



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS**

**EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE DESATURACIÓN DE
OXÍGENO (IDO) Y EL TIEMPO DE SATURACIÓN POR
DEBAJO DE 90% (T90), 88% (T88) Y 85% (T85) POR
POLISOMNOGRAFÍA COMO PREDICTORES DE
EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD EN
PACIENTES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO
(AOS) EN ALTITUD MODERADA.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA:
DIANA VALDÉS MALAGÓN**

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SELENE GUERRERO ZÚÑIGA**

**ASESORES DE TESIS:
DRA. MARTHA GUADALUPE TORRES FRAGA
DRA. YADIRA RODRÍGUEZ REYES**

CIUDAD DE MÉXICO, 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



CIUDAD DE MÉXICO, 2024

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Dra. Alejandra Renata Báez Saldaña

Directora de enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter

Jefa del departamento de posgrado

Dr. Juan Carlos Vazquéz García

Profesor titular

Dra. Selene Guerrero Zúñiga

Directora de tesis

Índice

• Agradecimientos.....	4
• Resumen.....	5
• Introducción.....	6
o Antecedentes.....	6
o Justificación.....	13
o Planteamiento del problema.....	14
o Pregunta de investigación.....	15
o Objetivos.....	16
o Hipótesis.....	17
• Material y métodos.....	18
o Diseño del estudio.....	18
o Lugar de estudio.....	18
o Selección de muestra.....	18
o Definición de variables.....	19
o Proceso de recolección de datos.....	24
o Análisis de resultados.....	25
o Consideraciones éticas.....	25
• Resultados.....	26
• Discusión.....	32
• Conclusiones.....	36
• Referencias.....	38

Agradecimientos

Quiero dedicar este espacio para expresar mi más sincero agradecimiento a mis padres, cuyo amor, apoyo y sacrificio han sido la base de todo lo que he logrado. Gracias por ser mi pilar en cada etapa de mi vida, tanto académica como en general, por su confianza y aliento a perseguir mis sueños siempre.

Papá y Mamá, este logro no habría sido posible sin ustedes. Su amor y apoyo incondicional, han sido mi mayor fortaleza y motivación. Este logro es tan suyo como mío.

A mis hermanas, quienes, a pesar de ser menores que yo, siempre me enseñan valiosas lecciones que me permiten aprender y crecer en el ámbito profesional y como persona. En especial durante la realización de esta tesis, en donde su ayuda en algunos momentos, fue crucial para mí, siendo su apoyo el que me hizo sentir que podía lograrlo.

Sin olvidar mis agradecimientos a mis amigos de la residencia: Arantxa, Thami, Marianita, Yovis, Isra y el resto de mis queridos coRs. Su apoyo, compañerismo y amistad han sido invaluable en este proceso. Su presencia ha hecho que los momentos difíciles sean más llevaderos y que las alegrías sean aún más significativas.

Y por último quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi tutora, la Dra. Selene, por su invaluable apoyo y guía académica durante la realización de esta tesis, quien pese al poco tiempo con el que contábamos, decidió emprender en este proyecto. Su dedicación y compromiso fueron fundamentales para el éxito de este trabajo. Estoy profundamente agradecida por todo lo que he aprendido bajo su tutoría.

¡Gracias!

Resumen

Antecedentes: La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad que se caracteriza por el colapso recurrente total o parcial de las vías respiratorias superiores durante el sueño, que provocan hipercapnia e hipoxemia y activación simpática. El diagnóstico y clasificación se basa en el índice de apneas-hipopneas (IAH), sin embargo, tiene baja precisión para predecir enfermedades cardiovasculares.

Objetivo: Estimar la asociación de los marcadores de carga hipóxica (T90, T88, T85 y el IDO3) obtenidos en estudios de polisomnografía en pacientes con AOS con eventos cardiovasculares, muerte y la persistencia de síntomas.

Material y métodos: Estudio de cohorte ambispectivo. Se incluyeron pacientes de 18 a 75 años con diagnóstico de AOS confirmado por PSG realizada en el INER entre 2014 y 2016, se excluyeron pacientes a los cuales se realizó la PSG con oxígeno suplementario (n=195) y se logró contacto por vía telefónica y otorgaron consentimiento informado 100 pacientes, a los cuales se solicitó datos sobre la mortalidad, desarrollo de enfermedades cardiovasculares incidentes, uso de CPAP y persistencia de síntomas. Con los datos obtenidos se calcularon asociaciones por medio de regresión logística para mortalidad, enfermedades cardiovasculares incidentes o persistencia de los síntomas con el IAH, clasificación de la gravedad del AOS y el T90, T88, T85 e IDO3.

Resultados: De los 100 pacientes estudiados, el 24% falleció. Los pacientes que fallecieron eran significativamente mayores, usaron menos el CPAP, presentaron una mayor proporción de AOS grave y tuvieron más hipoventilación durante el sueño. En el análisis univariado y multivariado, las variables asociadas en forma independiente a mortalidad fueron el AOS grave, la eficiencia de sueño y el uso de CPAP. Con respecto a las enfermedades cardiovasculares incidentes el único factor relacionado fue el índice de alertamientos por hora de sueño.

Conclusión: Los parámetros de carga hipóxica reportados en PSG convencional como T90, T88, T85, T80 e IDO no mostraron asociación significativa con eventos cardiovasculares incidentes y mortalidad. Dada la amplia comorbilidad al momento del estudio diagnóstico, se requieren investigaciones adicionales con mayor tamaño de muestra, que incluya pacientes diagnosticados por método simplificado.

Antecedentes:

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno del sueño que se caracteriza por el colapso recurrente total o parcial de las vías respiratorias superiores durante el sueño, debido a obstrucciones anatómicas como deformidad esquelética facial, hipertrofia adenoidea y/o de amígdalas, macroglosia, micrognatia o secundaria a causas fisiológicas como pérdida del tono de la musculatura orofaríngea, lo que resulta en una reducción sustancial (hipopnea) o un cese completo (apnea) del flujo de aire a pesar de los esfuerzos respiratorios continuos. Estas provocan hipercapnia e hipoxemia intermitente y oleadas de activación simpática (Eckert & Malhotra, 2008). El diagnóstico se lleva a cabo mediante Polisomnografía (PSG) o poligrafía respiratoria (PR). De acuerdo a la AASM el diagnóstico se realiza cuando se cumplen los puntos 1 o 2: 1) La presencia de un índice de apneas-hipopneas (IAH) $\geq$ 15/hr, predominantemente obstructivas o 2) La presencia de un IAH $\geq$ 5/hr acompañado de uno o más de los siguientes factores: excesiva somnolencia durante el día, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de la vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas (Mediano et al., 2022; Sateia, 2014).

La prevalencia del AOS en población general de edad entre 30-60 años, va de 24% en hombres y 9% en mujeres, varían en función de la metodología empleada, los criterios diagnósticos y valoración de la gravedad. Sin embargo, su alta prevalencia la convierte en un problema de salud pública (Senaratna et al., 2017). En el estudio HypnoLaus, encontraron que la prevalencia de trastornos respiratorios del sueño de moderados a grave ($\geq$ 15 eventos/hr) fue de 23.4% en mujeres y de 49.7% en hombres (Heinzer et al., 2015). EPISONO realizado en Sao Paulo Brasil reportó una prevalencia de 32.8% de los participantes (Tufik et al., 2010). Más recientemente se ha publicado otro artículo que busca analizar la carga mundial de esta enfermedad, recabando información a partir de 17 estudios realizados en 16 países y derivado de estos análisis se utilizó un algoritmo basado en datos de la OMS para calcular las cifras de prevalencia estimada en los países restantes, tomando en cuenta datos específicos como raza, índice de masa corporal (IMC) y cercanía geográfica con los datos originales, en personas de 30 a 69 años de edad, donde informan una prevalencia estimada para México de 10% con IAH

>15 (Benjafield et al., 2019). En México se cuenta con prevalencia de síntomas asociados con el sueño, del estudio PLATINO para mayores de 40 años en Ciudad de México donde se informó que la prevalencia simultánea de somnolencia excesiva diurna, ronquido y apneas presenciadas era de 2% en mujeres y 4% en hombres, sin embargo, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (EnsanutMC 2016) con representatividad nacional para mayores de 20 años que incluyó el cuestionario de Berlín reportó que 27.3% de los adultos en México se encuentra en alto riesgo de AOS y ameritarían estudio confirmatorio, la prevalencia de alto riesgo de AOS incrementa con la edad, el IMC y en las zonas urbanas, sin mostrar diferencias por sexo (Guerrero-Zúñiga et al., 2018).

