

La apnea obstructiva del sueño y la hipoxemia nocturna aumentan el riesgo cardiovascular basal en población chilena

Gonzalo Labarca^{1,a*}, Mario Henríquez-Beltrán^{2,3,4,b,c}, Jorge Jorquera-Díaz^{5,a}, Jorge Dreise^{5,a}, Jorge Jorquera^{6,a}.

Obstructive Sleep Apnea and Nocturnal Hypoxemia Increase the Cardiovascular Risk in Chilean

RESUMEN

La coexistencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) y el riesgo cardiovascular (CV) han sido descritos asiduamente. Sin embargo, las implicancias de métricas novedosas usadas en el diagnóstico de la AOS en pacientes con riesgo CV son escasas en población hispano/latino. **Objetivo:** Determinar la asociación entre el índice de eventos respiratorios (IER) y el tiempo de desaturación bajo 90% de SpO₂ (CT90%) con riesgo CV mediante el modelo predictivo de Framingham 2008. Además, analizamos el rendimiento diagnóstico del modelo de riesgo CV basal, ajustado por IER, CT90% y su combinación para predecir mortalidad CV en pacientes con sospecha clínica de AOS.

Método: Estudio monocéntrico de cohorte, prospectivo. 1560 pacientes fueron evaluados para el presente estudio, todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica sugerente de AOS, presión arterial y variables antropométricas. Para determinar la asociación de los índices de interés con el riesgo CV, se realizó una regresión multivariada lineal entre el porcentaje de riesgo CV y el puntaje de IER o CT90%. Todos los análisis se realizaron en el software R (R-project) y se estableció un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: IER y CT90% mostraron diferencias significativas para el CV (p -valor = < 0.001). Además, se observó un incremento porcentual en cada cuartil del IER y CT90% (p -valor = < 0.001). **Conclusiones:** El IER y CT90% mostraron una asociación significativa e incremental con el riesgo CV de la cohorte. Sin embargo, los análisis predictivos de mortalidad CV usando el IER y CT90% no fueron significativos.

¹Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Translational Research in Respiratory Medicine, Hospital Universitari Arnau de Vilanova-Santa Maria, Biomedical Research Institute of Lleida (IRBLleida), Lleida, Spain

³CIBER of Respiratory diseases (CIBERES), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

⁴Núcleo de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Adventista de Chile, Chillán, Chile.

⁵Universidad Favarolo, Buenos Aires, Argentina.

⁶Centro de Enfermedades Respiratorias, Clínica Las Condes, Facultad de Medicina Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile.

^aMédico.

^bKinesiólogo.

^cPhD^o

*Correspondencia: Gonzalo Labarca / glabarca@bwh.harvard.edu

Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston 330 Brookline Ave, Boston, MA.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Recibido: 02 de octubre de 2023.

Aceptado: 28 de junio de 2024.

Palabras clave: Apnea Obstructiva del Sueño; Factores de Riesgo de Enfermedad Cardíaca.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) and cardiovascular (CV) risk co-existence is frequent. However, the implications of novel metrics used in the diagnosis of OSA in patients with CV risk are scarce in the Hispanic/Latino population. **Aim:** To determine the association between the respiratory disturbance index (RDI) and the Time under 90% of SpO₂ (CT90%) with CV risk using the predictive model of Framingham 2008. In addition, we analyzed the diagnostic performance of the baseline CV risk model, adjusted for RDI, CT90%, and their combination to predict CV mortality. in patients with clinical suspicion of AOS. **Methods:** Single-center prospective cohort study, including 1560 subjects. All patients underwent a clinical evaluation for OSA, blood pressure, and anthropometric variables. To determine the association of the indices of interest with CV risk, a linear multivariate regression was performed between the RDI or CT90% score. All analyses were performed using R software (R-project), and a p-value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** RDI and CT90% showed significant differences for CV (p-value= <0.001). In addition, a percentage increase was demonstrated in each quartile of the RDI and CT90% (p-value= <0.001). **Conclusions:** The RDI and CT90% showed a significant and incremental association with the CV risk of the cohort. However, predictive analyses of CV mortality using the RDI and CT90% were not significant.

Keywords: Heart Disease Risk Factor; Sleep Apnea, Obstructive.

