

Apnea obstructiva del sueño

F. Campos-Rodríguez; A. Asuero Llanes; I. Pacheco Carrillo

DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL AOS

El documento nacional de consenso de 2005 definía el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) como *“un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño”*⁽¹⁾. Su cuantificación se realiza mediante el Índice de Alteración Respiratoria (IAR) o el Índice de Apneas-Hipopneas (IAH). El IAR es el sumatorio de apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM), dividido por el número de horas de sueño. El IAH es el término habitualmente más utilizado en la literatura, aunque no es estrictamente equivalente al IAR, ya que solo incluye a las apneas e hipopneas. Sin embargo, la tendencia actual es a considerar los ERAM como hipopneas, por lo que IAR e IAH serían sinónimos.

Un IAH ≥ 5 se considera “excesivo” o “anormal”, y en presencia de síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas confirma el diagnóstico de SAHS. Sin embargo, y aunque esta definición se basa en la presencia de clínica asociada, la demostración de efectos adversos cardiovasculares en individuos asintomáticos ha llevado a plantear que el diagnóstico de SAHS debería establecerse también en pacientes con IAH elevado, aun en ausencia de síntomas, como lo define la academia americana de medicina del sueño (AAMS)⁽²⁾. Estas definiciones, sin

embargo, presentan numerosas limitaciones. La principal es la elección de un IAH de 5/hora como límite de la normalidad. Este umbral se estableció arbitrariamente sobre cohortes de varones de mediana edad, por lo que es discutible que sea aplicable a otras poblaciones como mujeres, niños o ancianos.

En el año 2021 se ha publicado el documento internacional de consenso (DIC) sobre apnea obstructiva del sueño (AOS)⁽³⁾, en el que participan 17 sociedades científicas, incluyendo cuatro sociedades internacionales. El DIC propone cambiar la nomenclatura de SAHS por la de “AOS” (apnea obstructiva del sueño), reintroduciendo el término “obstructiva”, dado que define la naturaleza de la enfermedad y simplificando la nomenclatura al eliminar las palabras “hipopnea” y “síndrome”. El DIC considera AOS cuando se cumplen uno de los siguientes criterios: 1) la presencia de un IAH $\geq 15/h$, con predominio de eventos obstructivos; 2) la presencia de un IAH $\geq 5/h$, con predominio de eventos obstructivos, 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 vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas.

En la tabla 1 se detallan los criterios exigidos por SEPAR, AAMS y DIC para el diagnóstico de AOS y en la tabla 2 las definiciones de los diferentes eventos respiratorios.

Clásicamente, la gravedad de la AOS se clasifica (de forma arbitraria) en tres categorías en función del

TABLA 1. Definiciones aceptadas de apnea obstructiva del sueño (AOS).

	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)	Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM)	Documento Internacional de Consenso (DIC)
Criterios exigidos	IAH > 5/h asociado al menos a uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> Excesiva somnolencia diurna no explicada por otras causas Dos o más de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> Crisis asfícticas repetidas durante el sueño Despertares recurrentes durante el sueño Percepción del sueño como no reparador Cansancio y/o fatiga durante el día Dificultad en la concentración 	IAH ≥ 5/h asociado al menos a uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> Excesiva somnolencia diurna, sueño no reparador, fatiga o insomnio Despertares por cese de la respiración, sensación de ahogo o asfixia El compañero de cama u otro observador refiere ronquido habitual, pausas de apnea o ambos El paciente ha sido diagnosticado de hipertensión arterial, trastorno del estado de ánimo, disfunción cognitiva, enfermedad coronaria, enfermedad cerebro vascular, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular o diabetes mellitus tipo 2 	IAH ≥ 5/h acompañado de uno o más de los siguientes factores no justificables por otras causas: <ol style="list-style-type: none"> Excesiva somnolencia diurna Sueño no reparador Cansancio excesivo Deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño
		IAH ≥ 15/h independientemente de la sintomatología	IAH ≥ 15/h, con predominio de eventos obstructivos

IAH: Índice de apneas-hipopneas.

TABLA 2. Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios.

Eventos respiratorios	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)	Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM)	Documento Internacional de Consenso (DIC)
Apnea obstructiva	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistor, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales	Reducción ≥ 90% de la señal respiratoria obtenida mediante termistor oronasal o un sensor alternativo (estudio diagnóstico) o mediante el flujo del dispositivo de presión positiva (estudio de titulación), con ≥ 10 segundos de duración asociada a esfuerzo respiratorio	Ausencia o reducción ≥ 90% de la señal respiratoria de ≥ 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio
Apnea central	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistor, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales	Reducción ≥ 90% de la señal respiratoria con ≥ 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio	Ausencia o reducción ≥ 90% de la señal respiratoria de ≥ 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio
Apnea mixta	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistor, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo	Reducción ≥ 90% de la señal respiratoria con ≥ 10 segundos de duración que comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo	Ausencia o reducción ≥ 90% de la señal respiratoria de ≥ 10 segundos que comienza con ausencia de esfuerzo respiratorio y se reanuda en la segunda parte del episodio

TABLA 2 (Cont.). Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios.

Eventos respiratorios	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)	Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM)	Documento Internacional de Consenso (DIC)
Hipopnea	Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio toracoabdominal, que se acompaña de desaturación \geq 3% y/o un microdespertar en el electroencefalograma	Reducción \geq 30% (y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria medida por sensor de presión nasal o un sensor alternativo (estudio diagnóstico) o mediante el flujo del dispositivo de presión positiva (estudio de titulación) de \geq 10 segundos de duración que se acompaña de: a) desaturación \geq 3% o un microdespertar en el electroencefalograma (recomendado) b) desaturación \geq 4% (aceptable) Nota: De forma opcional, se clasificará como hipopnea obstructiva si cumple todos y como central si no cumple ninguno de los siguientes criterios durante el evento: a) existe ronquido b) existe aumento del aplanamiento inspiratorio c) existe movimiento paradójico de las bandas toracoabdominales	Reducción discernible (aproximadamente \geq 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de \geq 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación (\geq 3%) y/o un microdespertar en el electroencefalograma. Se considera hipopnea obstructiva si cumple alguno de los siguientes criterios y central si no cumple ninguno: • Aparece ronquido durante el episodio • Si existe movimiento paradójico toracoabdominal durante el episodio y no previamente • Existe un aplanamiento inspiratorio de la onda de presión respecto a la respiración basal
Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM)	Período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (idealmente detectado por un incremento progresivo de la presión esofágica) que acaba con un microdespertar sin reducción evidente de la amplitud del flujo –criterio de hipopnea–. También puede detectarse por períodos cortos de limitación del flujo (aplanamiento de la señal de la sonda nasal o reducciones del sumatorio toracoabdominal) acompañados de un microdespertar	Período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio o aplanamiento de la porción inspiratoria de la señal de presión nasal (estudio diagnóstico) o del flujo del dispositivo de presión positiva (estudio de titulación), que acaba con un microdespertar, sin cumplir criterios de apnea o hipopnea Nota: es opcional su cuantificación. Para su detección, se recomiendan la manometría esofágica y las bandas pletismográficas inductivas RIP, aunque también se aceptan como alternativa las bandas piezoeléctricas	El DIC recomienda codificar este tipo de episodios como hipopneas y no como ERAM

