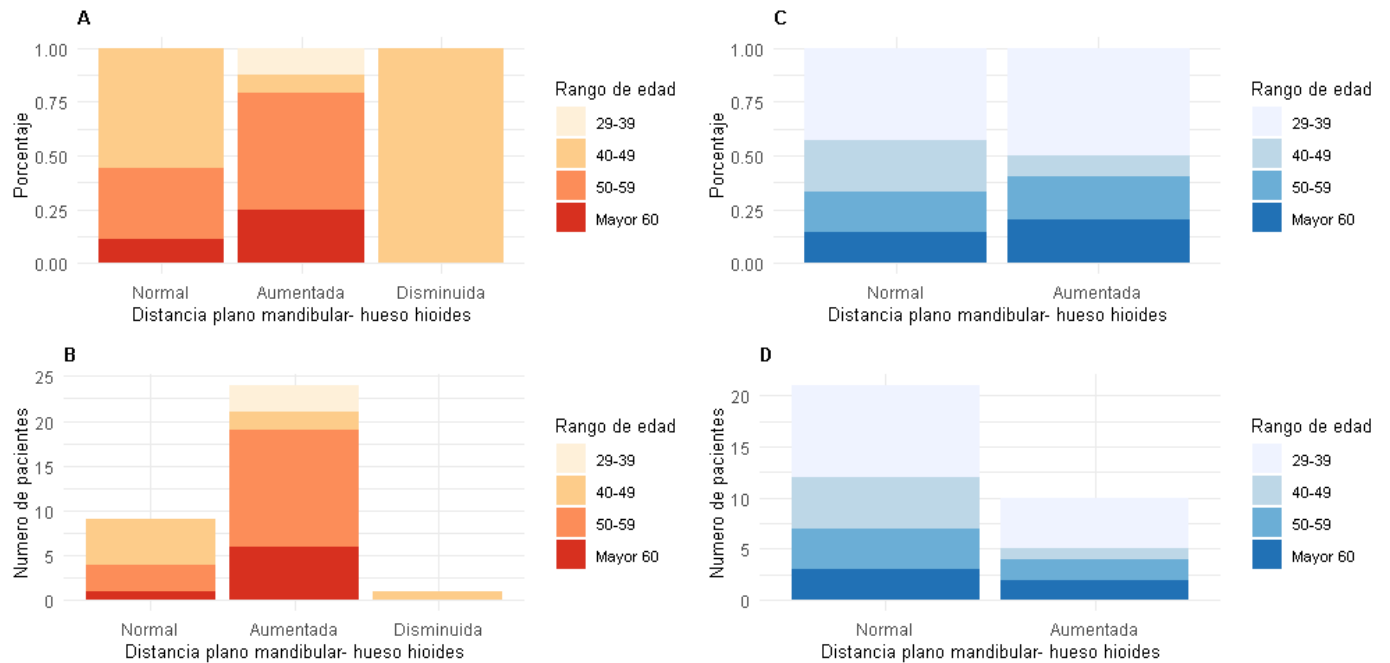


- A.** Distribución de la edad expresada en porcentaje dentro de los pacientes con AOS y el espacio faríngeo superior normal y disminuido.
- B.** Número de pacientes con AOS distribuido por rango de edad y el espacio faríngeo superior.
- C.** Distribución de la edad expresada en porcentaje dentro de los pacientes sin AOS y las diferentes categorías de espacio faríngeo superior.
- D.** Número de pacientes sin AOS distribuido por rango de edad en el espacio faríngeo superior normal o disminuido.

Considerando la edad los pacientes con AOS mayores de 50 años presentaron una distancia aumentada de plano mandibular a hueso hioides, en un 59%, mientras que en los pacientes sin AOS en este mismo grupo representaban el 40%.

En el grupo de pacientes sin AOS de edades comprendidas entre 29 a 39 años se reportó una distancia de plano mandibular a hueso hioides normal. (**Figura 5**)

Figura 5. Distribución por rango de edad en las diferentes categorías de Distancia plano mandibular - hueso hioides para los pacientes con y sin AOS



A. Distribución de la edad expresada en porcentaje dentro de los pacientes con AOS y las categorías de la distancia plano mandibular y hueso hioides.

B. Número de pacientes con AOS distribuido por rango de edad y las categorías de la distancia plano mandibular y hueso hioides.

C. Distribución de la edad expresada en porcentaje dentro de los pacientes sin AOS y las diferentes categorías de la distancia plano mandibular y hueso hioides.