El buen dormir es esencial para la salud general y cardiovascular, el 2022 The American heart association (AHA) incluyó el dormir saludable como uno de los 8 pilares de prevención cardiovascular^{1,2}. Dentro de las patologías del sueño, la apnea obstructiva del sueño (AOS) es la que tiene una asociación demostrada con un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas^{3,4}. Según las guías de práctica clínica actual, su diagnóstico se establece mediante el índice de apnea e hipopneas (IAH) > 5 eventos por hora⁵. Siendo > 15 eventos/hora un AOS moderado o severo⁶. El tratamiento del AOS en la mayoría de las ocasiones es mediante el uso de dispositivos de presión positiva continua (CPAP)^{7,8,9,10,11}. Sin

embargo, los estudios clínicos aleatorizados no han demostrado un beneficio en prevención de recurrencia de eventos cardiovasculares^{12,13}.

Dentro de las principales hipótesis para estos resultados inconsistentes, se encuentra el uso del IAH como marcador único de diagnóstico y severidad de la AOS, además de la reducida adherencia a CPAP reportada en los Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)¹⁴. Por estos motivos, ha existido un interés creciente en identificar de mejor manera la población con AOS y un mayor riesgo cardiovascular, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos. Dentro de las nuevas alternativas se encuentra analizar señales derivadas del estudio del sueño (polisomnografía o poligrafía respiratoria) como el tiempo bajo

90% de saturación de SpO₂. Este marcador de hipoxemia nocturna ha sido asociado a mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, con una mayor utilidad que el IAH¹⁵.

En el presente estudio, nuestro objetivo es determinar la asociación entre el índice convencional (IER) y el indicador de hipoxemia nocturna CT90% con riesgo cardiovascular mediante el modelo predictivo de Framingham 2008. Como objetivo secundario, analizamos el rendimiento diagnóstico del modelo de riesgo cardiovascular basal, ajustado por IER, CT90 y su combinación para predecir mortalidad cardiovascular en una cohorte de pacientes con sospecha clínica de AOS de Santiago de Chile.

Materiales y métodos

Descripción de la cohorte

SantOSA es una cohorte clínica, monocéntrica ubicada en Clínica Las Condes, Santiago de Chile. A la fecha se tiene un registro prospectivo de 1.560 pacientes atendidos por sospecha diagnóstica de apnea del sueño, con un ingreso aproximado de 200 pacientes/año. El seguimiento a fecha abril 2023 tiene una mediana de 6.7 años [rango Inter cuartil [RIQ: 3-12]. El detalle de la cohorte se ha publicado previamente^{16,17,18} y el registro del estudio se encuentra en ISRCTN (número ISRCTN62293645).

Para el presente estudio, se incluyeron pacientes con registro de comorbilidades, poligrafía respiratoria y seguimiento longitudinal completa (mortalidad).

Estudio de sueño

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica que incluye los síntomas sugerentes de AOS (apnea presenciada, ronquido, excesiva somnolencia diurna), así como cuestionarios (Escala de somnolencia de Epworth (ESS), STOP-BANG (STOP por el acrónimo en inglés de roncar, cansancio, apnea observada y presión arterial alta y, BANG por el acrónimo en inglés de índice de masa corporal, edad, circunferencia del cuello y sexo)), además se realizó una toma de presión arterial según las recomendaciones actuales, y registro de peso y talla. Para el estu-

dio de sueño se utilizó el polígrafo respiratorio Embleta (Natus, USA), que incluye: cánula nasa, oxímetro de pulso, bandas toraco-abdominales. El análisis de los estudios se realizó según las normas actuales de la academia americana de medicina del sueño (AASM), y fueron analizados de manera manual por un experto en medicina del sueño. Se registraron los eventos respiratorios de apnea (definida como ausencia de flujo >90 % por 10 o más segundos de duración), hipopnea (ausencia de flujo por al menos 30% asociado a una caída en la SpO₂ de 3% o más por al menos 10 segundos de duración), mientras que el índice de eventos respiratorios (IER) fue calculado mediante el total de apneas+ hipopneas / tiempo total de registro. Mientras que el CT90% fue extraído del registro total del oxímetro de pulso/ tiempo total de registro.

Cálculo de riesgo cardiovascular

Todos los participantes con datos de edad, género, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, tabaquismo fueron calculado mediante la fórmula de estimación de riesgo cardiovascular a 10 años de Framingham 2008, este modelo fue seleccionado puesto que no requiere uso de variables de laboratorio, su rango de porcentaje probable es de 0-30%. Para el cálculo de riesgo se usó el paquete estadístico "CVrisk" del software R (R-project).