IAH global: AOS leve (IAH entre 5-14,9/hora); AOS moderada (IAH entre 15-29,9/hora); y AOS grave (IAH \geq 30/hora). Sin embargo, esta clasificación presenta limitaciones reconocidas, como basarse exclusivamente en el IAH, sin tener en cuenta otros parámetros importantes como las desaturaciones, la desestructuración del sueño, los arousals, o las variaciones en el IAH según la definición de hipopnea empleada.

EPIDEMIOLOGÍA

La AOS es una entidad clínica muy frecuente. Según distintos estudios epidemiológicos realizados en los años 90, la prevalencia de AOS definido como un IAH \geq 5 asociado a excesiva somnolencia diurna (Epworth > 10) oscilaba entre el 4-6% en los hombres y el 2-4% en las mujeres de la población general adulta. Sin embargo, los estudios epidemiológicos

realizados en la última década muestran un aumento de esta prevalencia, observándose que un IAH ≥ 5 está presente en el 21%-84% de los hombres y en el 9-61% de las mujeres, y la prevalencia de IAH ≥ 15 independientemente de la sintomatología sería del 11-50% en los hombres y del 6-23% en las mujeres⁽⁴⁾. Un estudio estima la prevalencia global de AOS moderado-grave (IAH ≥ 15) en 425 millones de adultos entre 30-69 años⁽⁵⁾.

FISIOPATOLOGÍA

El AOS se caracteriza por episodios repetidos de colapso de la VAS durante el sueño. Esta obstrucción ocurre a nivel de la faringe, que es una zona especialmente colapsable al carecer de anclajes rígidos. Durante el sueño, la permeabilidad de la VAS se basa en un equilibrio entre las presiones negativas inspiratorias que tienden a colapsarla y los músculos dilatadores faríngeos (fundamentalmente geniogloso) que la mantienen permeable. El AOS se produciría como consecuencia de un desequilibrio entre estas fuerzas^(1,6,7).

- **Predisposición anatómica:** todos los factores que reducen el calibre de la VAS provocan un incremento de la resistencia al flujo, presiones inspiratorias más negativas y mayor tendencia al colapso. Las anomalías craneofaciales (retrognatia, micrognatia), el incremento de los tejidos blandos faríngeos (hipertrofia amigdalor o adenoidea, pólipos, etc.), la obstrucción nasal, o el depósito de grasa en las paredes laterales de la faringe que ocurre en la obesidad provocarían una reducción del calibre de la VAS. En la obesidad, la disminución de los volúmenes pulmonares compromete aún más el calibre de la VAS.
- **Factores funcionales relacionados con el sueño:**
 - Musculares: durante el sueño, especialmente durante la fase REM, disminuye fisiológicamente la actividad de los músculos dilatadores de la VAS. Esto conlleva que las presiones negativas inspiratorias deban ser contrarrestadas por unos músculos faríngeos hipotónicos.
 - Sensibilidad del centro respiratorio. Durante el sueño, debido a la pérdida de algunos reflejos que actúan en vigilia, el centro respiratorio es más inestable (sobre todo en fase REM) y se producen fluctuaciones fisiológicas de la ventilación. El principal modulador de la activación/inhibición del centro respiratorio durante

el sueño son los niveles de CO₂ detectados por los quimiorreceptores. La inestabilidad del control ventilatorio, junto a la alteración de los quimiorreceptores que regulan la actividad de los músculos faríngeos y respiratorios, favorecería a su vez el colapso de la VAS.

Se precisa la conjunción de una VAS anatómicamente predispuesta, cierta inestabilidad en el control de la respiración propia del sueño, y una ineficaz compensación de los músculos dilatadores, para la aparición de un AOS.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar AOS son la obesidad, la edad y el género masculino^(6,7).

- **Obesidad:** la obesidad es el principal factor de riesgo modificable para padecer AOS. El 80% de los pacientes AOS son obesos (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²). Existe una correlación lineal entre el incremento de peso y el IAH: por cada 10 g de incremento de peso se dobla la probabilidad de padecer AOS. Sin embargo, más importante que el IMC es la distribución de la grasa corporal, y así, la obesidad central, medida por el perímetro del cuello o la índice cintura/cadera, se correlaciona mejor con la gravedad de la AOS que el IMC.
- **Edad:** la prevalencia de la AOS se incrementa con la edad de forma lineal, de forma que > 50% de los pacientes mayores de 65 años tiene un IAH > 5. Existen dos teorías que intentan explicar esta elevada prevalencia, una que lo considera un sesgo de selección, es decir, que los casos detectados a edades avanzadas serían supervivientes resistentes a las consecuencias de la AOS, y otra que defiende que este aumento del IAH sería un reflejo del propio envejecimiento y de una mayor inestabilidad de la VAS.
- **Sexo:** la prevalencia de AOS es 2-3 veces superior en hombres que en mujeres, si bien tiende a igualarse tras la menopausia. La diferente distribución de la grasa corporal (más central en hombres y más periférica en mujeres) así como el componente protector hormonal serían los principales responsables de estas diferencias⁽⁸⁾.
- **Otros:** otros factores relacionados con la aparición o agravamiento del AOS son: el tabaco (por edema e inflamación de la VAS), el alco-

TABLA 3. Síntomas, signos y exploración Física del paciente con AOS.