Los mecanismos fisiopatológicos del AOS son complejos y multifactoriales, además de que varía entre individuos. Los componentes incluyen factores anatómicos y no anatómicos, como la anatomía de la vía respiratoria superior, la acción de los músculos encargados de la dilatación de la vía aérea superior para responder durante el sueño, los microdespertares frecuentes debido al aumento del impulso respiratorio durante el sueño (umbral de despertar bajo) y a la estabilidad del sistema de control respiratorio (ganancia de asa) (Lv et al., 2023). A continuación se describe cada uno de estos rasgos fisiopatológicos.

Las anomalías anatómicas de la vía respiratoria superior constituyen un factor importante en la patogénesis de la AOS. Las vías respiratorias están compuestas por varios músculos y tejidos blandos, pero no cuentan con un sustento rígido u óseo. En particular, contiene una parte flexible que se extiende desde el paladar duro hasta la laringe, dándole la capacidad de cambiar de forma y cerrarse momentáneamente, lo cual es esencial para el habla y la deglución durante la vigilia, sin embargo, estas mismas características también provocan que colapse en momentos inoportunos, como durante el sueño (Eckert & Malhotra, 2008). Casi todos los pacientes presentan estas anomalías en diversos grados, es decir, estenosis relativa secundaria al depósito de grasa causada por la obesidad o estenosis secundaria a anomalías en la estructura maxilofacial y una hiperplasia de los tejidos blandos. Otras causas secundarias a anomalías morfológicas se encuentran en una longitud reducida del cuerpo mandibular (Lv et al., 2023).

Otro factor implica la actividad del músculo dilatador de las vías respiratorias superiores y su capacidad de respuesta refleja, donde el geniogloso, el músculo más grande y estudiado en humanos, es el que tiene una mayor actividad en pacientes con AOS. Durante la vigilia, los pacientes con AOS parecen compensar un cambio anatómico de la vía aérea superior mediante los reflejos protectores que aumentan la actividad del geniogloso. Por lo tanto, se cree que un mecanismo importante en la patogénesis es una interacción entre la anatomía faríngea y la capacidad reducida de los músculos dilatadores para mantener las vías respiratorias permeables durante el sueño. El geniogloso está modulado por reflejos mecanorreceptivos en las vías respiratorias superiores, que responden a la presión faríngea negativa, mediante la cual el músculo se activa en respuesta a estos cambios rápidos en la presión intrafaríngea negativa. Aunque la capacidad de respuesta del músculo geniogloso puede verse alterada durante el sueño en comparación con la vigilia, el músculo responde a la presión negativa sostenida y a la hipercapnia, en particular cuando se proporcionan combinaciones de estímulos. Sin embargo, existe variabilidad entre cada paciente en la efectividad de esta respuesta compensatoria para restaurar el flujo de aire durante la carga respiratoria en el sueño (Eckert & Malhotra, 2008).

Algunos estudios han demostrado que un umbral de despertar bajo puede ser otro factor en la fisiopatogénesis del AOS. Cada evento del AOS termina con una pequeña activación cerebral, lo que se denomina despertar, microdespertar o arousal. Y la tendencia de los pacientes a despertarse fácilmente durante los trastornos respiratorios del sueño se denomina umbral de despertar bajo, el cual varía entre individuos. Por un lado, este despertar al final del evento respiratorio funcionará como un mecanismo de protección para restaurar la permeabilidad faríngea, tras la reanudación de la respiración normal y la resolución de la obstrucción de la vía respiratoria a través de mecanismos neuromusculares. Sin embargo, una disminución en este umbral es la causa de los microdespertares frecuentes en estos pacientes, lo que lleva a una interrupción en la continuidad del sueño, impidiendo un sueño más profundo y estable en donde puede reclutarse actividad de músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores por medio de mecanorreceptores (Lv et al., 2023).

En cuanto al control ventilatorio, la ganancia de asa es una medida de la inestabilidad respiratoria, que se refiere a la estabilidad del sistema respiratorio y a su capacidad para responder a una perturbación de la respiración. Hay 2 componentes principales: la ganancia del controlador y la ganancia de planta. La ganancia del controlador se refiere al control quimiorreflejo del sistema (respuestas ventilatorias al cambio en la hipoxemia e hipercapnia). Y la ganancia de planta se caracteriza por la eficiencia de responder a la excreción de CO₂ (Eckert & Malhotra, 2008). Una ganancia de controlador alta representa una respuesta exagerada de los quimiorreceptores a un pequeño cambio de PaCO₂, mientras que una ganancia de planta alta sugiere que una respuesta ventilatoria leve puede causar un cambio significativo en la PaCO₂. Cuanto mayor sea la ganancia de asa, menor será el control quimiorreflejo ventilatorio, lo que podría promover el colapso de las vía aérea en el AOS (Lv et al., 2023).

La hipoxemia intermitente (HI) se conoce como un factor importante que contribuye a la patogénesis de las comorbilidades relacionadas con el AOS. Los pacientes suelen manifestar hipoxemia intermitente, la cual es corta y de alta frecuencia, es decir, un patrón cíclico de desaturación de oxígeno que dura de 15-60 segundos, seguido de reoxigenación; siendo estos cambios cíclicos los que fomenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el estrés oxidativo y la angiogénesis, así como el aumento de la activación simpática con la elevación de la presión arterial y la inflamación sistémica y vascular con una disfunción endotelial lo que contribuye a una diversidad en la morbilidad y mortalidad condicionando a enfermedades cardiovasculares, disfunción metabólica, deterioro cognitivo y progresión del cáncer (Dewan et al., 2015).

La hipoxemia ejerce su efecto a través de los factores inducibles por hipoxia (HIF), los cuales, son activados por la baja tensión de oxígeno, e inducen una respuesta inflamatoria. El HIF-1 alfa se ha visto implicado en dislipidemia y diabetes; contribuye al aumento de reflejo quimiorreceptor fomentando hipertensión por el aumento de adrenalina y noradrenalina. De forma similar, los niveles de glucosa están relacionados con hipoxia, modulado por el incremento en el tono simpático. Por lo que estudios experimentales sugieren que una hipoxemia más profunda podría ser más dañina y que el nivel de

hipoxemia podría agregar más información clínica para la predicción de enfermedades cardiovasculares en AOS (Bikov et al., 2023).

Adentrándonos a los mecanismos fisiopatológicos de la hipoxemia en las enfermedades cardiovasculares, como ya se comentó, la hipoxemia ocasiona estimulación quimiorreflectica, lo que ocasiona una activación simpática y vasoconstricción. La hipoxemia y la reperfusión también tienen efectos importantes en la función vascular, los cuales están mediados por mecanismos como la inflamación sistémica, la liberación de endotelina y la producción atenuada de óxido nítrico (Dewan et al., 2015). Por lo tanto, se ha identificado que esta hipoxemia puede ser un desencadenante importante para aumento de la presión arterial nocturna, arritmias como fibrilación auricular o bradicardia, además potencia la isquemia cardíaca, aumentando el riesgo de infarto al miocardio y enfermedad vascular cerebral (EVC) (Javaheri et al., 2017). Entender el papel de la hipoxemia en estas patologías, puede ser importante para comprender los mecanismos de la muerte cardíaca súbita relacionada con el AOS.

Se ha observado mayor disfunción cognitiva en los pacientes con AOS y obesidad en comparación con la población general. Estudios de neuroimagen del cerebro en pacientes con AOS han demostrado cambios estructurales, morfológicos y funcionales en el cerebro, lo que sugiere un mecanismo aceptado para el deterioro cognitivo (Dewan et al., 2015). Los pacientes con AOS a quienes se diagnóstica trastorno depresivo mayor, también muestran estas lesiones neuronales mencionadas y se observan en diferentes partes del cerebro, así como una pérdida de la materia gris, en comparación de pacientes que no tienen AOS. Estos trastornos del ánimo y los síntomas depresivos pueden mejorarse con la terapia de presión positiva, además de que el tratamiento de la hipoxemia alivia los trastornos del sueño, así como el estrés psicológico (McFarlane, 2017).

Con respecto a su asociación con el riesgo de cáncer estudios in vitro han demostrado propiedades pro-oncogénicas de la hipoxi, esto mediado por el efecto postraducciona del HIF, que da como resultado una mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiogénesis, crecimiento tumoral, así como un efecto promotor a la

metástasis. Por lo que el AOS parece afectar el riesgo de cáncer o el pronóstico del cáncer (Dewan et al., 2015).

Como ya se mencionó, las guías internacionales utilizan el IAH como la medición estándar para establecer el diagnóstico y la gravedad del AOS, así mismo esta medida se ha utilizado para guiar las decisiones del tratamiento y evaluar el impacto de las diferentes enfermedades cardiovasculares, neurocognitivas y metabólicas, así como el efecto del tratamiento en estas (Martinez-Garcia et al., 2023). Sin embargo, se reconoce que tiene algunas limitaciones importantes como la falta de capacidad para reflejar los mecanismos fisiopatológicos como la duración y extensión del evento respiratorio y sus consiguientes desaturaciones, el umbral de alertamientos, la fragmentación del sueño y otros elementos (Cao et al., 2020). Esto contribuye a su capacidad limitada para predecir las consecuencias clínicas de la enfermedad o la respuesta al tratamiento, por lo que en la búsqueda de encontrar nuevos indicadores que correlacione mejor estas, se han propuesto varias métricas alternativas que reflejen la gravedad de la enfermedad basadas en el procesamiento avanzado de señales u otros análisis (Malhotra et al., 2021).