Registro de eventos (análisis longitudinal)

Para establecer las causas de muerte, se realizó una revisión de los certificados de defunción de todos los sujetos incluidos hasta abril 2023. Se registraron las causas de defunción agrupadas por los siguientes dominios: mortalidad por todas las causas; mortalidad atribuible a eventos cardiovasculares (definidos como infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular, paro cardio respiratorio). Para la revisión de los certificados se utilizó el sitio web del registro civil de identificaciones de Chile (www.registrocivil.cl).

Análisis estadísticos

Las características basales de la cohorte in-

cluida se reportaron como mediana [RIQ] para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. Las diferencias entre los índices fueron establecidas mediante cuartiles de IAH o de CT90%, las diferencias inter-cuartiles fueron analizadas mediante test de ANOVA para variables continuas o mediante chi-2 para variables categóricas.

Asociación entre el riesgo cardiovascular e índice de AOS

Para determinar la asociación de los índices de interés con el riesgo cardiovascular, se realizó una regresión multivariada lineal entre el % de riesgo CV y el puntaje de IER o CT90. Para analizar ambos índices, y debido a la distribución de las variables, se realizó una transformación logarítmica (log-trans +1). De manera adicional, se determinó modelos predictivos mediante áreas bajo la curva y curvas ROC para distintos modelos, modelo 1: Riesgo CV según Framingham; modelo 2: modelo 1 + IER, modelo 3: modelo 1

+ T90% y modelo 4: Modelo 1 + IER + T90%. Para establecer diferencias estadísticamente significativas mediante los distintos modelos, se realizó el test de DeLong's para dos áreas bajo la curva correlacionadas. Como análisis adicional, y para determinar la correlación entre T90% y IER, se realizó un modelo de regresión múltiple lineal y un coeficiente de correlación entre ambas métricas. Todos los análisis se realizaron en el software R (R-project) y se estableció un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

La cohorte incluyó 1.560 pacientes con sospecha diagnóstica de apnea del sueño. El 80.2% de la cohorte fueron hombres, con una mediana (25th–75th percentil) de edad de 52 años [42-61 años] (Tabla 1). Con respecto a las comorbilidades, se halló que el 42.7% tenía diabetes, 25.0% Hipertensión, 7.6% informó enfermedad coronaria previa y 2% reportó ACV previo. EL IER, presentó una mediana de 18.8 [9.3-34.3]

Tabla 1. Características basales.

Características de la cohorte	N= 1560
Edad (años)	52 [42-61]
Sexo, masculino (%)	80.2%
Escala de somnolencia de Epworth (ptje)	8.0 [5.0-12.0]
IMC, (kg/m ²)	29.6 [26.9-32.8]
IER, (eventos/hora)RIQ	18.8 [9.3-34.3]
CT90%	12.4 [0.5 – 13.4]
PAS (mmHg)	120 [110-130]
Diabetes (%)	42.7%
Hipertensión (%)	25.0%
ACV previo (%)	2%
Enfermedad coronaria previa (%)	7.6%
Antihipertensivos (%)	35.0%
Tabaquismo (%)	46.0%
	29.7%
	22.3%
Riesgo CV, RIQ	13.0 [6.2–26.9]

Abreviaciones: índice de masa corporal (IMC); índice de eventos respiratorios (IER); porcentaje de tiempo acumulado con saturación de oxígeno por debajo del 90% en el tiempo total de sueño (CT90); presión arterial sistólica (PAS); accidente cerebro vascular (ACV); cardiovascular (CV); rango intercuartilico (RIQ).

(Figura 1) en contraste con lo observado en T90% 12.4 [0.5-13.4] (Figura 2). Finalmente, el riesgo cardiovascular presentó una mediana de 13.0 [6.2-26.9].

Con respecto al índice usado y el riesgo cardiovascular para el IER y T90% (Figura 3 y 4), se observaron diferencias significativas en ambos índices. Tanto el porcentaje (%) del IER y T90% mostraron una tendencia hacia el incremento en el riesgo cardiovascular (Tabla 2).

Con respecto a la asociación entre riesgo cardiovascular y los valores de índice de eventos respiratorios y T90% (Figura 5). Se observó una tendencia de incremento significativo en cada cuartil del IER y del T90% (Tabla 3). Sin embargo, el R² ajustado no mostró resultados estadísticamente significativos en ambas variables.

Área bajo la curva ROC para los distintos índices (análisis longitudinal).

La tabla 4 muestra las diferencias estadísti-

Tabla 2. Índice y riesgo cardiovascular para el IER y T90%.