Síntomas nocturnos	Síntomas diurnos	Exploración Física
<ul style="list-style-type: none"> • Ronquidos estruendosos* • Apneas observadas* • Despertares asfícticos • Movimientos anómalos • Despertares frecuentes • Nicturia • Pesadillas • Sueño agitado • Insomnio • Reflujo gastroesofágico 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia diurna excesiva* • Sensación de sueño no reparador • Cansancio crónico • Cefalea matutina • Irritabilidad • Depresión • Dificultad de concentración • Pérdida de memoria • Déficit cognitivo, deterioro intelectual • Impotencia, pérdida de libido 	<ul style="list-style-type: none"> • Variables antropométricas (IMC, perímetro del cuello, cintura y cadera) • Distancia hioides-mandíbula (cuello corto) • Exploración ORL básica <ul style="list-style-type: none"> – Obstrucción nasal – Hipertrofia de amígdalas o úvula – Paladar blando largo – Clasificación de Mallampati – Examen del maxilar y mandíbula (retromicrognatia) – Calidad de la mordida • Auscultación cardiorrespiratoria • Toma de presión arterial

IMC: Índice de masa corporal, expresado en kg/m²; ORL: otorrinolaringológico.

*Síntomas de la triada típica de la AOS.

hol (favorece el edema de la VAS y deprime la respiración), los fármacos sedantes y relajantes musculares (relajan la musculatura de la VAS, dificultan los despertares y deprimen la respiración), factores anatómicos que reducen el calibre de la VAS (véase punto 3.1), predisposición genética, y diversas enfermedades y condiciones médicas como el embarazo, hipotiroidismo, acromegalia, síndrome de Down, y la insuficiencia renal crónica. Estudios indican que el IAH se duplica en posición supina respecto a posición lateral en más del 60% de los pacientes y hasta un 30-40% de pacientes podrían tener una AOS exclusivamente postural.

CLÍNICA

- **Síntomas y signos.** Los hallazgos clínicos relacionados con la AOS aparecen como consecuencia de dos hechos fisiopatológicos fundamentales que acontecen con cada evento respiratorio: la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño. La triada típica asociada a la AOS consiste en ronquido estruendoso, pausas respiratorias observadas y somnolencia diurna excesiva (SDE)⁽⁷⁾. Además, los pacientes con AOS pueden presentar numerosos síntomas que se enumeran en la tabla 3. Hay que tener en cuenta que la clínica asociada a la AOS es muy inespecífica y muchos de los síntomas pueden estar motivados por otras patologías diferentes. En la actualidad se reconocen diferentes fenotipos de AOS, que van desde el paciente obeso, varón, con síntomas típicos, hasta pacientes

muy poco sintomáticos que presentan un AOS grave con repercusión cardiovascular. Finalmente, los síntomas típicos de la AOS se han descrito en pacientes varones de edad media, por lo que la presentación clínica varía en otras poblaciones como mujeres o ancianos.

- **Exploración física.** Aunque no permite establecer el diagnóstico, sí ayuda a excluir otras enfermedades o detectar factores predisponentes. En la tabla 3 se indica la exploración básica de un paciente con sospecha de AOS.

CONSECUENCIAS

Somnolencia diurna excesiva (SDE), calidad vida, trastornos neurocognitivos, y accidentabilidad

La SDE es la consecuencia más reconocida y aceptada de la AOS, constituyendo un síntoma clave a la hora de establecer la sospecha y de indicar el tratamiento en esta enfermedad. La SDE se explica por la desestructuración del sueño y la hipoxia intermitente (HI) asociada a los eventos respiratorios. Un análisis más detallado de la SDE se realiza en otro capítulo de este libro. La fragmentación del sueño y la HI también pueden dar lugar a otra serie de consecuencias como sueño poco reparador, cansancio diurno, fatigabilidad, dificultad de concentración y atención, cefalea matutina, pérdida de la libido, impotencia, deterioro cognitivo, y depresión^(6,7). Actualmente disponemos de suficiente evidencia para afirmar que los pacientes AOS tienen

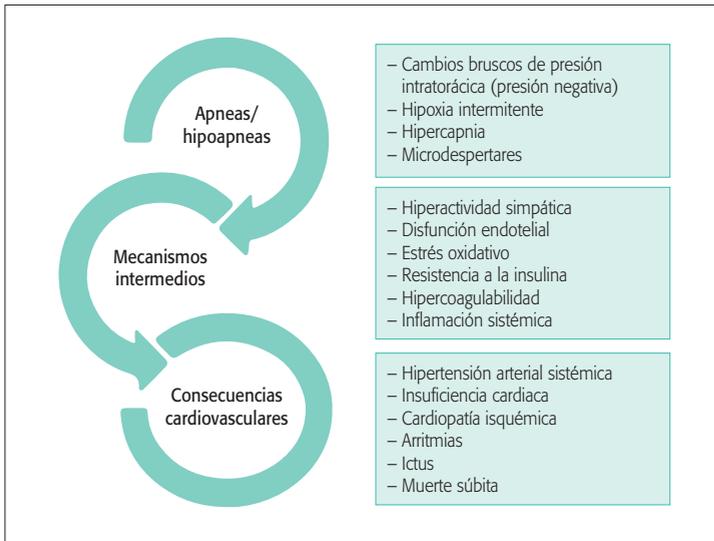


Figura 1. Consecuencias inmediatas y mecanismos intermedios de enfermedad cardiovascular en el AOS.

peor calidad de vida respecto a sujetos sin esta patología. Los conductores con AOS tienen con frecuencia episodios de sueño al volante y más de un 30% reconoce haberse quedado dormido conduciendo en alguna ocasión. Se ha demostrado que el padecer AOS aumenta entre 3 y 7 veces el riesgo de sufrir un accidente de tráfico respecto a la población general, tratándose habitualmente de accidentes más graves⁽⁹⁾. Como reflejo de ello, la reciente Directiva de la Unión Europea (2014/8515 UE) sobre el permiso de conducción y el Reglamento General de Conductores en España incluyen a la AOS como entidad a valorar en la aptitud para conducir vehículos a motor⁽¹⁰⁾. La AOS también aumenta el riesgo de accidentes laborales.