D. Número de pacientes sin AOS distribuido por rango de edad y las categorías de la distancia plano mandibular y hueso hioides.

Regresión logística análisis bivariado

Teniendo en cuenta que la edad es un posible factor de confusión entre la asociación de las diferentes variables analizadas y el diagnóstico de AOS se realizó un emparejamiento por edades similares. Durante este proceso 8 controles y 14 pacientes con AOS fueron descartados del análisis, quedando 20 pacientes con AOS y 23 pacientes sin AOS. Posterior al emparejamiento, el promedio de la edad de los pacientes con AOS fue de 52.6 años (desviación estándar: 12.1) mientras que en los pacientes sin AOS fue de 48.2 (desviación estándar: 11.6).

Al realizar la regresión logística condicional para el análisis bivariado, se muestra que el aumento en la longitud del paladar fue estadísticamente significativo comparado con una longitud disminuida del paladar ($P = <0,001$; OR :26.92; CI= 5.98-270.55). Así mismo, el espacio faríngeo superior ($P = 0,002$; OR: 9.35, CI=1.17-74.51) y la distancia aumentada plano mandibular hueso hioides fueron estadísticamente significativos ($P = 0,002$; OR:

10.89, CI=1.39-85.13). Por el contrario, en el patrón facial no hubo diferencias entre los grupos. (Tabla 3)

Tabla 3. Resultados análisis regresión logística condicional.

	OR	OR lím. inf.	OR lím. sup.
Oclusión Esquelética			
Clase I	Ref		
Clase II	2.78	0.56	13.89
Clase III	1.28	0.078	20.88
Tamaño maxilar			0.75
Tamaño normal	Ref		
Micrognatismo Maxilar	0.74	0.20	2.78
Patrón facial			
Normodivergencia	Ref		
Hiperdivergencia	3.07	0.22	42.71
Hipodivergencia	2.49	0.25	24.88
Eje de crecimiento BA-NA/PTM-GN			
Normal	Ref		
Horizontal	0.00	0.00	Inf
Vertical	0.49	0.087	2.74
Espacio faringe inferior			
Normal	Ref		
Disminuida	1.21	0.89	1.63
Espacio faringe superior			
Normal	Ref		
Disminuida	9.35	1.17	74.51
Longitud del paladar			
Corto	Ref		
Largo	26.92	5.98	270.55
Distancia HH-PM			
Normal	Ref		
Disminuida	0.00	0.00	Inf
Aumentada	10.89	1.39	85.13
Posición Maxilar inferior			
Posición normal	Ref		
Prognatismo mandibular	0.67	0.12	3.75

Retrognatismo mandibular	1.00	0.21	4.83
Posición Maxilar superior			
Posición normal	Ref		
Prognatismo mandibular	1.00	0.28	3.50
Retrognatismo mandibular	0.62	0.04	9.48
HTA	7	0.86	56.89
Saturación O2			
Normal	Ref		
Desaturación nocturna	10.84	1.38	85.16
RERA			
Mayor o igual 9	Ref		
Mayor 10	0.00	0.00	Inf.

(Inf: Infinito, Lim. Inf: Límite inferior; Lim. Sup: Límite superior; Distancia HH-MP: distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides, Ref: Referencia)

Análisis de medidas cefalométricas y desaturación nocturna

Al realizar los análisis cefalométricos asociándolos con la desaturación nocturna, solo se encontró que la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides aumentada se asocia a un incremento en el riesgo a desaturación nocturna con un OR de 3.91 (IC95% 1.17 -14.79).

Otras variables cefalométricas no fueron asociadas con desaturación nocturna (**Tabla 4**)

Tabla 4. Resultados análisis medidas cefalométricas y diagnóstico de saturación de oxígeno

	OR	OR lím. inf.	OR lím. sup.
Oclusión Esquelética			
Clase I	Ref		
Clase II	1.06	0.29	4.06
Clase III	0.58	0.08	3.52
Tamaño maxilar			
Tamaño normal	Ref		
Micrognatismo Maxilar	0.64	0.19	2.07
Patrón facial			
Normodivergencia	Ref		