Tomando en cuenta que se ha identificado que la hipoxemia intermitente es de los principales factores que contribuye a la fisiopatogénesis de las comorbilidades asociadas al AOS, se ha destacado la necesidad de cuantificar esta hipoxemia, utilizando métricas que capturen la dimensión de las desaturaciones relacionadas con el AOS, incluida la frecuencia, duración y profundidad. Dentro de estas métricas destacan la saturación mínima durante el sueño, el índice de desaturación de oxígeno (IDO), y el tiempo de saturación por debajo de 90% (T90%), que son parámetros que se encuentran fácilmente disponibles en los informes de sueño, sin embargo, hay otros marcadores como la carga hipóxica, la duración de la desaturación y la gravedad de la misma, los cuales requieren de un software externo para su medición, lo que puede ser un inconveniente para su medición rutinaria (Bikov et al., 2023).

Recientemente se ha conocido que la hipoxemia relacionada con el sueño, medida con el T90, se correlaciona más fuertemente con eventos cardiovasculares a comparación que con el número de eventos respiratorios obstructivos (Bikov et al., 2023). En pacientes con

AOS e insuficiencia cardiaca con Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, el T90 fue un predictor importante e independiente de mortalidad por todas las causas a comparación del IAH que no encontró relación (Oldenburg et al., 2016). Estudios comparando el T90 vs. IAH como predictor de eventos cardiovasculares adversos mayores, en el modelo de Cox multivariable, encontraron que el T90 fue un predictor significativo para eventos adversos mayores no fatales con un HR (1.89), mientras que el HR de IAH no fue significativo (Xu et al., 2023). Otros estudios evaluando el riesgo de muerte súbita, encontraron que esta se predijo mejor con el IAH >20 eventos/hr (HZ:1,6), Saturación nocturna media <93% (HR: 2,93), y una saturación mínima por debajo de 78 % (HR: 2,6) (Gami et al., 2013).

El tiempo que se pasa con una saturación inferior al 80 % (T80) es una métrica que frecuentemente se puede proporcionar en los estudios de sueño, y su ventaja es que comprende tanto la profundidad de las desaturaciones como su duración (Bikov et al., 2023). En un gran estudio de cohorte, el T80 >1% fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad por todas las causas (Smagula et al., 2016). Sin embargo, no hay suficiente investigación que compare otros puntos de corte del tiempo de desaturación, además del T90, que es el más ampliamente utilizado.

El IDO, es el número promedio de episodios de desaturación por hora de grabación, por lo general se informa como el número de desaturaciones del 3% (IDO3) y/o el número de desaturación del 4% (IDO4) (Ng et al., 2017). Se ha visto que el IDO, refleja que es un mejor predictor con el grado de hipoxia durante el sueño y en el diagnóstico de AOS, siendo una métrica valiosa de detección por su relativa simplicidad y rentabilidad. Así mismo, tanto el IAH como el ODI fueron predictoras independientes de la hipertensión, siendo el IDO superior al IAH en esta predicción, otra de las razones de esta superioridad puede ser por cuestiones metodológicas, ya que el IDO como métrica tiene menos varianza que el IAH (Tkacova et al., 2014).

Por lo tanto, obtener solo el IAH de la polisomnografía (PSG), la cual contiene datos fisiológicos de gran valor, actualmente debería considerarse inadecuada y la gravedad del AOS debe estratificarse mediante una combinación del IAH y otras variables de hipoxia.

Justificación:

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un problema de salud pública por su alta prevalencia, daños a la salud y disponibilidad de tratamiento efectivo para el cual existe evidencia inconsistente de beneficio en prevención secundaria de eventos cardiovasculares entre estudios observacionales y ensayos clínicos, los motivos de esta inconsistencia pueden estar mediados por la clasificación basada solo en el IAH (Zhao et al., 2019). Varios estudios observacionales han demostrado que medidas de oximetría son efectivas o incluso superiores al IAH para predecir efectos adversos como EVC y mortalidad por todas las causas, el T90 $\geq$ o igual a 0.64% se asoció con aterosclerosis subclínica (Oldenburg et al., 2016). Otro estudio indicó que T90 se asoció de forma independiente con mayor mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable (Muraja-Murro et al., 2012).

Varios autores han propuesto T90 como un parámetro importante para evaluar de forma precisa y objetiva la gravedad del AOS para predecir riesgos futuros (Asano et al., 2009; Kainulainen et al., 2019; Mediano et al., 2007; Wang et al., 2022), todos los estudios provienen de centros con altitudes menores a 1000 msns, por lo que el presente estudio plantea validar si la duración en minutos y el porcentaje del TST con saturación de O₂ por debajo de 90% (T90), por debajo de 88% (T88), debajo de 85% (T85) y el índice de desaturación (IDO3) obtenidos mediante polisomnografía (PSG) son parámetros pronósticos asociados a morbilidad cardiovascular, mortalidad y persistencia de síntomas en pacientes con Apnea Obstructiva el sueño atendidos en el servicio de medicina del sueño.

Planteamiento del problema:

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio relacionado con el sueño que se caracteriza por el colapso recurrente total o parcial de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que resulta en una reducción sustancial (hipopnea) o un cese completo (apnea) del flujo de aire (Eckert & Malhotra, 2008). Tradicionalmente el diagnóstico y la evaluación de la gravedad del AOS, de acuerdo a la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM), se basa actualmente en el índice de apneas-hipopneas (IAH), clasificando la gravedad en: leve 5 a <15 eventos/hr, moderado 15 a <30 eventos/hr y grave > o igual a 30 eventos/hr (Sateia, 2014). El IAH tiene varias limitaciones importantes: mala correlación con las manifestaciones clínicas y falta de precisión para predecir enfermedades cardiovasculares (Mediano et al., 2022). El mal desempeño del IAH puede deberse a que carece de la capacidad de reflejar la duración y extensión del evento respiratorio, el umbral de alertamientos, fragmentación del sueño y otros elementos fisiopatológicos propuestos para la enfermedad (Cao et al., 2020; Ma et al., 2021; Zhao et al., 2019).

El IAH es una simplificación de un fenómeno de enfermedad compleja, para resolver este problema han sido explorados indicadores de la oximetría convencional, como la saturación mínima de oxígeno nocturno (Nadir SpO₂), el índice de desaturación de oxígeno (IDO), el porcentaje del tiempo total de sueño con una saturación de O₂ <90% (T90), los cuales pueden ser más efectivos para predecir resultados adversos y mortalidad por todas las causas de enfermedad cardiovascular, así como complicaciones postoperatorias de cirugía de las vías respiratorias superiores y cirugía de pérdida de peso (Cao et al., 2020). Sin duda, la AOS tiene diversos daños a la salud, como eventos cardiovasculares, metabólicos, hipertensión arterial sistémica, deterioro neurocognitivo y mortalidad por todas las causas, cuya predicción con el IAH aislado ofrece baja precisión dado que excluye datos relevantes de potencial mediación del daño como la duración, magnitud y distribución de la desaturación de oxígeno en diferentes etapas del sueño (Zhao et al., 2019).

Pregunta de investigación:

¿Los marcadores de carga de hipoxemia como el índice de desaturación (IDO), el tiempo de saturación por debajo de 90% (T90), el tiempo de saturación por debajo de 88% (T88) o el tiempo de saturación por debajo de 85% (T85) están asociados con eventos cardiovasculares, mortalidad y persistencia de los síntomas asociados con la apnea obstructiva del sueño en altitud moderada?

Objetivo general:

Estimar la asociación de los marcadores de carga hipóxica (T90, T88, T85 y el IDO3) obtenidos en estudios de polisomnografía en pacientes con apnea obstructiva del sueño con eventos cardiovasculares, muerte y la persistencia de síntomas asociados a la AOS.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas (edad, sexo, comorbilidades, síntomas diurnos y nocturnos de AOS) y antropométricas de los pacientes con AOS al momento del diagnóstico
- Reportar eventos cardiovasculares incidentes, mortalidad y persistencia de síntomas de AOS al momento del reclutamiento
- Calcular asociación del IAH obtenido por PSG con eventos cardiovasculares, muerte y la persistencia de síntomas asociados a la Apnea Obstructiva del Sueño.
- Explorar en análisis de regresión logística multivariado la fuerza de asociación entre IAH, T90, T88, T85 y el IDO3 con eventos cardiovasculares, muerte y la persistencia de síntomas controlados por edad, sexo y comorbilidades al momento del diagnóstico.