Variable	Coficiente (95%-CI)	P-valor	Variable	Coficiente (95%-CI)	P-valor
IER (Q1)	7.91% [RIQ: 4.0 – 16.45]	<0.001	CT90% (Q1)	7.48% [RIQ: 4.02 – 13.99]	<0.001
IER (Q2)	12.52% [RIQ: 6.48 – 25.19]	<0.001	CT90% (Q2)	13.37% [RIQ: 6.81 – 25.91]	<0.001
IER (Q3)	15.41% [RIQ: 7.69 – 30]	<0.001	CT90% (Q3)	16.64% [RIQ: 8.18 – 29.66]	<0.001
IER (Q4)	19.17% [RIQ: 9.73 – 30]	<0.001	CT90% (Q4)	23.8% [RIQ: 12.31 – 30]	<0.001

Abreviaciones: índice de eventos respiratorios (IER); porcentaje de tiempo acumulado con saturación de oxígeno por debajo del 90% en el tiempo total de sueño (CT90); rango intercuartiliquico (RIQ); Se consideró una $p < 0,05$ para todos los análisis.

Tabla 3. Asociación entre riesgo CV y valores de IER y CT90%. Modelo de regresión lineal para determinar el incremento porcentual por cuartil de IER y CT90%.

Variable	Coficiente (95%-CI)	P-valor	Variable	Coficiente (95%-CI)	P-valor
Intercepción	11.03 (9.85 – 12.22)	<0.001	Intercepción	9.76 (8.65 – 10.87)	<0.001
IER (Q2)	4.32 (2.64 – 5.98)	<0.001	CT90% (Q2)	4.17 (2.59-5.75)	<0.001
IER (Q3)	5.78 (4.11 – 7.45)	<0.001	CT90% (Q3)	7.94 (6.35 – 9.52)	<0.001
IER (Q4)	8.04 (6.37 – 9.71)	<0.001	CT90% (Q4)	11.29 (9.72 – 12.87)	<0.001
R ² ajustado	0.081		R ² ajustado	0.171	

Abreviaciones: índice de eventos respiratorios (IER); porcentaje de tiempo acumulado con saturación de oxígeno por debajo del 90% en el tiempo total de sueño (CT90); rango intercuartiliquico (RIQ); Se consideró una $p < 0,05$ para todos los análisis.

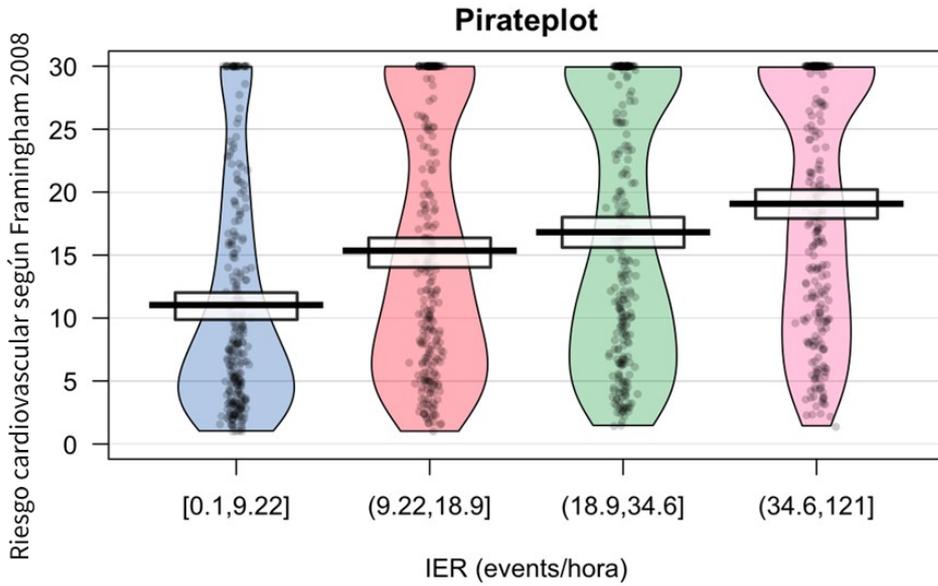


Figura 1: Distribución del riesgo cardiovascular según el cuartil de índice de eventos respiratorios.