Hiperdivergencia	1.96	0.37	13.97
Hipodivergencia	1.18	0.20	8.73
Eje de crecimiento BA-NA/PTM-GN			
Normal	Ref		
Horizontal	0.92	0.27	3.08
Vertical	1.82	0.11	27.82
Espacio faringe inferior			
Normal	Ref		
Aumentada	Inf	0.01	Inf
Disminuida	1.20	0.37	3.81
Espacio faringe superior			
Normal	Ref		
Disminuida	2.53	0.76	9.50
Longitud del paladar			
Corto	Ref		
Largo	2.71	0.85	9.19
Distancia HH-PM			
Normal	Ref		
Disminuida	0.00	0.00	162.09
Aumentada	3.91	1.17	14.79
Posición Maxilar inferior			
Posición normal	Ref		
Prognatismo mandibular	0.53	0.11	2.23
Retrognatismo mandibular	0.68	0.17	2.62
Posición Maxilar superior			
Posición normal	Ref		
Prognatismo mandibular	1.03	0.31	3.35
Retrognatismo mandibular	0.45	0.01	5.23

(Inf: Infinito, Lim. Inf: Límite inferior; Lim. Sup: Límite superior; Distancia HH-MP: distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides, Ref: Referencia)

Análisis de medidas cefalométricas y RERA

No se encontraron asociaciones entre las variables cefalométricas y RERA dado a que el tamaño de la muestra no permitió realizar este análisis estadístico.

Análisis de medidas cefalométricas y ritmo cardíaco

Al realizar el análisis de las variables cefalométricas y el ritmo cardíaco, los individuos que presentaron crecimiento vertical en el eje BA-NA/PTM-GN presentan un incremento en el ritmo cardíaco en 3.73 ppm comparado con las personas que tienen crecimiento normal. Las otras variables cefalométricas no presentaron alguna variación en el ritmo cardíaco (tabla 5).

Tabla 5. Resultados análisis medidas cefalométricas y Ritmo cardíaco

	Coeficiente	Error estándar	P value
Oclusión Esquelética			
Clase I	Ref		
Clase II	1.72	1.67	0,307
Clase III	0.21	2.15	0,921
Tamaño maxilar			
Tamaño normal	Ref		
Micrognatismo Maxilar	1.41	1.46	0,336
Patrón facial			
Normodivergencia	Ref		
Hiperdivergencia	2.44	2.03	0,24
Hipodivergencia	-0.49	2.05	0,81
Eje de crecimiento BA-NA/PTM-GN			
Normal	Ref		
Horizontal	-0.72	2.93	0,81
Vertical	3.73	1.46	0,01
Espacio faringe inferior			
Normal	Ref		
Aumentada	-1.21	5.86	0,84
Disminuida	-2.21	1.47	0,14
Espacio faringe superior			
Normal	Ref		
Disminuida	0.38	1.47	0,80
Longitud del paladar			
Corto	Ref		
Largo	0.99	1.44	0,49
Distancia HH-PM			
Normal	Ref		

Disminuida	0.01	1.46	1,00
Aumentada	-6.40	5.93	0,28
Posición Maxilar inferior			
Posición normal	Ref		
Prognatismo mandibular	-2.88	1.75	0,10
Retrognatismo mandibular	0.69	1.67	0,68
Posición Maxilar superior			
Posición normal	Ref		
Prognatismo mandibular	-1.32	1.51	0,39
Retrognatismo mandibular	-2.66	2.79	0,35

(Distancia HH-MP: distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides, Ref: Referencia)

Análisis de medidas cefalométricas y IDR

Se encontraron medidas cefalométricas asociadas con incremento del IDR. El patrón facial con hiperdivergencia se asoció con un incremento en el valor de IDR (9.73). El espacio faríngeo superior disminuido se asoció con un aumento en el IDR (6.81). La longitud de paladar largo se asoció con un aumento del IDR en 8.50 y la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides aumentada produce un incremento en el IDR de 5.65. Las otras variables no mostraron cambios en el IDR estadísticamente significativas (tabla 6).

Tabla 6. Resultados análisis medidas cefalométricas y IDR

	Coficiente	Error estándar	P value
Oclusión Esquelética			
Clase I	Ref		
Clase II	3.45	2.89	0,177
Clase III	2.30	3.72	0,538
Tamaño maxilar			
Tamaño normal	Ref		
Micrognatismo Maxilar	1.80	2.55	0,483
Patrón facial			
Normodivergencia	Ref		
Hiperdivergencia	9.73	3.40	0,005
Hipodivergencia	4.36	3.43	0,209