Hipótesis:

El T90, T88, T85 y el IDO3 están asociados a eventos cardiovasculares, muerte y la persistencia de los síntomas en pacientes con apnea obstructiva del sueño diagnosticados por polisomnografía en el Servicio de la Unidad de Medicina del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Material y métodos:

Se trata de un estudio de investigación clínica, observacional, de cohorte longitudinal, ambispectivo. Se llevó a cabo en la Unidad de Medicina del Sueño de INER.

Lugar de estudio

- a) Servicio de Medicina del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

Descripción de la población de estudio:

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 a 75 años de edad con diagnóstico de Apnea Obstructiva del sueño estudiados mediante polisomnografía realizada en el instituto entre 2014 y 2016
- Pacientes en seguimiento clínico por al menos 8-10 años en modalidad presencial o teleconsulta
- Que otorguen consentimiento informado

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Apnea Obstructiva del Sueño que requirió de oxígeno suplementario durante polisomnografía
- Pacientes con prescripción previa de oxígeno suplementario de forma crónica (uso > 3 meses)

3. Criterios de eliminación:

- Pacientes que no sean posibles de contactar
- Que no se cuente con los datos requeridos de la polisomnografía

Definición de variables:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Muerte	Cesación o término de la vida	Se tomará como mortalidad al reporte otorgado por el familiar.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= Vivo 1= Muerto
Enfermedades Cardiovasculares	Presencia de alguna de las siguientes enfermedades diagnosticadas: -Infarto agudo al miocardio con o sin elevación del segmento ST -Angina estable o inestable -Arritmias -Enfermedad Cerebrovascular -Tromboembolia pulmonar	Para fines de este estudio se considerará el diagnóstico de dichas patologías, cuando el paciente o familiar lo comente por vía telefónica	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Cáncer	Enfermedad que se caracteriza por el desarrollo de células anormales que se dividen sin control y tienen la capacidad de infiltrar y destruir el tejido corporal normal	Diagnóstico de dichas patologías, cuando el paciente o familiar lo comente por vía telefónica	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Depresión	Trastorno caracterizado por una tristeza de una intensidad o duración	Diagnóstico reportado por el paciente o	Cualitativa	0= No 1= Sí

	suficiente como para interferir en la funcionalidad y en ocasiones, por una disminución del interés o del placer despertado por las actividades	familiar vía telefónica	Nominal Dicotómica	
Persistencia de síntomas de AOS	Presencia de síntomas de AOS.	Presencia de escala de Epworth >12 puntos, o ronquido habitual o apneas presenciadas	Cualitativa Nominal Dicotómica	0= No 1= Sí
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento.	Años al momento del diagnóstico y del contacto telefónico	Cuantitativa Discreta	18- 71
Sexo	Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer	Sexo biológico al momento del nacimiento	Cualitativa nominal Dicotómica	0: mujer 1: hombre
Índice de masa corporal (IMC)	Indicador de relación entre el peso y la talla de un individuo	kg/m ²	Cuantitativa Continua	Kg/m ²
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico por PSG hasta enfermedad cardiovascular	Tiempo transcurrido de seguimiento	Cuantitativa	Meses, años

	incidente, muerte o contacto telefónico			
Uso CPAP	Consiguió e inicio tratamiento con presión positiva continua en vía aérea desde la PSG hasta la llamada	Reporte del paciente o familiar si tiene y uso CPAP desde el diagnóstico y hasta la llamada	Dicotómica	0: No 1: sí
Tiempo de uso de CPAP	Años y meses en los cuales usaba el CPAP >4 horas al día el 70% de los días	Reporte del paciente o familiar del tiempo con criterios de buen apego	Cuantitativa continua	Años y meses
Tratamiento de comorbilidades	Uso y apego de tratamiento farmacológico indicado para otras comorbilidades	Reporte del paciente o familiar	Dicotómica	0: No 1 : Sí
Índice de apnea-Hipopnea (IAH)	Número promedio del total de apnea e hipopneas que ocurren durante el tiempo de dormir	Eventos/hora en la polisomnografía diagnóstica	Cuantitativa continua	Eventos / hora
Escala de somnolencia de Epworth	Puntaje obtenido desde la escala, la cual consta de 8 pregunta con posibilidades de respuesta 0 a 3, puntaje mínimo 0 y máximo 24.	Puntaje del cuestionario de primera vez y al momento de la llamada	Cuantitativa discreta y dicotómica	0 – 24 puntos 0 <12 1 ≥12
Gravedad Apnea Obstructiva del Sueño	Clasificación según la Clasificación internacional de trastornos del dormir	Leve (5 a <15 e/h)	Cualitativa	Leve (5 a <15 e/h)

		Moderada (15 a < 30 e/h) Severa (> 30 e/h)	Ordinal	Moderada (15 a < 30 e/h) Severa (> 30 e/h)
T90	Porcentaje del tiempo total de sueño con una saturación <90%	Porcentaje	Cuantitativa continua	Minutos y %del TST
T88	Porcentaje del tiempo total de sueño con una saturación <88%	Porcentaje	Cuantitativa continua	Minutos y %del TST
T85	Porcentaje del tiempo total de sueño con una saturación <85%	Porcentaje	Cuantitativa continua	Minutos y %del TST
Índice de desaturación de oxígeno (IDO)	Número de desaturaciones presentadas por cada hora de registro	Eventos/hr	Cuantitativa continua	Eventos/hora
Duración promedio de eventos respiratorios	Tiempo promedio de duración de los eventos de apnea e hipopnea	Segundos	Cuantitativa continua	Segundos
Duración máxima de eventos respiratorios	Tiempo total máximo de los eventos de apnea e hipopnea	Segundos	Cuantitativa	Segundos

Eficiencia de sueño	Expresión en % del tiempo total de sueño (TST) entre el tiempo de registro.	Porcentaje	Cuantitativa continua	%
Arquitectura de sueño	Proporciones del TST en cada fase de sueño	Se registraran los porcentajes del TST en estadio N1, N2, N3 y MOR	Cuantitativa continua	%
Latencia a sueño	Tiempo en minutos desde luces apagadas (inicio del registro) hasta primera época de sueño	Minutos	Cuantitativa continua	Minutos
Latencia a sueño MOR	Tiempo en minutos desde la primera época de sueño hasta la primera época calificada como MOR	Minutos	Cuantitativa continua	Minutos
SpO2 basal	Porcentaje de hemoglobina unida a oxígeno por oximetría de pulso despierto en decúbito supino	Porcentaje	Cuantitativa discreta	%
SpO2 promedio	Promedio del porcentaje de hemoglobina unida a oxígeno por oximetría de pulso durante el TST	Porcentaje	Cuantitativa continua	%
Nadir SpO2	Porcentaje de hemoglobina unida a oxígeno por oximetría de pulso más baja registrada durante el TST	Porcentaje	Cuantitativa discreta	%

Índice de alertamientos	Número de alertamientos en EEG divididos entre las horas de TST	Eventos /hora	Cuantitativa continua	Eventos/hora
Hipoventilación durante el sueño	Elevación de ETCO ₂ o CO ₂ Tc durante la PSG a >45 mmHg por >10 minutos o elevación de 10 mmHg desde el basal a un valor >40mmHg por al menos 10 minutos	Presente o ausente	Dicotómica	0 Ausente 1 Presente

Proceso de recolección de datos, instrumentos a utilizar, captura de datos y métodos de calidad de los datos

1. Se revisaron las bitácoras del laboratorio de sueño del 2014 a 2016, identificando a pacientes adultos a los cuales se les realizó PSG por sospecha de apnea obstructiva del sueño.
2. Se solicitaron las carpetas del expediente de la clínica de sueño para verificar que cumplen con criterios de selección y obtener sus números telefónicos de contacto.
3. Se realizó llamada telefónica a los pacientes que cumplieron criterios de selección, a los cuales se les solicitó consentimiento informado verbal y por escrito al paciente o familiar responsable explicando los objetivos del estudio, la confidencialidad de sus datos personales, autorizar el acceso a su expediente clínico por el grupo de investigadores y responder por vía telefónica datos sobre mortalidad (en su caso, fecha de la misma y si conocen causa), desarrollo de alguna enfermedad cardiovascular no previamente diagnosticada como: hipertensión arterial, infarto agudo al miocardio, arritmias, enfermedad cerebro-vascular, tromboembolia-pulmonar, cáncer y/o depresión con fecha de diagnóstico. La entrevista también recabó datos acerca del uso de CPAP, control de comorbilidades y el apego subjetivo al mismo.

4. Los datos obtenidos durante la llamada y procedentes de su expediente de la clínica de sueño se capturaron en base de datos en Excel

Método de análisis estadístico según el tipo de variables y programa (software) a utilizar para el análisis de datos:

La base de datos de Excel fue importada a Stata 14 para su análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para las variables numéricas se realizó prueba de normalidad con Shapiro Wilk, dado que la mayoría de nuestras variables presentaron distribución no normal se presentan con media (percentil 25 – percentil 75).