La AOS se ha relacionado con un deterioro cognitivo marcado, en especial en ancianos, pudiendo ser esta una de las formas clínicas de presentación de la enfermedad en edades avanzadas. Se ha observado que mujeres ancianas con AOS moderado-grave tienen un riesgo 1,71 veces superior de desarrollar demencia o deterioro cognitivo frente a mujeres sin AOS. La prevalencia de AOS en pacientes con Alzheimer es del 33-70%, mientras que los pacientes con Parkinson presentan cinco veces más probabilidades de presentar una AOS.

Parece existir una relación bidireccional entre la AOS y la depresión. La probabilidad de que un paciente con AOS desarrolle depresión o que un paciente con depresión presente una AOS es de aproximadamente 1,5 veces mayor que los controles.

Consecuencias cardiovasculares, metabólicas e inflamatorias

Mecanismos intermedios de daño cardiovascular en la AOS

La patogénesis del daño vascular en la AOS es aún poco conocida, pero parece tratarse de un proceso multifactorial y sistémico. Cada episodio de apnea provoca tres consecuencias inmediatas: 1) presión intratorácica muy negativa, debido a los esfuerzos respiratorios realizados contra una VAS cerrada, 2) microdespertares (arousals) que permiten restablecer la ventilación, y 3) HI provocada por la desaturación y posterior reoxigenación brusca con cada apnea. Estas consecuencias inmediatas ponen en marcha una pléyade de mecanismos intermedios vasculares, metabólicos e inflamatorios que, al interactuar entre sí y con otros factores de riesgo, dan lugar a diversas enfermedades cardio y cerebrovasculares (Fig. 1)⁽¹¹⁾.

Consecuencias metabólicas de la AOS

Uno de los principales problemas que encontramos a la hora de analizar las consecuencias metabólicas, y en general cardiovasculares de la AOS, es la dificultad para determinar si son causados por la propia patología del sueño o por la obesidad asociada. La obesidad induce un estado de inflamación sistémica de bajo grado que podría por sí misma explicar muchas de estas alteraciones, constituyéndose en el principal factor de confusión de esta asociación AOS-enfermedad cardiovascular.

En pacientes con AOS se ha descrito la elevación de citocinas inflamatorias como la proteína C reactiva, interleucina-6 y TNF- α , así como alteraciones en hormonas producidas por el tejido adiposo como la leptina o la adiponectina, lo que sugiere que la AOS se asociaría a un estado de inflamación sistémica⁽¹¹⁾. El 50-80% de los pacientes AOS presentan síndrome metabólico, por lo que se ha postulado que la AOS podría ser un factor de riesgo para el desarrollo del mismo. En la AOS existe una alteración del metabolismo glucosado, manifestado por una mayor tendencia a la resistencia insulínica, incluso en pacientes no obesos. Cada vez existen más datos que sugieren que la AOS es un factor de riesgo independiente para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo. Un reciente metaanálisis muestra que nueve de los 10 estudios publicados concluyen una asociación positiva entre ambas enfermedades, en especial en AOS moderada-grave⁽¹²⁾. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el grado de hipoxia nocturna se asocia a un peor control glucémico medido por los niveles de hemoglobina glicosilada.

Consecuencias cardiovasculares de la AOS

Hipertensión arterial sistémica (HTA)

La HTA es la consecuencia cardiovascular de la AOS más unánimemente aceptada, como queda reflejado en diversas guías y normativas sobre HTA. Aproximadamente el 30% de los hipertensos presentan AOS, y a la inversa, el 50% de los pacientes AOS son hipertensos. Disponemos de suficiente evidencia científica para afirmar que la AOS es un factor de riesgo independiente para desarrollar HTA, existiendo además un efecto dosis-respuesta, con mayor incidencia de HTA a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad⁽¹³⁾. Así, se estima que padecer AOS moderada-grave aumentaría entre 1,5 y 3 veces el riesgo de desarrollar HTA. Una de las causas fundamentales que explican esta asociación es la hiperactividad simpática mantenida. Más estrecha aún es la relación con la HTA resistente, encontrándose en este grupo específico de hipertensos una prevalencia de AOS que oscila entre el 71-83%.

La AOS también puede modificar el patrón tensional dipper nocturno fisiológico (caída de al menos un 10% de las cifras tensionales con respecto a las observadas durante el día) a un patrón *non-dipper* (no

se produce esta caída) o *riser* (las cifras tensionales incluso aumentan durante la noche), lo que supone un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Otras consecuencias cardiovasculares de la AOS

La prevalencia de AOS es elevada (50-70%) en pacientes que han sufrido un episodio de ictus, y más aún en pacientes con ictus recurrentes (74%). Diferentes estudios han encontrado que el padecer AOS aumenta entre 2 y 3 veces el riesgo de sufrir un ictus, con un incremento de incidencia del 36% por cada 10 puntos de aumento en el IAH⁽¹⁴⁾. Ante estos datos, la *american heart association* recomienda valorar la realización de un estudio de sueño en pacientes que han sufrido un ictus. A la inversa, el ictus también puede originar apneas tanto centrales (por lesión de centros respiratorios) como obstructivas (por afectación de la musculatura dilatadora faríngea), si bien parece que los eventos centrales suelen reducirse o desaparecer pasados varios meses del ictus.

La prevalencia de AOS en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) es el doble que, en población general, y hasta el 70% de pacientes ingresados por CI aguda padecen AOS no diagnosticado. Aunque algunos estudios prospectivos han observado que los pacientes con AOS tienen mayor riesgo de desarrollar CI e infarto de miocardio que el grupo control, otros trabajos, incluido un metaanálisis con más de 8.000 participantes, no han encontrado que la AOS aumente el riesgo de CI⁽¹⁴⁾. La AOS también puede influir en la función cardíaca por el aumento de la postcarga y la precarga que inducen las presiones negativas intratorácicas generadas durante las apneas. No está claro si esto sería suficiente para provocar fallo cardíaco en un corazón sano, pero sí que podría empeorar una insuficiencia cardíaca preexistente.

El 50% de los pacientes con AOS presentan trastornos del ritmo cardíaco, sobre todo bradiarritmias provocadas por estimulación vagal secundaria a la hipoxemia. Si bien no se ha podido demostrar asociación con arritmias letales, los sujetos con AOS fallecen más durante la noche respecto a población control sin este problema (46% vs. 26%). Varios trabajos han encontrado que la AOS grave y la hipoxia nocturna se asocian a mayor riesgo de padecer fibrilación auricular o recurrencia de la misma tras cardioversión.