Eje de crecimiento BA-NA/PTM-GN			
Normal	Ref		
Horizontal	5.46	5.22	0,300
Vertical	4.94	2.60	0,062
Espacio faringe inferior			
Normal	Ref		
Aumentada	-7.13	10.33	0,492
Disminuida	-0.93	2.60	0,722
Espacio faringe superior			
Normal	Ref		
Disminuida	6.81	2.43	0,007
Longitud del paladar			
Corto	Ref		
Largo	8.50	2.28	>0,001
Distancia HH-PM			
Normal	Ref		
Disminuida	24.68	9.61	0,012
Aumentada	5.65	2.37	0,020
Posición Maxilar inferior			
Posición normal	Ref		
Prognatismo mandibular	-0.97	3.10	0,757
Retrognatismo mandibular	2.84	2.97	0,343
Posición Maxilar superior			
Posición normal	Ref		
Prognatismo mandibular	-1.60	2.65	0,548
Retrognatismo mandibular	-0.93	4.90	0,850

(Distancia HH-MP: distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides, Ref: Referencia)

DISCUSION

La presente investigación corresponde a la fase piloto de identificación de biomarcadores de imagen en cefalometría para aplicación de la medicina de precisión en pacientes con AOS. En la presente investigación se correlacionaron medidas cefalométricas con la severidad de AOS dada por IAH, RERA, IDR, saturación de oxígeno nocturna y ritmo cardiaco para ayudar a orientar al clínico a un diagnóstico y sospecha de la enfermedad.

Los resultados de la presente investigación demuestran que en los pacientes con AOS comparado con los pacientes sin AOS, *la desaturación nocturna, el índice de disturbio respiratorio y los eventos respiratorios que interrumpen el sueño son más frecuentes*. Adicionalmente, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la severidad de AOS y las siguientes medidas cefalométricas: *aumento de longitud de paladar, disminución del espacio faríngeo superior, y aumento de la distancia del hueso hioides a plano mandibular*.

Por otra parte, frente a la distribución por edades se observó que los pacientes con AOS que presentaron un aumento en la longitud de paladar se encuentran con mayor frecuencia en el grupo de 50-59 años los cuales tienen mayor predisposición para AOS, (P= <0,001; OR=26.92 IC=5.98-270.55).

En cuanto al espacio faríngeo superior se observó disminuido en la mayoría de los pacientes con AOS principalmente en el grupo de 50-59 años, siendo factor de riesgo para AOS (P= 0,002; OR: 9.35 IC=1.17-74.51).

En el presente estudio los pacientes con AOS presentaron un aumento de la distancia de hueso hioides a plano mandibular principalmente en pacientes de 50-59 años (P= 0,002; OR: 10.89; CI=1.39-85.13).

Adicionalmente, se observó un aumento de la distancia de hueso hioides a plano mandibular con mayor prevalencia en grupo etario de 50-59 años (P= 0.002; OR: 10.89; IC=1.39-85.13) y un aumento en la longitud de paladar blando especialmente en pacientes de 50-59 años (P= <0,001; OR: 26.92 IC=5.98-270.55). Este resultado es similar al reportado por Maltais y col (1991) quienes realizaron medidas cefalométricas en pacientes roncadores y no roncadores con AOS y sin AOS diagnosticados mediante IAH y se observó que la distancia desde el plano mandibular hasta el hueso hioides (MP-H) y la longitud del paladar blando se encuentran aumentados en los pacientes con AOS que en los pacientes roncadores sin diagnóstico de AOS. (17). Este hallazgo fue reportado también por Ferguson y col (1995) quienes estudiaron la relación de las estructuras craneofaciales y la obesidad en hombres Y encontraron que los pacientes obesos tienen una posición del hueso hioides más inferior. (20)

Por su parte, Kumari y col.(2017) demostraron que la distancia del plano mandibular (MP) al hueso hioides (H) está relacionado con el riesgo de presentar AOS y que una posición más inferior del hueso hioides se asocia con una disminución de la vía aérea postero superior ocasionando obstrucción. (16). Esto se da como consecuencia del anclaje que presentan los músculos de la lengua al hueso hioides y el desplazamiento inferior de esta estructura que influye en una ubicación más posteroinferior de la lengua alterando la

permeabilidad de la vía aérea superior. (15,16). Por lo tanto, la posición del hueso hioides en una ubicación más inferior, en conjunto con el espacio faríngeo superior disminuido, pueden ser interpretados como son marcadores cefalométricos que se asocian con la presencia de AOS. (15,16). De igual manera, el presente estudio se sugiere que el espacio faríngeo superior disminuido se asocia a la presencia de AOS ($P=0,002$; $OR=9.35$ $CL=1.17-74.51$).