Se reportó la mortalidad e incidencia acumulada de enfermedades cardiovasculares y prevalencia de persistencia de síntomas.

Se calcularon asociaciones por medio de regresión logística univariada para mortalidad, enfermedades cardiovascular incidente o persistencia de síntomas con el IAH, gravedad de AOS clasificado grave comparado con leve a moderado, T90%, T88%, T85% y el IDO3. Finalmente se integrarán a un modelo de regresión logística multivariado los factores que hayan resultado asociados con $p < 0.1$.

Consideraciones éticas:

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética en investigación con código C 35-24, en el cual se garantiza la confidencialidad de los datos de los participantes. Se considera una investigación con riesgo mínimo, en la cual se solicitó consentimiento informado, para su participación.

Resultados:

Desde los registros del laboratorio de sueño se evaluaron 1112 expedientes, de los que se identificaron 195 pacientes que cumplían criterios de inclusión, se intentó contactar por vía telefónica a 151 pacientes, de los cuales 6 no aceptaron participar y 45 no atendieron la llamada.

Se incluyeron 100 pacientes, entre los cuales 40 pacientes presentaron enfermedades cardiovasculares incidentes, 17 casos de depresión y 1 de cáncer. La mortalidad fue de 24%, de los cuales 19 sujetos especificaron las siguientes causas de muerte: 7 de infarto agudo al miocardio, 3 secundario a neumonía por COVID-19, 7 por infecciones pulmonares y 2 por tromboembolia pulmonar. Sus características clínicas y antropométricas según estatus vital se presentan en la Tabla 1. La edad de los pacientes que fallecieron era significativamente mayor que los que continuaban vivos así como un uso significativamente menor de CPAP, mayor proporción de pacientes clasificados como graves y de presencia de hipoventilación durante el sueño.

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas al momento del diagnóstico según mortalidad

Variable	Todos (100)	Vivos (76)	Defunciones (24)	p
Sexo, n(%)				0.27
Hombre	43 (43)	35 (46)	8 (33)	
Mujer	57 (57)	41 (54)	16 (67)	
Edad años	60 (53 – 68.5)	57.5 (50 – 65)	67 (62 – 71)	0.0002
Comorbilidades n(%)	88 (88)	68 (89)	20 (83)	0.42
Escala Epworth	9 (5 – 16)	10 (5 – 15)	9 (6 – 17)	0.97
IMC (Kg/m ²)	34.9 (29.6 – 41)	35.2 (28.8 – 41)	34.7 (30 – 40)	0.95
Uso CPAP n(%)	58 (58)	50 (65)	8 (33)	0.005
Clasificación AOS				0.04
Leve	13 (13)	11 (15)	2 (8)	
Moderado	14 (14)	14 (18)	0 (0)	
Grave	73 (73)	51 (67)	22 (92)	

Hipoventilación durante el sueño	45 (45)	30 (39)	15 (62)	0.048
----------------------------------	---------	---------	---------	--------------

Tabla 1. Se presentan Mediana (P25 – P75) por distribución no normal de los datos, o número (porcentaje) según corresponde. La comparación se realizó mediante χ^2 para proporciones o U de Mann Whitney. En negritas valores $p < 0.05$.

Las variables polisomnográficas según mortalidad se presentan en la Tabla 2, la eficiencia de sueño y saturación basal fueron significativamente menores en aquellos que fallecieron. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables. En general presentaron alteración de la arquitectura de sueño por incremento de N1 y N2 con disminución principalmente de MOR, la mediana de IAH fue de 43.1 ev/hora, la mediana del porcentaje de tiempo con saturación menor a 90% fue 91.4%, por debajo de 80% de 7.5%. El reporte del tiempo con saturación menor a 88% y 85% no está estandarizado por los fabricantes así que las observaciones disponibles para T88 fueron 60 vs 21 y para T85 se compararon 28 vs 5 lo que disminuye considerablemente el poder estadístico.

Tabla 2. Variables polisomnográficas según mortalidad

Variable	Todos (100)	Vivos (76)	Defunciones (24)	p
Eficiencia de sueño, %	68.4 (55.3 – 83.5)	73.2 (58.6 – 84.1)	57.4 (46.6 – 68.6)	0.0018
N1, %TST	20.3 (12.9 – 33.8)	19.3 (12.7 – 32.6)	27.3 (15.7 – 41.9)	0.14
N2, %TST	51.1 (42.9 – 62.9)	52.2 (43.4 – 63)	45.2 (37.9 – 59.1)	0.19
N3, %TST	14.1 (0.25 – 27.5)	12.9 (0.25 – 25)	18.9 (3.5 – 29.4)	0.38
R, %TST	3.35 (0 – 13.75)	3.1 (0 – 15.7)	4.9 (0 – 11.9)	0.69
Índice MPE, ev/hr	0 (0 – 1.1)	0 (0 – 1.25)	0 (0 – 0.8)	0.65
Índice alertamientos, ev/hr	26.5 (14.2 – 50.8)	27.6 (13.4 – 47.7)	21.9 (15.4 – 60.7)	0.89
IAH, ev/hr	43.1 (27.2 – 84.3)	38.6 (22.9 – 84.3)	66.2 (38.4 – 92.8)	0.07
Duración media eventos, seg	19.1 (16.7 – 24.2)	19.6 (16.7 – 24.2)	18.5 (16.5 – 24.1)	0.69
Duración máxima eventos, seg	53.5 (38 – 78.6)	53 (36.9 – 78.4)	55.9 (39.7 – 86.7)	0.41
IDO, ev/hr	39 (17.3 – 59.7)	38.3 (17.9 – 66.5)	40.7 (16.9 – 54.2)	0.71
T90, %TST	91.4 (60.6 – 100)	91.5 (60.6 – 100)	91.8 (63.1 – 99.2)	0.78
T90, min	94.8 (63.7 – 199)	95 (72.8 – 199.4)	87.3 (50.2 – 190)	0.45

T88, %TST	83 (41.4 – 98.9)	81.9 (39 – 99.3)	84.15 (51.6 – 97)	0.66
T88, min	75.5 (42.5 – 122)	79.8 (42.5 – 126)	60.1 (44.9 – 117)	0.89
T85, %TST	13.9 (3.1 – 36.5)	13.4 (2.7 – 39.7)	24.6 (10.4 – 30.8)	0.80
T85, min	29.2 (9.3 – 56.8)	27.7 (8.1 – 56.3)	51.5 (26.3 – 110)	0.39
T80, %TST	7.5 (0.7 – 26.5)	5 (0.5 – 38)	12.1 (3 – 22.3)	0.31
T80, min	9.8 (2 – 33.3)	9.2 (1.8 – 32)	14.6 (3.6 – 39.2)	0.42
SpO2 basal, %	90 (86 – 92)	90 (86 – 93)	87 (85 – 90)	0.03
SpO2 promedio, %	86 (82 – 89)	86 (82.8 – 89)	86.5 (81.2 – 88.9)	0.58
Nadir SpO2, %	69 (61 – 76)	69 (61.5 – 76)	66 (57 – 75.5)	0.42
CO2 basal, mmHg	39 (36 – 42)	38.7 (35.5 – 42)	40.5 (36.4 – 42.5)	0.40
CO2 máx, mmHg	47 (42.3 – 51.7)	47 (41.6 – 54.2)	50 (44.9 – 51.2)	0.21
T>45mmHg, min	4.6 (0 – 31)	2.1 (0 – 22.3)	18.4 (1.6 – 31.9)	0.09

Tabla 2. Se presentan Mediana (P25 – P75) por distribución no normal de los datos, o número (porcentaje) según corresponde. La comparación se realizó mediante χ^2 para proporciones o U de Mann Whitney. En negritas valores $p < 0.05$. Para la comparación T88 se compararon 60 vs 21, T85 se compararon 28 vs 5.

Se presentaron enfermedades cardiovasculares incidentes en 83% de los pacientes que fallecieron y en 26% de los que seguían vivos ($p < 0.01$).

Tabla 3. Asociaciones parámetros polisomnográficos con mortalidad.