AOS y mortalidad cardiovascular

La evidencia disponible sugiere que la AOS grave (IAH ≥ 30) incrementa el riesgo de muerte cardiovascular. Dos series poblacionales de 1.522 y 6.441 sujetos y seguimiento de 18 y 8,2 años han demostrado que los sujetos con AOS grave presentan entre 1,4 y 5,2 veces más riesgo de mortalidad cardiovascular que el grupo sin AOS^(15,16). Aunque inicialmente se sugirió que esta asociación estaría circunscrita a varones jóvenes, datos recientes indican que la AOS grave no tratado es también un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular en mujeres y ancianos⁽¹⁷⁾. No se dispone de evidencia actual para considerar que la AOS leve o moderada (IAH 5-29,9) se asocie a mortalidad cardiovascular.

Asociación AOS-Cáncer

Si bien la investigación de esta asociación es muy reciente, diversos estudios experimentales en animales han demostrado que la HI semejante a la que ocurre en la AOS en humanos aumenta la velocidad de crecimiento y la capacidad metastásica de ciertos tumores. Asimismo, la mayoría de series poblacionales y clínicas en humanos coinciden en señalar un incremento en la incidencia y mortalidad por cáncer de todas las causas^(18,19). En varios de estos estudios, la hipoxia nocturna como marcador de gravedad de la AOS fue un predictor más potente de los resultados finales que el IAH. Un estudio sobre más de 400 pacientes con melanoma concluyó que la presencia de AOS se relacionaba con una mayor agresividad del mismo⁽²⁰⁾.

Coste económico del AOS

Se estima que un paciente con AOS cuesta a la sanidad pública entre 2-3 veces más que un individuo de semejante edad y género, y que este coste es mayor a mayor gravedad de la enfermedad y en pacientes no tratados⁽²¹⁾. A esto, habría que añadir aquellos gastos indirectos tanto laborales como personales, así como los asociados a la pérdida de calidad de vida del paciente con AOS.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

La mejor aproximación diagnóstica comienza con una adecuada historia clínica, que nos permita establecer la sospecha y priorizar el estudio de sueño. Aunque la tríada típica consiste en ronquidos, pausas respiratorias observadas y SDE, ningún parámetro clí-

nico aislado o en combinación ha demostrado tener suficiente valor para establecer el diagnóstico de AOS, por lo que incluso en presencia de una clínica típica, siempre es imprescindible realizar un estudio de sueño para establecer el diagnóstico y la gravedad del AOS. La ausencia de ronquido hace muy improbable la existencia de una AOS.

Polisomnografía convencional (PSG) y poligrafía respiratoria (PR)

La PSG consiste en la medición de diversas variables neurofisiológicas y respiratorias, se realiza en el laboratorio del sueño de forma vigilada durante el sueño nocturno, y constituye el método de referencia para el diagnóstico de AOS. Una explicación más detallada se realiza en otro capítulo de este libro. Sin embargo, dado que es una técnica relativamente cara, laboriosa y técnicamente compleja se han desarrollado técnicas más simples que pueden emplearse tanto en el laboratorio del sueño como en el domicilio del paciente.

La PR consiste en la medición exclusivamente de variables cardiorrespiratorias. Una explicación más detallada se realiza en otro capítulo de este libro. Es fundamental conocer que los polígrafos de distintos fabricantes son diferentes entre sí y por tanto se deben utilizar equipos que estén validados frente a PSG. La ventaja de la PR es que se puede realizar con equipos portátiles en el domicilio del paciente, siendo el estudio más representativo del sueño real. Como inconvenientes, la PR infraestima el IAH (y por tanto la gravedad de la AOS) por dos motivos: 1) el numerador (número de eventos) puede ser menor en los casos en que existan hipopneas que no se acompañen de desaturación, pero sí de microdespertares, ya que estos eventos no se detectan con la PR, y 2) el denominador (tiempo) siempre estará sobrestimado, ya que se considera el tiempo de registro y no el de sueño. Además, la PR no permite valorar la estructura y calidad del sueño^(6,7). A pesar de estas limitaciones, diferentes estudios han demostrado la validez y coste-eficacia de la PR realizada en el domicilio para el diagnóstico de AOS, por lo que hoy en día se acepta como método diagnóstico de primera elección en ciertos pacientes con sospecha de AOS, teniendo en cuenta que debe ser interpretada por personal entrenado y el análisis debe ser manual y no automático⁽²²⁾.

Estrategia diagnóstica

La presencia de dos de los tres síntomas clave (ronquidos, apneas observadas y SDE) debe iniciar el proceso diagnóstico para confirmar o descartar AOS. La estrategia diagnóstica se basa en tres puntos: 1) grado de sospecha clínica, 2) coexistencia de patología asociada grave, y 3) sospecha de enfermedades no respiratorias del sueño. El grado de sospecha clínica de AOS se puede clasificar en alto o moderado-bajo. Se considera alta sospecha si presenta SDE y al menos dos de los siguientes criterios: ronquido habitual, apneas observadas, despertares asfícticos o HTA. En el resto de situaciones, la sospecha se consideraría moderada o baja.

En pacientes con alta sospecha de AOS, sin comorbilidad grave y sin sospecha de patología no respiratoria del sueño, se puede usar la PR como técnica inicial para confirmar AOS, preferentemente en domicilio. En los casos con patología asociada grave o en los que se sospeche una enfermedad no respiratoria del sueño, el diagnóstico debe realizarse mediante PSG. En los casos de moderada-baja sospecha de AOS, si bien la PR no está validada para descartar AOS y no existe consenso en la recomendación, en la práctica clínica habitual se suele utilizar, sobre todo dependiendo de la disponibilidad de cada centro. Siempre que haya una moderada-alta sospecha de AOS y la PR sea negativa, habrá que realizar una PSG posteriormente para descartar el diagnóstico^(3,6,7).