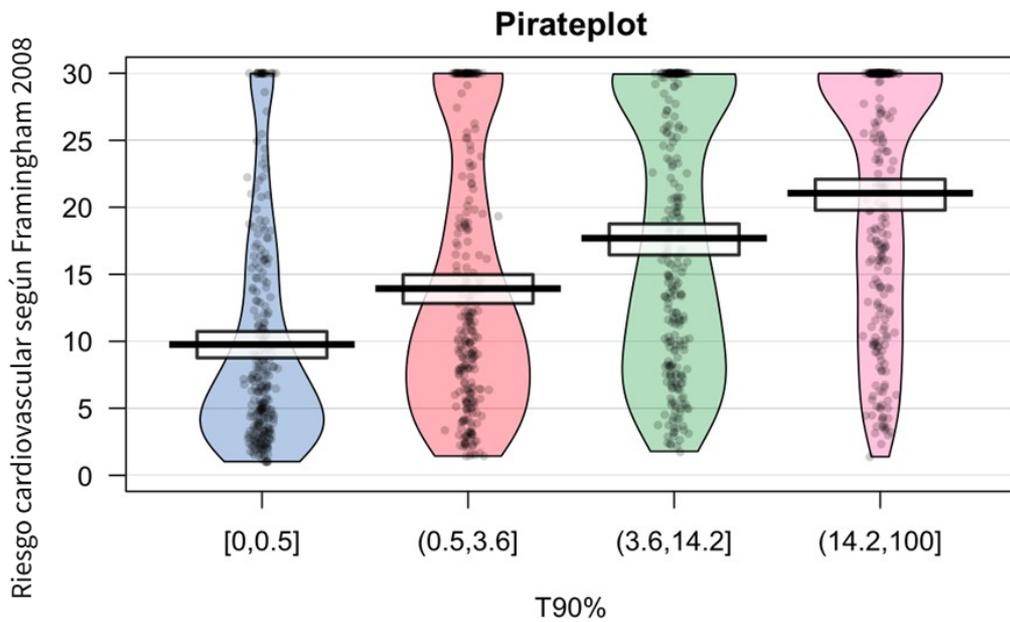


Figura 2: Distribución del riesgo cardiovascular según el cuartil de índice de tiempo bajo saturación de oxígeno menor de 90%.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLE

La apnea obstructiva del sueño y la hipoxemia nocturna aumentan el riesgo cardiovascular basal... - G. Labarca, et al.

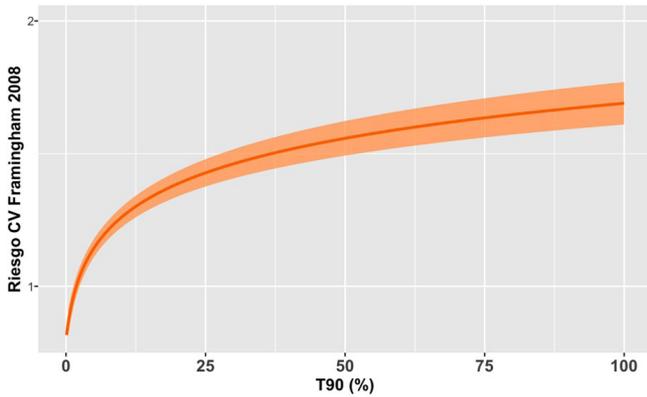


Figura 3: Regresión múltiple lineal el riesgo cardiovascular (Framingham 2008) y el área bajo saturación de oxígeno menor de 90% (T90%).

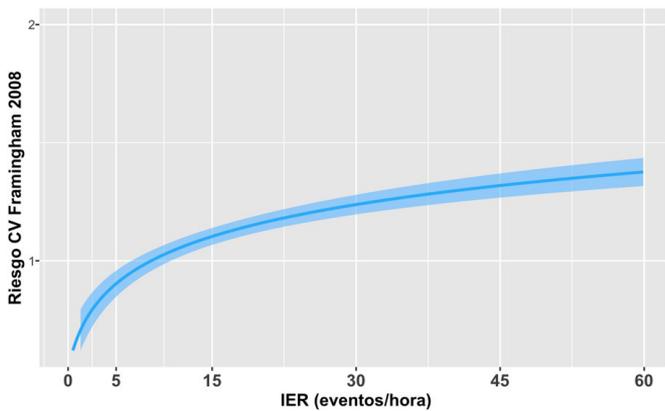


Figura 4: Regresión múltiple lineal entre el riesgo cardiovascular (Framingham 2008) y el índice de eventos respiratorios IER (eventos/hora).