Parámetro	OR	IC 95%	P
IAH ev/hr	1.01	0.99 – 1.02	0.08
T90, %TST	1.003	0.98 – 1.02	0.68
T90, min	0.999	0.995 – 1.003	0.74
T80, %TST	1.001	0.98 – 1.02	0.88
T80, min	1.002	0.99 – 1.01	0.62
T88, %TST	1.008	0.993 – 1.02	0.28
T88, min	1.000	0.995 – 1.00	0.89
T85, %TST	1.001	0.968 – 1.03	0.94
T85, min	1.014	0.992 – 1.03	0.21
IDO, ev/hr	0.994	0.979 – 1.01	0.45
Eficiencia sueño, %	0.957	0.930 – 0.98	0.003
SpO2 basal, %	0.93	0.856 – 1.01	0.09
SpO2 promedio, %	0.964	0.897 – 1.03	0.32
SpO2 nadir, %	0.979	0.943 – 1.01	0.29
Índice MPE, ev/hr	0.986	0.950 – 1.02	0.48
Índice alertamientos, ev/hr	1.002	0.987 – 1.01	0.72
CO2 basal, mmHg	1.031	0.943 – 1.12	0.50
CO2 máximo, mmHg	1.024	0.967 – 1.08	0.41

Hipoventilación durante el sueño	2.55	0.992 – 6.58	0.052
AOS grave (vs leve – moderado)	5.39	1.174 – 24.8	0.03

Tabla 3. Asociaciones variables polisomnográficas con mortalidad, se estimaron por regresión logística.

En el análisis univariado las únicas variables asociadas a mortalidad son la eficiencia de sueño con un OR 0.957 (IC95% 0.93 – 0.98) y la presencia de AOS grave con OR 5.39 (1.17 – 24.8) comparado con aquellos con AOS leve a moderado. Ambos factores permanecen asociados en forma independiente en el análisis multivariado donde AOS grave mantiene un OR 5.77 (IC95% 1.15 – 28.86) y eficiencia de sueño OR 0.955 (IC95% 0.93 – 0.98), el modelo presenta una pseudoR² 0.14. Respecto al uso de CPAP, aquellos pacientes que reportaron uso habitual presentaron significativamente menor mortalidad OR 0.26 (IC95% 0.098 – 0.687) manteniéndose significativa en el modelo multivariado final que incluye AOS grave OR 5.37 (IC95% 1.06 – 27.06), eficiencia de sueño OR 0.961 (IC95% 0.93 – 0.99) y uso de CPAP OR 0.33 (IC95% 0.119 – 18.80) con una pseudoR² 0.18.

Durante el contacto se reportó enfermedad cardiovascular incidente (IAM, angina, arritmias, EVC o TEP) en 40 pacientes, de los cuales 26 presentaron un solo diagnóstico, 11 presentaron 2 diagnósticos y 3 pacientes reportaron 3 diagnósticos de enfermedades incidentes. No se encontraron diferencias clínicas o antropométricas entre los pacientes con o sin enfermedad cardiovascular Tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas y antropométricas según enfermedad cardiovascular incidente.

Variable	Sin Enfermedad cardiovascular incidente (60)	Enfermedad cardiovascular incidente (40)	p
Sexo, n(%)			0.24
Hombre	23 (38)	20 (50)	
Mujer	37 (62)	20 (50)	
Edad años	58 (51 – 68)	64 (55 – 69)	0.07
Comorbilidades n(%)	52 (87)	36 (90)	0.61
Escala Epworth	9 (6 – 15)	9.5 (4.5 – 17)	0.75

IMC (Kg/m ²)	35.9 (30.2 – 41)	33.6 (28.3 – 40.7)	0.28
Uso CPAP n(%)	36 (60)	22 (55)	0.62
Clasificación AOS			0.60
Leve	7 (11.7)	6 (15)	
Moderado	10 (16.7)	4 (10)	
Grave	43 (71.6)	30 (75)	
Hipoventilación durante el sueño	25 (42)	20 (50)	0.41

Tabla 4. Se presentan Mediana (P25 – P75) por distribución no normal de los datos, o número (porcentaje) según corresponde. La comparación se realizó mediante χ^2 para proporciones o U de Mann Whitney.

En la comparación de parámetros polisomnográficos, destaca que aquellos con enfermedad cardiovascular incidente presentan mayor proporción de sueño MOR durante el estudio diagnóstico y un menor índice de alertamientos por hora de sueño, Tabla 5.

Tabla 5. Características polisomnográficas según enfermedad cardiovascular incidente.

Variable	Sin Enfermedad cardiovascular incidente (60)	Enfermedad cardiovascular incidente (40)	p
Eficiencia de sueño, %	74.1 (55.3 – 83.8)	63.6 (55 – 79.8)	0.22
N1, %TST	19.3 (13.4 – 31.9)	23.4 (12.5 – 37.5)	0.71
N2, %TST	52.8 (43.4 – 65.4)	46.9 (41.2 – 61.4)	0.11
N3, %TST	14.1 (0.25 – 26.3)	13.6 (0.95 – 28.9)	0.76
R, %TST	0.9 (0 – 11.3)	9.35 (0 – 16.9)	0.03
Índice MPE, ev/hr	0 (0 – 0.6)	0 (0 – 1.6)	0.63
Índice alertamientos, ev/hr	32.7 (16.5 – 63.6)	21.1 (11.4 – 32.4)	0.02
IAH, ev/hr	55 (27.2 – 93.3)	41.9 (27.7 – 67.2)	0.32
Duración media eventos, seg	18.9 (17 – 23.7)	19.8 (16.2 – 26.1)	0.75
Duración máxima eventos, seg	55.9 (38.2 – 80.5)	52.5 (37.9 – 71.4)	0.64
IDO, ev/hr	41.3 (22.1 – 69.8)	26.4 (13.8 – 49.3)	0.06
T90, %TST	91.5 (64.2 – 100)	91.5 (56.9 – 99.3)	0.45
T90, min	92.5 (66.8 – 151)	97.8 (58.8 – 231.9)	0.64
T88, %TST (n 49 – 33)	75.6 (40.9 – 99.3)	84.9 (51.2 – 98.2)	0.59
T88, min	68.7 (41 – 113)	93.6 (50.9 – 242.8)	0.14
T85, %TST (n 20- 13)	13.4 (4.14 – 38.5)	24.6 (2.1 -36.5)	0.97
T85, min	27.7 (9.7 – 53.9)	31.3 (9.3 – 69.6)	0.68
T80, %TST	5.5 (0.7 – 30)	13.3 (0.7 – 25.5)	0.37

T80, min	7.25 (1.1 – 25.4)	17.1 (3.2 – 36.5)	0.09
SpO2 basal, %	90 (86 – 93)	89 (85 -90.5)	0.16
SpO2 promedio, %	86 (83 – 89)	86 (82.3 – 89)	0.47
Nadir SpO2, %	68.5 (60 – 76)	69 (61 – 75)	0.42
CO2 basal, mmHg	38.0 (35.5 – 41.2)	40 (36 – 43)	0.19
CO2 máx, mmHg	47 (41.5 – 54.4)	48 (44.3 – 50.9)	0.52
T>45mmHg, min	2.1 (0 – 32.8)	7.7 (0 – 29.5)	0.25

Finalmente, se exploraron asociaciones para el desenlace enfermedad cardiovascular incidente con parámetros polisomnográficos, presencia de AOS grave respecto a leve a moderado y uso de CPAP, el único factor relacionado fue el índice de alertamientos expresado en eventos por hora con un OR 0.98 (IC95% 0.96 – 0.99, $p=0.019$) y una pseudoR^2 de 0.04.

Respecto a la persistencia de síntomas diurnos o nocturnos de AOS, se presentó en 64 pacientes. La prevalencia de persistencia de síntomas es significativamente más alta en aquellos que no usan CPAP (91.4% grupo de no uso vs 39.1% en el grupo con uso, $p<0.001$), con lo que no usar el CPAP es un factor de riesgo para persistencia de síntomas con un OR 16.6 (IC95% 4.6 – 60.2).

Discusión:

En el presente estudio se encontró que de acuerdo a las características clínicas de los pacientes, tener una edad significativamente mayor en comparación con los que permanecen vivos, es un factor asociado con una mayor mortalidad, sin embargo, este hallazgo es consistente con la literatura existente, que señala que el envejecimiento incrementa la probabilidad de mortalidad. Además, se encontró que una menor utilización del CPAP se correlaciona con una mayor mayor tasa de mortalidad en los pacientes.

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares incidentes, la ausencia de diferencias clínicas o antropométricas entre los 2 grupos, sugiere que estas características clínicas o condiciones no parecen ser indicadores claros de quién podría desarrollar enfermedad cardiovascular.

La eficiencia de sueño, fue un parámetro que demostró significancia estadística, con un OR de 0.95, lo cual indica que una mayor eficiencia en el sueño se asocia con una menor ocurrencia de mortalidad en los pacientes. Esto es consistente con estudios previos que han demostrado la relación de la eficiencia de sueño con la aparición de eventos cardiovasculares, trastornos metabólicos, calidad de vida e incluso la muerte. En estos se ha observado que una eficiencia de sueño deficiente (<80%), se asoció significativamente posterior al análisis de regresión multivariado de Cox, con eventos cardiovasculares con HR 1.338 (IC 95%, 1.025-1,745; P=0.032), así como el hecho que también era un predictor de mortalidad por enfermedades cardiovasculares con un HR 1.887 (IC95%, 1,224-2,909; P=0.004) (Yan et al., 2021). Si bien, esta relación no se encontró en este estudio con la incidencia de eventos cardiovasculares, su ausencia no nos descarta esta relación.