Oximetría y métodos supersimplificados

La oximetría nocturna típica del AOS consiste en un patrón de desaturaciones cíclicas en dientes de sierra. La oximetría nocturna puede utilizarse como screening o para establecer la prioridad del estudio de sueño, pero nunca con fines diagnósticos. En los últimos años se han desarrollado sistemas supersimplificados monocal (habitualmente una cánula nasal) o bicanal (cánula + oxímetro), si bien aún se encuentran en proceso de validación, por lo que no se recomiendan para diagnóstico.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Se deben recomendar a todo paciente diagnosticado de AOS independientemente de la gravedad y de la indicación o no de CPAP. Comprenden una serie de

medidas higiénico-dietéticas, posturales y tratamientos específicos encaminados a corregir diferentes factores de riesgo (Tabla 4)^(3,6,7). En casos leves estas medidas pueden llegar a corregir la AOS.

Presión positiva continua en la vía aérea superior (CPAP)

La CPAP es el tratamiento de elección en la mayoría de AOS sintomáticos. Consiste en aplicar una presión positiva continua a través de una interfase, habitualmente nasal. Su mecanismo de actuación es puramente físico, presurizando la VAS para evitar su colapso. La CPAP corrige los eventos respiratorios, las desaturaciones, y los microdespertares, normalizando las alteraciones hemodinámicas que se producen durante el sueño. La CPAP mejora la calidad del sueño y revierte las consecuencias derivadas de la fragmentación del sueño que presentan los pacientes AOS, incluida la SDE. La CPAP también mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de accidentes tanto de tráfico como laborales. Sobre la esfera cardiovascular, corrige la hiperactividad simpática y reduce la TA, siendo este efecto más intenso en pacientes con HTA resistente⁽²³⁾. Menor evidencia existe sobre la capacidad de evitar otras consecuencias cardiovasculares asociadas a la AOS. Por todos estos argumentos, la CPAP reduce los costes sanitarios del AOS y se considera un tratamiento coste-efectivo.

Indicación del tratamiento con CPAP

Aunque la CPAP sigue siendo pieza clave en el tratamiento de la AOS, sus indicaciones han sufrido algún cambio en los últimos años, a raíz de la publicación de varios ensayos clínicos que no han observado que esta terapia reduzca el riesgo cardiovascular, a diferencia de la experiencia recogida en la mayoría de estudios observacionales⁽²⁴⁾. Esto ha originado una gran controversia sobre la indicación de CPAP con el único objetivo de prevenir eventos cardiovasculares graves o fatales en pacientes asintomáticos. En la figura 2 se detalla el algoritmo terapéutico de la AOS recomendado por el DIC⁽³⁾.

En la actualidad, se recomienda el tratamiento con CPAP en pacientes con AOS que además presenten SDE, alteraciones de la calidad de vida atribuibles a la AOS, o HTA (especialmente HTA resistente o refractaria). En pacientes con un IAH < 15/h muy sintomáticos o con una elevada morbilidad cardiovascular o cere-

TABLA 4. Medidas generales para el tratamiento de la AOS.

Pérdida de peso	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendar una dieta hipocalórica, ejercicio físico, saludable y cambio del estilo de vida a todo paciente con IMC > 25 kg/m² • Valorar cirugía bariátrica si IMC ≥ 35 kg/m²
Medidas higiénicas del sueño	<ul style="list-style-type: none"> • Dormir un mínimo de seis horas diarias • Procurar acostarse y levantarse siempre a la misma hora, ir a dormir sólo cuando se tenga sueño • No dormir durante el día, o realizar siestas cortas • No beber alcohol, al menos cuatro horas antes de acostarse • Evitar comidas copiosas antes de acostarse • Evitar el ejercicio intenso al menos cuatro horas antes de dormir • Los diuréticos pueden alterar la calidad del sueño por lo que se debe aconsejar su toma por las mañanas
Tratamiento postural (evitar dormir en supino)	<ul style="list-style-type: none"> • Elevar la cabecera de la cama 30° o fijar una pequeña pelota maciza en la espalda del pijama del paciente • Existen en el mercado equipos más sofisticados basados en emitir una vibración incremental para inducir al paciente a que evite la posición supina, y que podrían ser más eficaces que las medidas anteriores
Supresión del hábito tabáquico	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el abandono del tabaco
Evitar la ingesta de sedantes	<ul style="list-style-type: none"> • Si existe insomnio, son preferibles fármacos no benzodiazepínicos (trazodona, mirtazapina)
Tratamiento médico de las alteraciones nasales	<ul style="list-style-type: none"> • Es importante corregir la obstrucción nasal, por ejemplo, con corticoides nasales. No se recomiendan los vasoconstrictores nasales. No solo mejora la AOS, sino también la tolerancia a CPAP • Si existe patología estructural, debe ser valorado por ORL para posible tratamiento quirúrgico (hipertrofia cornetes, desviación septal, pólipos, etc.)
Control de otras enfermedades asociadas	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento efectivo de hipotiroidismo, reflujo gastroesofágico, insuficiencia renal, etc.

brovascular, el DIC considera que de forma excepcional se podría realizar un tratamiento de prueba con CPAP, reevaluando posteriormente al paciente para decidir si se mantiene la indicación de CPAP o se retira. Finalmente, en el controvertido caso de pacientes con IAH ≥ 15 asintomáticos, el DIC no considera indicado el tratamiento con CPAP de forma sistemática con el fin de reducir el riesgo cardio-cerebrovascular, si bien deja la opción a una valoración individualizada. Sin embargo, a la luz de las limitaciones de los ensayos clínicos en que se basan estas recomendaciones, otros autores consideran precipitado desaconsejar la CPAP en este grupo, especialmente en pacientes con IAH elevados e importante hipoxemia nocturna, ya que esta actitud podría privar a algunos pacientes de un beneficio cardio o cerebrovascular, en base a asumir una adherencia inadecuada, u obviando la posibilidad de que el paciente pertenezca a un subgrupo susceptible de resultar beneficiado con esta terapia. Así, un metaanálisis de estos mismos ensayos clínicos ha encontrado que en pacientes con un uso ≥ 4 horas/

noche, la CPAP sí tendría un efecto beneficioso, aunque circunscrito a la esfera cerebrovascular⁽²⁵⁾. Parece claro que se necesita más evidencia para establecer recomendaciones más potentes en este grupo de pacientes asintomáticos, especialmente con formas más graves y que conlleven importante hipoxemia nocturna.