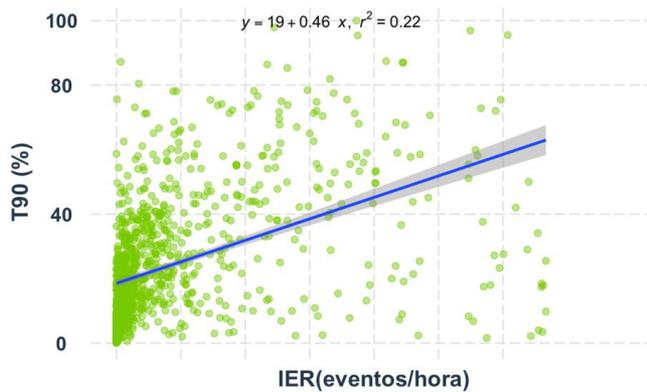


Figura 5: Asociación entre las métricas T90% y IER. Hallándose un bajo coeficiente de correlación entre las métricas ($r = 0.22$).

camente significativas ($P < 0.05$) de los distintos modelos para mortalidad cardiovascular y muerte por todas las causas. Al ajustar el riesgo cardiovascular basal por CT90% y IER mostro un aumento

estadísticamente significativas en los modelos para mortalidad cardiovascular y por todas las causas.

Tabla 4. Área bajo la curva ROC para los distintos índices (análisis longitudinal).

Áreas bajo la curva	Modelo 1 Riesgo CV según Fra-mingham	Modelo 2 modelo 1+IER	Modelo 3 modelo 1+T90%	Modelo 4 modelo 1+IER+T90%
Mortalidad CV	0.584	0.622	0.849* ^{&}	0.830* ^{&}
Todas las causas	0.612	0.612	0.690* ^{&}	0.694* ^{&}

Abreviaciones: índice de eventos respiratorios (IER); porcentaje de tiempo acumulado con saturación de oxígeno por debajo del 90% en el tiempo total de sueño (CT90); (CV); ABC: Área Bajo la curva. *: Diferencia significativa comparada con modelo 1 (valor- $P < 0.05$). &: Diferencia significativa comparada con modelo 2 (valor- $P < 0.05$).

Discusión

Las principales contribuciones de nuestra investigación fueron los siguientes; 1) Las métricas de IER y el T90% fueron asociadas significativamente con riesgo cardiovascular mediante el modelo predictivo de Framingham 2008. Observándose una clara tendencia incremental para los distintos modelos. 2) El modelo de riesgo cardiovascular basal, ajustado por IER, CT90% y su combinación para predecir mortalidad cardiovascular y por todas las causas demostraron un aumento significativo en su modelo predictivo.

Los hallazgos de este artículo son relevantes para salud cardiovascular de la población chilena, ya que es posible que estemos subestimando el riesgo cardiovascular atribuible al no incorporar la AOS como variable asociada a un mayor riesgo CV.

Dentro de los trastornos respiratorios del sueño, La AOS es una condición médica altamente prevalente¹⁹, que afecta la calidad de vida de quienes lo padecen y su entorno familiar^{20,21,22}. La AOS ha sido asociada significativamente con

un aumento de la mortalidad y con enfermedades cardio metabólicas, actuando como principales agentes desencadenantes en estas enfermedades el stress oxidativo, estado proinflamatorios y la desregulación endotelial no dependiente observado en la AOS²³. El metaanálisis de Tong J, et al. publicado recientemente (2023), señala asociaciones significativas entre el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo²⁴. Previamente los resultados de la Revisión sistemática y meta análisis de Yang SH, et al. (2021) concluyeron similares resultados, en el cual la AOS aumentó significativamente la incidencia de revascularización repetida e insuficiencia cardíaca en pacientes con síndrome coronario agudo²⁵. Adicionalmente, el riesgo de mortalidad también se ve influenciado debido a la AOS, muchos estudios refieren un incremento de la mortalidad en paciente con AOS^{3,4,26}. De hecho, este incremento en la mortalidad ha sido sugerido inclusive en pacientes adultos jóvenes y de mediana edad que padecen un AOS moderado²⁷.

Como es sabido, la AOS es una condición médica altamente heterogénea, por lo tanto, las estrategias de diagnóstico actualmente convergen sobre nuevos métodos basados principalmente en métricas más allá del IAH. Actualmente, el IAH es utilizado como el principal parámetro para determinar la gravedad de la AOS. Sin embargo, otros marcadores diagnósticos han sido propuestos, tales como IMC, escala de somnolencia de Epworth, enfermedad cardiovascular y valores hipoxémicos, como el CT90%, han sido descritos como factores para categorizar la gravedad a la AOS²⁸. Las métricas de oximetrías de pulso han demostrado un desempeño satisfactorio en el diagnóstico de la AOS de mayor severidad, adicionalmente estos parámetros han sido asociadas con complicaciones post operatorias. De este modo, estos parámetros podrían ser considerados en un contexto clínico^{29,30}. Particularmente, estudios recientes ha demostrado que las métricas de CT90% muestran una fuerte asociación con la severidad de OSA, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, junto con un notable incremento de la mortalidad a 5 años¹⁵.