El OR para la comparación entre apnea obstructiva del sueño (AOS) grave frente a AOS moderado o leve es de 5.39, lo que sugiere que los pacientes con AOS grave tienen una mayor probabilidad de mortalidad. Aunque se encontró una asociación estadísticamente significativa, es fundamental considerar que el resultado obtenido en este estudio tiene intervalos de confianza amplios, y esto puede ser secundario a una baja proporción de

AOS leve y moderada obtenido en el total de la población, lo que sugiere que la media del OR podría variar. Este aspecto debe ser considerado para futuras investigaciones.

El uso de CPAP en este estudio no influyó en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares incidentes. Este hallazgo es consistente con estudios previos, en los que no se observó un efecto significativo tanto en la prevención primaria como en la secundaria de estas enfermedades (McEvoy et al., 2016; Xu et al., 2023). En nuestro estudio, dado que la Unidad de Medicina del Sueño es una unidad de referencia, varios de los pacientes ya contaban con el antecedente de alguna enfermedad cardiovascular preexistente antes del diagnóstico de AOS. Por lo tanto, el uso del CPAP en estos pacientes sería de prevención secundaria, que no mostró ningún efecto protector ante el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo a las características polisomnográficas para la presencia de enfermedad cardiovascular incidente, los parámetros observados con significancia estadística son el % de sueño MOR y el índice de alertamientos. Se esperaría, de acuerdo a estudios, que los pacientes con AOS, presenten una menor eficiencia del sueño y esto, en parte como consecuencia de los microdespertares que ocurren durante la fisiopatología de la AOS, que ocasiona una fragmentación del sueño y por ende una disminución del sueño MOR, sin embargo, esto no coincide con nuestros hallazgos, en donde observamos en los pacientes con enfermedades cardiovasculares incidentes un mayor % de sueño MOR. El sueño MOR constituye en promedio del 20-25% del tiempo total de sueño y es más prominente hacia las últimas horas del período de sueño, durante este, varios factores se unen para dar como resultado una mayor duración y gravedad de la desaturación de oxígeno durante los eventos respiratorios vs el sueño no MOR, incluida la inhibición del nervio hipogloso, lo que resulta en una supresión del tono muscular del músculo geniogloso y por ende un aumento a la propensión del colapso de las vías respiratorias, así como una reducción en el impulso ventilatorio hipóxico e hipercápnico (Mokhlesi & Varga, 2018). Estos eventos hacen que los pacientes sean más susceptibles a la rápida desaturación de oxígeno inducida por eventos respiratorios y como se ha comentado previamente la hipoxia ocasiona potentes efectos en las fluctuaciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, por lo que se ha visto que los pacientes con AOS, en donde

los eventos predominan en sueño MOR (AOS MOR) se asociaba más a eventos de hipertensión arterial y anomalías metabólicas como el síndrome metabólico y diabetes, así como un aumento en el grosor de la íntima de la carótida en mujeres, lo que sugiere una posible relación con un aumento del riesgo cardiovascular, sin embargo, se necesitan más estudios para corroborar este hallazgo (Bonsignore et al., 2024). Y el índice de despertamientos podría venir de la mano con lo antes comentado, en donde al encontrar índices más bajos en aquellos pacientes que presentan eventos cardiovasculares incidentes, ocasiona que no haya una activación de los músculos de las vías respiratorias superiores y por ende la reanudación del flujo del aire lo que contribuye a una mayor inestabilidad respiratoria y con esto permitir la entrada al ciclo de sueño MOR, en donde, ya se mencionó podría ocurrir una mayor gravedad de desaturaciones y los eventos relacionados con la hipoxia (Hoshino et al., 2022). Varios estudios han planteado la hipótesis de que la intensidad de los despertamientos puede variar entre individuos, siendo algunos despertamientos bastante sutiles, que no son capturados durante el estudio y otros más intensos que conducen a un despertar completo del sueño, siendo la intensidad del despertamiento independiente del estímulo respiratorio que precede. Cabe destacar que los despertamientos también pueden estar sujetos a la variabilidad interobservador e intraobservador (Malhotra et al., 2021). Es importante señalar que la respuesta autónoma a los despertamientos es un factor a considerarse en la fisiopatología de las comorbilidades asociadas al AOS, sin embargo, no es un valor que esté ampliamente estudiado, lo que necesita de más análisis para evaluar su utilidad.

En cuanto a la persistencia de los síntomas diurnos y nocturnos, los resultados obtenidos son consistentes con estudios que han demostrado que el tratamiento del AOS con CPAP, conduce a mejoras en las medidas objetivas y autoinformadas de la somnolencia diurna, ronquidos, calidad de vida y estado de ánimo (McEvoy et al., 2016).

Respecto a los parámetros evaluados, como T90, T88 y T85, se observó que todos presentaban Odds Ratios (OR) que sugerían una posible asociación con la mortalidad. Sin embargo, ninguno de estos parámetros alcanzó la significancia estadística. Esta falta de significancia puede atribuirse a varias limitaciones del estudio.

Una de las principales limitaciones es el tamaño reducido de la muestra, lo que puede suponer que la población de estudio no es representativa del grupo que se pretendía analizar. Además, la falta de un sistema nacional de defunciones impidió obtener una información completa sobre todos los pacientes que fallecieron durante el período de estudio y las causas exactas de su muerte, esto pudo haber llevado a una subestimación de la mortalidad en la población estudiada.

Otro factor a considerar es el autoreporte de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la apnea obstructiva del sueño (AOS), que no permiten un diagnóstico objetivo de estas enfermedades, lo que podría hacer que esta metodología no sea la más precisa para determinar la prevalencia y el impacto de las complicaciones cardiovasculares.

Del mismo modo, también se considera que las limitaciones en los materiales utilizados, influyeron en los resultados. Los equipos de polisomnografía utilizados entre 2014 y 2016 tenían diferencias en los sistemas de medición de parámetros de saturación, como T85 y T88. Esta variabilidad también redujo aún más el número de muestras analizadas con estos parámetros y puede afectar la reproducibilidad y representatividad de los resultados para futuras investigaciones.

Conclusiones:

Las métricas actuales utilizadas para diagnosticar y definir la gravedad de la apnea obstructiva del sueño, tienen limitaciones importantes. Por este motivo, se están explorando nuevas alternativas que permitan una estratificación más precisa de los pacientes con AOS en términos de riesgo de comorbilidades asociadas. Estudios recientes sugieren que es crucial utilizar métricas que cuantifiquen mejor los mecanismos fisiopatológicos implicados en la AOS.

Aunque en nuestro estudio los parámetros T90, T88, T85 e IDO no mostraron significancia estadística, varios estudios han demostrado que estos indicadores pueden ser útiles para predecir la aparición de eventos cardiovasculares e incluso la mortalidad. Sin embargo, no existen estudios que nos ayuden a comparar cuál es el mejor punto de corte a considerar para su utilización de T88 y T85, por lo que creemos que es fundamental que se continúen realizando investigaciones con poblaciones más grandes, mediciones más objetivas y equipos estandarizados que incluyan todos los parámetros relevantes para minimizar los sesgos en los estudios.

Además, aunque estas mediciones abordan aspectos de los mecanismos fisiopatológicos de las comorbilidades asociadas con la AOS, también presentan limitaciones en su uso, al centrarse en determinadas características como la frecuencia de la desaturación, ignorando otros elementos como duración o profundidad de la desaturación. Siendo también, una precaución importante para estas medidas, su limitación en aquellos trastornos que conducen a hipoxemia intermitente nocturna.

Otro parámetro que está tomando peso actualmente en la carga hipóxica la cual cuantifica la frecuencia, profundidad y duración de las desaturaciones relacionadas con los eventos respiratorios, encontrando en estudios recientes que un predictor significativo de eventos cardiovasculares (Martinez-Garcia et al., 2023).

La investigación actual, está enfocada en encontrar parámetros que no se basen totalmente con aspectos relacionados con la oximetría, como evaluar la gravedad de la

obstrucción con la duración de los eventos de apnea o hipopnea, la intensidad de los alertamientos, la respuesta de la frecuencia cardíaca de los eventos, entre otros.

Es fundamental continuar con futuras investigaciones que permitan una evaluación integral de los pacientes con AOS, evitando la dependencia de un solo parámetro. Comprender la fisiopatología subyacente y brindar un seguimiento y tratamiento adecuados puede ayudar a reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con esta enfermedad.