Lo mencionado previamente, se respalda en el estudio de Akpinar y col. en el 2011 donde se reporta que existe una correlación en el aumento de la distancia entre la espina nasal posterior a la punta de la úvula (longitud de paladar blando), el aumento del plano mandibular al hueso hioides MP-H y la disminución de la distancia de la vía aérea posterior superior en pacientes con AOS diagnosticados con polisomnografía mediante el índice de apnea e hipoapnea (IAH), nasofibrolaringoscopia y escala de Epworth (1). Del mismo modo, Stipa y Col (2019) encontraron la existencia de una relación entre la severidad de la AOS y medidas cefalométricas como la longitud del paladar blando y la posición vertical del hueso hioides con respecto a plano mandibular, soportando que estas dos medidas son predictores significativos de la presencia de AOS. (21). Esta asociación es plausible debido a que las personas con AOS y específicamente los mayores de 50 años presentan una vía aérea fácilmente colapsable debido a un aumento de elasticidad de los tejidos blandos que pueden disminuir el umbral de la vía aérea favoreciendo al colapso de esta. (18) (16).

En los estudios mencionados anteriormente se analizan y correlacionan medidas cefalométricas con la presencia o ausencia de AOS, pero ninguno de estos estudios demuestran la relación de los hallazgos de la cefalometría con características de la AOS, para su utilización como biomarcadores de imagen, teniendo en cuenta datos de la polisomnografía como lo son el IAH, los RERA, la frecuencia cardiaca, la saturación de oxígeno y los IDR. (15). En el presente estudio, al realizar los análisis cefalométricos asociados con la desaturación nocturna, se encontró que la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides aumentada incrementa el riesgo a desaturación nocturna OR de 3.91 (IC 95% 1.17 -14.79). En cuanto a RERA no se encontraron asociaciones entre las variables cefalométricas debido a la limitada frecuencia de casos de RERA aumentada y a un tamaño de muestra limitado. Teniendo en cuenta el ritmo cardiaco, las personas que presentan crecimiento vertical en el eje BA-NA/PTM-GN presentan un incremento en la frecuencia cardiaca en 3.73 ppm comparado con las personas que tienen crecimiento normal. Las otras variables cefalométricas no presentaron alguna variación en el ritmo cardiaco.

Por otro lado se sugiere que existen medidas cefalométricas asociadas con incremento del IDR como se observó en los pacientes que presentaron un patrón facial hiperdivergente donde se incrementó el puntaje de IDR en 9.73 unidades comparado con los pacientes con patrón facial normodivergente. Similarmente, el espacio faríngeo superior disminuido, la longitud del paladar aumentado y la distancia entre el plano mandibular y el hueso hioides aumentada producen incremento en el IDR y pueden ser predictores importantes para evaluar la sospecha y la severidad de AOS.

El presente estudio demostró que la longitud de paladar blando, el espacio faríngeo superior y la distancia del hueso hioides a plano mandibular fueron predictores de AOS, por lo cual se podrían ser considerados como biomarcadores de imagen asociadas con la severidad de AOS reportada por las variables polisomnografías, sin embargo los resultados de esta investigación deben interpretarse con precaución y ser validados en futuros estudios, en otras poblaciones y con un tamaño de muestra mayor, ya que una limitación del presente estudio fue el tamaño de la muestra la cual, al relacionarse con un estudio piloto, no permitió correlacionar otras variables.

Es importante diseñar futuros estudios que ayuden a implementar los biomarcadores de imagen para facilitar el diagnóstico de AOS ante la sospecha de presencia de obstrucción.

CONCLUSIONES

- Los resultados de la población analizada en la presente investigación muestran una correlación entre espacio faríngeo superior, distancia del hueso hioides al plano mandibular y longitud del paladar con la presencia de AOS demostrada por el IAH, la saturación de oxígeno, el número de micro despertares y la frecuencia cardíaca observada en la polisomnografía.
- Los resultados de este estudio sugieren que algunas variables cefalométricas pueden ser consideradas como biomarcadores de imagen para orientar el diagnóstico de AOS en medicina de precisión.

BIBLIOGRAFIA

(1) Akpınar M, Akpınar M, Çelikoyar M, Çelikoyar M, Altundag A, Altundag A, et al. The comparison of cephalometric characteristics in nonobese obstructive sleep apnea subjects and primary snorers cephalometric measures in nonobese OSA and primary snorers. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 Jul;268(7):1053-1059.