CT90%, corresponde al tiempo con SpO₂ por debajo del 90% durante la noche, siendo un parámetro de oximetría nocturno que no discrimina la hipoxia inducida por otras enfermedades relacionadas con la apnea del sueño³¹. Con respecto a CT90%, este marcador hipoxémico nocturno ha demostrado estar asociado significativamente con mayor riesgo de mortalidad, cáncer³² y enfermedades cardiovasculares¹⁵. De hecho, los resultados de Oldenburg O y colaboradores (2015) sugieren que el CT90% fue el predictor independiente más robusto de mortalidad por todas las causas, en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda reducida³³. Del mismo modo, Stone KL, et al. (2016) hallaron que en aquellos pacientes con parámetros de hipoxemia nocturna severa tenían un riesgo mayor de padecer un evento cerebrovascular. Los resultados de Stone KL, et al. sugieren, además, que las métricas hipoxémicas nocturnas poseen un mejor desempeño para identificar a aquellos pacientes con ACV que los observados a través de las medidas de frecuencia de la apnea³⁴. Pre-

viamente, hemos demostrado que el CT90% se asoció significativamente con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas a largo plazo³⁵.

Las principales limitaciones de este estudio están relacionadas con las características de la muestra, ya que todos los sujetos con sospecha clínica de AOS pertenecen a una cohorte Santiago de Chile. Adicionalmente se incluyeron datos de un único centro ubicado en una zona geográfica, con características sociodemográficas como los ingresos y niveles educativos altos, por lo que el no incluir una cohorte heterogénea desde este punto de vista podría no ser extrapolable a la población con ingresos y nivel educativos de menor grado. En este contexto, la utilización de la poligrafía respiratoria puede dar lugar a un subdiagnóstico de eventos respiratorios en nuestra cohorte. Sin embargo, este estudio permite visibilizar aquellas variables usadas como métricas exclusivamente para diagnóstico de trastornos respiratorios del sueño, como una directriz asociada al riesgo cardiovascular. De este modo, se aportan nuevas estrategias y herramientas a considerar en el paciente con comorbilidades y respectivo riesgo cardiovascular. Finalmente, este estudio concluye que el IER y CT90% fueron métricas que mostraron una asociación significativa con el riesgo cardiovascular de la cohorte. Adicionalmente, esta asociación mostró un incremento tendencial en los modelos usados en este estudio. Los análisis predictivos de mortalidad cardiovascular y por todas las causas al ser ajustadas por medias de AOS mostraron un aumento significativo en su capacidad predictiva, por lo que estas métricas deben ser incorporadas en la evaluación cardiovascular de población chilena.

Referencias

1. American Heart Association. *Life's Essential 8*. 2023. Available from: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/lifes-essential-8>
2. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. *Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association*. *Circulation*. 2022 Aug; 146(5): e18-e43.
3. Martínez-García M-A, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña J-J, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz

- Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: Role of long-term continuous positive airway pressure treatment: A prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Nov; 186(9): 909-916.
4. Højager A, Schoos MM, Tingsgaard PK, Bock TG, Homøe P. Estimates of 10-year risk of cardiovascular death and adherence to cardiovascular risk factor management in Danish patients investigated for obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2023 Apr; 104: 22-28.
 5. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2017 Mar; 13(3): 479-504.
 6. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty J-EC, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014 Aug; 161(3): 210-220.
 7. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep.* 2011 Jan; 34(1): 111-119.
 8. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010 Nov; 341: c5991.
 9. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Apr; 181(7): 718-726.
 10. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Gaete MI, Jorquera J. Performance of instruments aimed at detecting obstructive sleep apnea syndrome among individuals in Chile. Vol. 46, *Jornal brasileiro de pneumologia: Publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Brazil;* 2019. p. e20190015.
 11. Labarca G, Saavedra D, Dreyse J, Jorquera J, Barbe F. Efficacy of CPAP for Improvements in Sleepiness, Cognition, Mood, and Quality of Life in Elderly Patients With OSA: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest.* 2020 Aug; 158(2): 751-764.
 12. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021 Aug; 58: 101446.
 13. Myllylä M, Kurki S, Anttalainen U, Saaresranta T, Laitinen T. High Adherence to CPAP Treatment Does Not Prevent the Continuation of Weight Gain among Severely Obese OSAS Patients. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2016 Apr; 12(4): 519-528.
 14. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JCM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2015 Apr; 65(4): 736-742.
 15. Labarca G, Campos J, Thibaut K, Dreyse J, Jorquera J. Do T90 and SaO₂ nadir identify a different phenotype in obstructive sleep apnea? *Sleep Breath.* 2019 Sep; 23(3): 1007-1010.
 16. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Letelier F, Jorquera J. A Validation Study of Four Different Cluster Analyses of OSA and the Incidence of Cardiovascular Mortality in a Hispanic Population. *Chest.* 2021 Dec; 160(6): 2266-2274.
 17. Labarca G, Jorquera J, Dreyse J, Salas C, Letelier F. Hypoxemic features of obstructive sleep apnea and the risk of mortality: A cluster analysis. *Sleep Breath.* 2021 Mar; 25(1):95-103.
 18. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Schmidt A, Rivera F, Letelier F, et al. A clinic-based cluster analysis in patients with moderate-severe obstructive sleep apnea (OSA) in Chile. *Sleep Med.* 2020 Sep; 73: 16-22.
 19. 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(8): 687-698.
 20. Ward SA, Storey E, Gasevic D, Naughton MT, Hamilton GS, Trevaks RE, et al. Sleep-disordered breathing was associated with lower health-related quality of life and cognitive function in a cross-sectional study of older adults. *Respirology.* 2022 Sep; 27(9): 767-775.
 21. Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Vincent A, Martin SA, Grant JF, et al. Undiagnosed obstructive sleep apnea is independently associated with reductions in quality of life in middle-aged, but not elderly men of a population cohort. *Sleep Breath.* 2015 Dec; 19(4): 1309-1316.
 22. Krishnan S, Chai-Coetzer CL, Grivell N, Lovato N, Mukherjee S, Vakulin A, et al. Comorbidities and quality of life in Australian men and women with diagnosed and undiagnosed high-risk obstructive sleep apnea. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2022 Jul; 18(7): 1757-1767.
 23. Orrù G, Storari M, Scano A, Piras V, Taibi R, Viscuso D. Obstructive Sleep Apnea, oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction-An overview of predictive laboratory biomarkers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Jun; 24(12): 6939-6948.
 24. Tong J, Yu Q, Li Y, Du J, Qiu J. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events in acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Coron Artery Dis.* 2023 May; 34(3): 177-184.
 25. Yang S-H, Xing Y-S, Wang Z-X, Liu Y-B, Chen H-W, Ren Y-F, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with the Risk of Repeat Adverse Cardiovascular Events

- in Patients With Newly Diagnosed Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ear Nose Throat J. 2021 May; 100(4): 260-270.*
26. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia 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 Jan; 156(2): 115-122.*
 27. Vgontzas AN, Karagkouni E, He F, Li Y, Karataraki M, Fernandez-Mendoza J, et al. Mild-to-moderate obstructive sleep apnea and mortality risk in a general population sample: The modifying effect of age and cardiovascular/cerebrovascular comorbidity. *J Sleep Res. 2023 May; e13944.*
 28. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. *Archivos de bronconeumologia. Spain; 2022; 58: 52-68.*
 29. Suen C, Ryan CM, Mubashir T, Ayas NT, Abrahamyan L, Wong J, et al. Sleep Study and Oximetry Parameters for Predicting Postoperative Complications in Patients With OSA. *Chest. 2019 Apr; 155(4): 855-867.*
 30. Hang L-W, Wang H-L, Chen J-H, Hsu J-C, Lin H-H, Chung W-S, et al. Validation of overnight oximetry to diagnose patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med. 2015 Mar; 15: 24.*
 31. Polo BM del P. Más allá del índice de apneas-hipopneas en el diagnóstico de la apnea del sueño. In: presente y futuro de la apnea obstructiva del sueño. 2022. p. 69-81.
 32. Tan BKJ, Teo YH, Tan NKW, Yap DWT, Sundar R, Lee CH, et al. Association of obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia with all-cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. 2022 May; 18(5):1427-1440.*
 33. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J. 2016 Jun; 37(21): 1695-1703.*
 34. Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, Barrett-Connor E, Bauer DC, Cauley JA, et al. Sleep Disordered Breathing and Risk of Stroke in Older Community-Dwelling Men. *Sleep. 2016 Mar; 39(3): 531-540.*
 35. Henriquez-Beltran M, et al. Is the time below 90% of SpO2 during sleep (T90%) a metric of good health? A longitudinal analysis of two cohorts. *Sleep & Breathing. 2024 Mar; 28(1): 281-289.*