Referencias:

1. Asano, K., Takata, Y., Usui, Y., Shiina, K., Hashimura, Y., Kato, K., Saruhara, H., & Yamashina, A. (2009). New Index for Analysis of Polysomnography, 'Integrated Area of Desaturation', Is Associated with High Cardiovascular Risk in Patients with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*, 78(3), 278-284. <https://doi.org/10.1159/000202980>
2. Benjafield, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S. M., Morrell, M. J., Nunez, C. M., Patel, S. R., Penzel, T., Pépin, J.-L., Peppard, P. E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K., & Malhotra, A. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(8), 687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
3. Bikov, A., Frent, S., Deleanu, O., Meszaros, M., Birza, M. R., Popa, A. M., Manzur, A. R., Gligor, L., & Mihaicuta, S. (2023). Time Spent with Saturation below 80% versus 90% in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Journal of Clinical Medicine*, 12(13), 4205. <https://doi.org/10.3390/jcm12134205>
4. Bonsignore, M. R., Mazzuca, E., Baiamonte, P., Bouckaert, B., Verbeke, W., & Pevernagie, D. A. (2024). REM sleep obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Review*, 33(171), 230166. <https://doi.org/10.1183/16000617.0166-2023>
5. Cao, W., Luo, J., & Xiao, Y. (2020). A Review of Current Tools Used for Evaluating the Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Nature and Science of Sleep, Volume 12*, 1023-1031. <https://doi.org/10.2147/NSS.S275252>
6. Dewan, N. A., Nieto, F. J., & Somers, V. K. (2015). Intermittent Hypoxemia and OSA. *Chest*, 147(1), 266-274. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0500>
7. Eckert, D. J., & Malhotra, A. (2008). Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 144-153. <https://doi.org/10.1513/pats.200707-114MG>
8. Gami, A. S., Olson, E. J., Shen, W. K., Wright, R. S., Ballman, K. V., Hodge, D. O., Herges, R. M., Howard, D. E., & Somers, V. K. (2013). Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(7), 610-616. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.080>

9. Guerrero-Zúñiga, S., Gaona-Pineda, E. B., Cuevas-Nasu, L., Torre-Bouscoulet, L., Reyes-Zúñiga, M., Shamah-Levy, T., & Perez-Padilla, R. (2018). Prevalencia de síntomas de sueño y riesgo de apnea obstructiva del sueño en México. *Salud Pública de México*, 60(3, may-jun), 347. <https://doi.org/10.21149/9280>
10. Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Mooser, V., Preisig, M., Malhotra, A., Waeber, G., Vollenweider, P., Tafti, M., & Haba-Rubio, J. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(4), 310-318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
11. Hoshino, T., Sasanabe, R., Murotani, K., Hori, R., Mano, M., Nomura, A., Konishi, N., Baku, M., Nishio, Y., Kato, C., Kuczynski, W., & Shiomi, T. (2022). Estimated respiratory arousal threshold in patients with rapid eye movement obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 26(1), 347-353. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02399-9>
12. Javaheri, S., Barbe, F., Campos-Rodriguez, F., Dempsey, J. A., Khayat, R., Javaheri, S., Malhotra, A., Martinez-Garcia, M. A., Mehra, R., Pack, A. I., Polotsky, V. Y., Redline, S., & Somers, V. K. (2017). Sleep Apnea. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(7), 841-858. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
13. Kainulainen, S., Töyräs, J., Oksenberg, A., Korkalainen, H., Sefa, S., Kulkas, A., & Leppänen, T. (2019). Severity of Desaturations Reflects OSA-Related Daytime Sleepiness Better Than AHI. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15(08), 1135-1142. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7806>
14. Lv, R., Liu, X., Zhang, Y., Dong, N., Wang, X., He, Y., Yue, H., & Yin, Q. (2023). Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 218. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01496-3>
15. Ma, C., Zhang, Y., Liu, J., & Sun, G. (2021). A novel parameter is better than the AHI to assess nocturnal hypoxaemia and excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *Scientific Reports*, 11(1), 4702. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84239-0>
16. Malhotra, A., Ayappa, I., Ayas, N., Collop, N., Kirsch, D., Mcardle, N., Mehra, R., Pack, A. I., Punjabi, N., White, D. P., & Gottlieb, D. J. (2021). Metrics of sleep apnea

- severity: Beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*, 44(7), zsab030. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab030>
17. Martinez-Garcia, M. A., Sánchez-de-la-Torre, M., White, D. P., & Azarbarzin, A. (2023). Hypoxic Burden in Obstructive Sleep Apnea: Present and Future. *Archivos de Bronconeumología*, 59(1), 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.08.005>
 18. McEvoy, R. D., Antic, N. A., Heeley, E., Luo, Y., Ou, Q., Zhang, X., Mediano, O., Chen, R., Drager, L. F., Liu, Z., Chen, G., Du, B., McArdle, N., Mukherjee, S., Tripathi, M., Billot, L., Li, Q., Lorenzi-Filho, G., Barbe, F., ... Anderson, C. S. (2016). CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*, 375(10), 919-931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
 19. McFarlane, S. I. (2017). Depression, obstructive sleep apnea and psychosocial health. *Sleep Medicine and Disorders: International Journal*, 1(3). <https://doi.org/10.15406/smdij.2017.01.00012>
 20. Mediano, O., Barcelo, A., De La Pena, M., Gozal, D., Agustí, A., & Barbe, F. (2007). Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*, 30(1), 110-113. <https://doi.org/10.1183/09031936.00009506>
 21. Mediano, O., González Mangado, N., Montserrat, J. M., Alonso-Álvarez, M. L., Almendros, I., Alonso-Fernández, A., Barbé, F., Borsini, E., Caballero-Eraso, C., Cano-Pumarega, I., De Carlos Villafranca, F., Carmona-Bernal, C., Carrillo Alduenda, J. L., Chiner, E., Cordero Guevara, J. A., De Manuel, L., Durán-Cantolla, J., Farré, R., Franceschini, C., ... Egea, C. (2022). Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Archivos de Bronconeumología*, 58(1), 52-68. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.017>
 22. Mokhlesi, B., & Varga, A. W. (2018). Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. REM Sleep Matters! *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(5), 554-556. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2147ED>
 23. Muraja-Murro, A., Nurkkala, J., Tiihonen, P., Hukkanen, T., Tuomilehto, H., Kokkarinen, J., Mervaala, E., & Töyräs, J. (2012). Total duration of apnea and hypopnea events and average desaturation show significant variation in patients

- with a similar apnea–hypopnea index. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 36(8), 393-398. <https://doi.org/10.3109/03091902.2012.712201>
24. Ng, Y., Joosten, S. A., Edwards, B. A., Turton, A., Romios, H., Samarasinghe, T., Landry, S., Mansfield, D. R., & Hamilton, G. S. (2017). Oxygen Desaturation Index Differs Significantly Between Types of Sleep Software. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(04), 599-605. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6552>
 25. Oldenburg, O., Wellmann, B., Buchholz, A., Bitter, T., Fox, H., Thiem, U., Horstkotte, D., & Wegscheider, K. (2016). Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *European Heart Journal*, 37(21), 1695-1703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv624>
 26. Sateia, M. J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, 146(5), 1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
 27. Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., Hamilton, G. S., & Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.07.002>
 28. Smagula, S. F., Stone, K. L., Redline, S., Ancoli-Israel, S., Barrett-Connor, E., Lane, N. E., Orwoll, E. S., & Cauley, J. A. (2016). Actigraphy- and Polysomnography-Measured Sleep Disturbances, Inflammation, and Mortality Among Older Men. *Psychosomatic Medicine*, 78(6), 686-696. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000312>
 29. Tkacova, R., McNicholas, W. T., Javorsky, M., Fietze, I., Sliwinski, P., Parati, G., Grote, L., & Hedner, J. (2014). Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *European Respiratory Journal*, 44(4), 931-941. <https://doi.org/10.1183/09031936.00225113>
 30. Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A., & Bittencourt, L. R. A. (2010). Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*, 11(5), 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
 31. Wang, L., Wei, D., Zhang, J., & Cao, J. (2022). Time Under 90% Oxygen Saturation and Systemic Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Nature and Science of Sleep*, Volume 14, 2123-2132. <https://doi.org/10.2147/NSS.S388238>

32. Xu, P.-H., Fong, D. Y. T., Lui, M. M. S., Lam, D. C. L., & Ip, M. S. M. (2023). Cardiovascular outcomes in obstructive sleep apnoea and implications of clinical phenotyping on effect of CPAP treatment. *Thorax*, 78(1), 76-84. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217714>
33. Yan, B., Yang, J., Zhao, B., Fan, Y., Wang, W., & Ma, X. (2021). Objective Sleep Efficiency Predicts Cardiovascular Disease in a Community Population: The Sleep Heart Health Study. *Journal of the American Heart Association*, 10(7), e016201. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016201>
34. Zhao, Y. Y., Javaheri, S., Wang, R., Guo, N., Koo, B. B., Stein, J. H., Korcarz, C. E., & Redline, S. (2019). Associations Between Sleep Apnea and Subclinical Carotid Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*, 50(12), 3340-3346. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022184>