Titulación de la presión eficaz^(6,26)

La presión eficaz es aquella que corrige todos los eventos nocturnos en todas las fases de sueño y posturas, mejorando la arquitectura del sueño. Este nivel de presión es distinto para cada paciente por lo que es necesario realizar una prueba de titulación.

La titulación empírica mediante fórmula matemática no se aconseja como método definitivo. El patrón oro es la titulación manual mediante PSG de noche completa. Se recomienda comenzar con una presión baja, p. ej., 4 cm, e ir aumentando progresivamente 1 cm cada 5-10 minutos hasta corregir todos los eventos respiratorios, incluidos las limitaciones al flujo aéreo

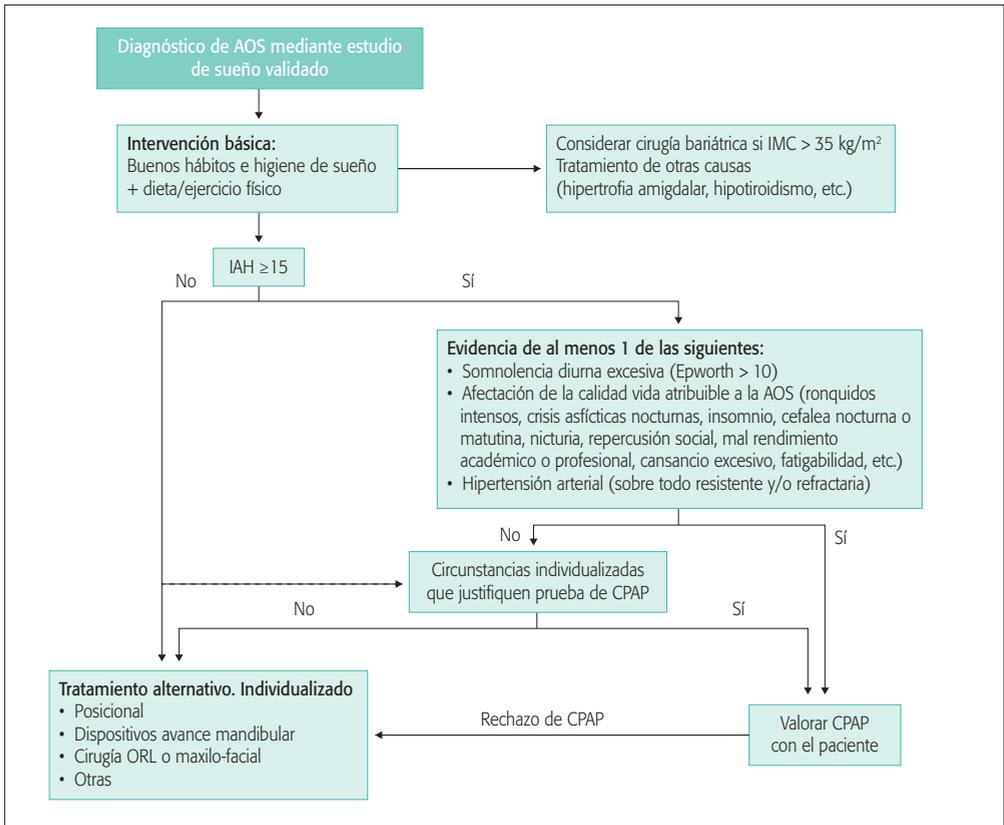


Figura 2. Algoritmo terapéutico en la AOS propuesto por el Documento Internacional de Consenso.

y el ronquido. La presión debe ser efectiva en REM y en supino.

Puesto que la titulación con PSG es laboriosa y costosa, se han desarrollado alternativas, siendo la más importante la titulación mediante CPAP inteligente (autoCPAP). Estos dispositivos tienen unos algoritmos internos que, en lugar de suministrar una presión fija, modifican la presión adaptándose a las diferentes situaciones que ocurren durante el sueño (posición, fases de sueño, etc.), por lo que podría sustituir a la titulación convencional. Está demostrado que la titulación con autoCPAP durante una o varias noches en domicilio permite calcular una presión eficaz equivalente a la PSG, por lo que actualmente se considera un método de elección en muchos pacientes. No se recomienda si existe comorbilidad cardíaca o respiratoria, hipoventilación o desaturaciones importantes (ya que no podemos comprobar si la hipoxia se corrige) o cuando predominen los eventos centrales. En cualquier

caso, si la titulación con autoCPAP no es adecuada, por ejemplo, por fuga excesiva o IAH residual elevado, se debe realizar una titulación convencional. La presión efectiva se calcula mediante el análisis visual de la gráfica, siendo preciso al menos cuatro horas válidas de registro. Se escogerá la presión mínima que, sin tener en cuenta los picos de fuga, cubra en torno al 90% de toda la gráfica de presión⁽¹⁾. Si existe fuga excesiva (> 24 L/min) durante más de un tercio de la noche, el registro no es válido.

Efectos secundarios del tratamiento con CPAP

Los efectos adversos atribuibles a la CPAP son relativamente frecuentes y pueden ocurrir en más del 50% de los casos, si bien son leves y transitorios y suelen solucionarse con medidas simples.^{6,7} Entre los más frecuentes se encuentran la rinitis, obstrucción nasal, sequedad orofaríngea, fugas por boca o peri-

maskarilla, lesiones cutáneas en la zona de apoyo de la interfase, aerofagia o claustrofobia. La adición de un humidificador con calefactor, la adecuada colocación de la interfase o el cambio a otra que se adapte mejor, combinado con una adecuada instrucción y formación del paciente suelen solucionar la mayoría de estos problemas. El reconocimiento y corrección precoz de estos efectos adversos es muy importante, ya que condiciona en gran medida la adherencia a largo plazo.

Adherencia a la CPAP

Aunque no existe unanimidad sobre las variables que predicen la adherencia a CPAP, son claves la educación sanitaria, la solución de problemas relacionados con el tratamiento y la percepción subjetiva de mejoría clínica, en especial en casos muy sintomáticos o con SDE grave. Está demostrado que la adherencia en las primeras semanas de tratamiento predice la adherencia a largo plazo, por lo que es fundamental invertir tiempo y esfuerzo en conseguir la mejor tolerancia y cumplimiento posible en estas primeras semanas. Algunas herramientas como la telemedicina, pueden contribuir a mejorar la adherencia.