(2) de Ruyter MHT, Apperloo RC, Milstein DMJ, de Lange J. Assessment of obstructive sleep apnoea treatment success or failure after maxillomandibular advancement. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2017;46(11):1357-1362.

(3) Veys B, Pottel L, Mollemans W, Abeloos J, Swennen G, Neyt N. Three-dimensional volumetric changes in the upper airway after maxillomandibular advancement in obstructive sleep apnoea patients and the impact on quality of life. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2017;46(12):1525-1532.

- (4) Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The lancet respiratory medicine* 2019;7(8):687-698.
- (5) Light M, Owens RL, Schmickl CN, Malhotra A. Precision Medicine for Obstructive Sleep Apnea. *Sleep medicine clinics* 2019;14(3):391-398.
- (6) Sullivan DC, Obuchowski NA, Kessler LG, Raunig DL, Gatsonis C, Huang EP, et al. Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers. *Radiology* 2015;277(3):813-825.
- (7) Fleming WE, Holty JC, Bogan RK, Hwang D, Ferouz-Colborn AS, Budhiraja R, et al. Use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea. *Nature and science of sleep* 2018; 10:159-167.
- (8) Riha RL, Brander P, Vennelle M, Douglas NJ. A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep (New York, N.Y.)* 2005 Mar;28(3):315.
- (9) Ferini-Strambi L, Lombardi GE, Marelli S, Galbiati A. Neurological Deficits in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19(4):1-13.
- (10) Maschtakow PSL, Tanaka JLO, da Rocha JC, Giannas LC, de Moraes, Mari Eli Leonelli, Costa CB, et al. Cephalometric analysis for the diagnosis of sleep apnea: a comparative study between reference values and measurements obtained for Brazilian subjects. *Dental press journal of orthodontics* 2013 May;18(3):143-149.
- (11) Borges, Paulo de Tarso M, Filho ESF, Araujo, Telma Maria Evangelista de, Neto JMM, Borges, Nubia Evangelista de Sa, Neto BM, et al. Correlation of cephalometric and anthropometric measures with obstructive sleep apnea severity. *International Archives of Otorhinolaryngology* 2013 Jul;17(3):321-328.
- (12) Rundo JV, Downey R. Polysomnography. *Handbook of Clinical Neurology: Elsevier Health Sciences*; 2019. p. 381-392.
- (13) Garg R, Afifi A, Sanchez R, King T. Obstructive Sleep Apnea in Adults: The Role of Upper Airway and Facial Skeletal Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016 Oct;138(4):889-898.
- (14) Oagna A, Tobback N, Andries D, Preisig M, Vollenweider P, Waeber G, et al. Prevalence and Clinical Significance of Respiratory Effort-Related Arousals in the General Population. *Journal of clinical sleep medicine* 2018 Aug 15;14(8):1339-1345.
- (15) Stipa C, Cameli M, Sorrenti G, Ippolito DR, Pelligra I, Alessandri-Bonetti G. Relationship between cephalometric parameters and the apnoea-hypopnoea index in

OSA patients: a retrospective cohort study. *European journal of orthodontics* 2020 Jan 27,;42(1):101-106.

(16) Kumari P, Roy SK, Roy ID, Rajput AK, Prasanna Kumar MP, Datana S, et al. Changes in posterior airway space and mandibular plane hyoid distance following mandibular advancement DO. *Annals of maxillofacial surgery* 2016 Jul;6(2):182-189.

(17) Maltais F, Carrier G, Cormier Y, Sériès F. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax* 1991 Jun;46(6):419-423.

(18) Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The Male Predisposition to Pharyngeal Collapse: Importance of Airway Length. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002 Nov 15,;166(10):1388-1395.

(19) Hou HM, Hägg U, Sam K, Rabie ABM, Wong RWK, Lam B, et al. Dentofacial Characteristics of Chinese Obstructive Sleep Apnea Patients in Relation to Obesity and Severity. *The Angle orthodontist* 2006 Nov;76(6):962-969.

(20) K. A.FergusonMD. La relación entre la obesidad y la estructura craneofacial en la apnea obstructiva del sueño. in *Investigaciones clínicas; Artículos; Dormir y respirar* 1995.

(21) Stipa C, Cameli M, Sorrenti G, Ippolito DR, Pelligra I, Alessandri-Bonetti G. Relationship between cephalometric parameters and the apnoea-hypopnoea index in OSA patients: a retrospective cohort study. *European journal of orthodontics* 2020 Jan 27,;42(1):101-106.