Los criterios utilizados para definir una correcta adherencia a CPAP son arbitrarios y no están bien estandarizados. Como tratamiento crónico, es fundamental informar al paciente que la CPAP es un tratamiento a largo plazo y que solo es útil mientras se usa, habiéndose comprobado que la retirada, incluso durante breves periodos, provoca reaparición de los síntomas y alteraciones hemodinámicas previas a la instauración de este tratamiento. Se debe recomendar a todo paciente con CPAP que la utilice todos los días y todo el tiempo de sueño, incluida la siesta si es prolongada. Diferentes trabajos demuestran que el cumplimiento mínimo que se asocia a mejoría sintomática es de 3-3,5 h/noche, y parece que es preciso un uso superior a 4-5 horas/noche para reducir las cifras tensionales o revertir algunas de las consecuencias cardiovasculares del AOS. Está demostrado un efecto dosis-respuesta, con más mejoría de parámetros clínicos y cardiovasculares cuanto mayor es el número de horas de uso de CPAP.

En todo paciente que tenga un cumplimiento mantenido < 3 h/noche deberá indagarse las posibles causas de la mala adherencia para actuar sobre aquellas que sean susceptibles de corregir, así como comprobar si existe mejoría clínica suficiente que jus-

tifique mantener la terapia, o por el contrario, esté indicado su retirada.

Tratamientos diferentes a la presión positiva en el AOS⁽²⁷⁾

- **Dispositivos de avance mandibular (DAM).** Se trata de unas férulas o prótesis que avanzan la mandíbula aumentando el área de sección de la VAS, disminuyendo su colapsabilidad. Se requieren modelos hechos a medida y ajustables, siendo menos útiles los prefabricados. Son menos eficaces que CPAP pero más que placebo para reducir el IAH, y producen una mejoría clínica y de la SDE similares a las obtenidas con CPAP. La evidencia de los DAM sobre el riesgo cardiovascular, sin embargo, es muy escasa. Las variables asociadas a éxito terapéutico con DAM son padecer un AOS no grave, IMC bajo, género femenino, edad joven y AOS de predominio supino. Actualmente se considera que puede ser el tratamiento de elección en el AOS leve-moderado, especialmente en presencia de las variables antes citadas. También se podría considerar en AOS graves que no toleren CPAP. El problema de los DAM es su escasa difusión en nuestro medio, la necesidad de disponer de odontólogos o protésicos formados, y que debe ser financiado por el propio paciente.
- **Tratamiento quirúrgico.** El tratamiento quirúrgico en el AOS incluye un amplio abanico de técnicas, desde la cirugía nasal y palatofaríngea hasta una cirugía multinivel muy agresiva. El principal problema es la falta de estudios bien diseñados y con grupo control, por lo que no disponemos de datos rigurosos sobre su eficacia. La mayoría de normativas y guías no recomiendan la cirugía como tratamiento de primera elección en la AOS, y solo el avance maxilo-mandibular se recomienda como alternativa, y al mismo nivel que la CPAP, en pacientes graves que rechacen otros tratamientos. También se recomienda la amigdalectomía en pacientes adultos con hipertrofia amigdalal grado 3-4, así como la corrección de la obstrucción nasal que mejore la adaptación al tratamiento con CPAP. El DIC incluye a la cirugía como una herramienta más dentro de una aproximación integral, basada en una medicina personalizada, donde las diferentes opciones terapéuticas sean complementarias, y no excluyentes⁽³⁾.

- **Electroestimulación.** Probablemente el tratamiento más prometedor consiste en la estimulación eléctrica del nervio hipogloso, que al aumentar el tono del músculo geniogloso, contrarrestaría la tendencia al colapso de la VAS. Varios trabajos han obtenido resultados esperanzadores con esta técnica, aunque es preciso validarla en series más amplias.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo Español de sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41 (Suppl 4): 1-100.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5: 263-76.
- Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58: 52-68.
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177: 1006-14.
- 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. *Lancet Respir Med.* 2019; 7: 687-98.
- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín Trigo JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 143-56.
- Grupo de trabajo de sueño de NEUMOSUR. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac.* 2012; 24: 214-54.
- Campos-Rodríguez F, Masdeu-Margalef MJ, Martínez-García MÁ. OSA in Women and pregnancy [Internet]. In: Barbé F, Pépin J-L, eds. *Obstructive Sleep Apnoea.* European Respiratory Society; 2015 [cited 9 Aug 2015]. p. 66-89.
- Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *Cooperative Group Burgos-Santander.* *N Engl J Med.* 1999; 340: 847-51.
- Terán-Santos J, Egea Santaolalla C, Montserrat JM, Masa Jiménez F, Librada Escribano MV, Mirabet E, et al. Sleep Apnea and Driving. Recommendations for Interpreting Spanish Regulations for Drivers. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53: 336-41.
- Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 61-72.
- Iftikhar IH, Hoyos CM, Phillips CL, Magalang UJ. Meta-analyses of the association of sleep apnea with insulin resistance, and the effects of CPAP on HOMA-IR, adiponectin, and visceral adipose Fat. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11: 475-85.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1378-84.
- Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5: 720-8.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6(8): e1000132.
- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008; 31: 1071-8.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 115-22.
- Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered Breathing and Cancer Mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 190-4.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187: 99-105.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Nagore E, Martorell A, Rodríguez Peralta JL, Riveiro Falkenbach E, et al. Sleep-disordered breathing is independently associated with increased aggressiveness of cutaneous melanoma: A multicenter observational study in 443 Patients. *Chest.* 2018; 154: 1348-58.
- Tarasiuk A, Reuveni H. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19: 639-44.
- Masa JF, Corral J, Pereira R, Durán Cantolla J, Cabello M, Hernández Blasco L, et al. Effectiveness of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnoea and hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2011; 66: 567-73.
- Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310: 2407-15.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang Z, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016; 375: 919-31.

25. Javaheri S, Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Muriel A, Peker Y. Continuous positive airway pressure adherence for prevention of major adverse cerebrovascular and cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 607-10.
26. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2008; 4: 157-71.
27. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011; 37: 1000-28.
28. Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014; 370: 139-49.
29. Eckert DJ. Central Sleep Apnea: Pathophysiology and Treatment. *Chest.* 2007; 131: 595.