

RECIBIDO:
3 octubre 2022
APROBADO:
9 enero 2023

Hipoxemia y el riesgo de hipertensión arterial en apnea obstructiva del sueño

Hypoxemia and the Hypertension Risk in Obstructive Sleep Apnea

Eduardo Borsini
0000-0003-2930-6022
Blanco Magalí
0000-0002-7405-7961
Schiavone Miguel
0000-0002-4494-7576
Alejandro Salvado
0000-0002-5967-3598
Ignacio Bledel
0000-0001-9823-8989
Carlos Nigro
0000-0001-9011-3428

Eduardo Borsini¹, Magali Blanco¹, Miguel Schiavone², Alejandro Salvado¹
Ignacio Bledel³, Carlos Alberto Nigro³

1. Hospital Británico, Servicio de Neumonología. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital Británico, Servicio de Cardiología. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
3. Hospital Alemán, Servicio de Neumonología. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

AUTOR CORRESPONSAL:

Eduardo Borsini, borsinieduardo@yahoo.com.ar

Resumen

Introducción: hay poca información sobre el rol de la hipoxemia como factor de riesgo de hipertensión arterial (HTA) en pacientes con apnea obstructiva del sueño. El objetivo de este estudio fue evaluar la hipoxemia como factor de riesgo independiente de HTA en un modelo de trabajo basado en pacientes reales examinados en una unidad de sueño. **Métodos:** estudio retrospectivo. Modelo predictivo mediante regresión logística múltiple para establecer la relación entre HTA y edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), índice de apneas e hipopneas por hora de registro (IAH) y tiempo de saturación de oxígeno debajo de 90% (T90 > 3%). **Resultados:** incluimos 3854 pacientes (edad mediana 55 años), predominio varones (61.5%). Según el modelo, las variables asociadas con HTA fueron: edad (OR 3.27 – 3.29, IC95% 2.83 – 3.80, p < 0.0001), sexo masculino (OR 1.35, IC95% 1.17 – 1.56, p < 0.001), obesidad (OR 1.83, IC95% 1.59 – 2.11, p < 0.0001), IAH ≥ 15 eventos por hora (OR 1.22, IC95% 1.05 – 1.43, p < 0.01) y T90 ≥ 3% (OR 1.56 – 1.57, IC95% 1.32 – 1.84, p < 0.0001). **Conclusiones:** en una población clínica con sospecha de apnea obstructiva del sueño, la hipoxemia (T90 ≥ 3%) se asoció con hipertensión arterial.

Palabras clave: hipertensión arterial, apneas del sueño, hipoxemia, factores de riesgo.

Abstract

Introduction: there is limited information about the role of hypoxemia degree as a risk factor for hypertension (HTN) in patients with obstructive sleep apnea (OSA). The objective of this study is to assess hypoxemia as an independent risk factor for HTN in a work model based on real-life patients examined at sleep unit. **Methods:** this retrospective study consisted of a predictive model using multiple logistic regression to establish the relationship between HTN and age, sex, body mass index (BMI), apnea/hypopnea index (AHI) and time below SO₂ ≤ 90% (T90 ≥ 3%). **Results:** we included 3.854 patients (median age: 55 years), mostly men (61.5%). According to the model, the variables that were significantly associated with HTN were: age (OR: 3.27–3.29, CI95% 2.83 – 3.80, p < 0.0001), male sex (OR 1.35, CI95% 1.17 – 1.56, p < 0.001), Obesity (OR 1.83, CI95% 1.59 – 2.11, p < 0.0001), AHI > 15 events per hour (OR 1.22, CI95% 1.05 – 1.43, p < 0.01)

and T90 \geq 3% (OR 1.56 – 1.57, CI95% 1.32 – 1.84, $p < 0.0001$). **Conclusion:** in a clinical population of subjects suspected of OSA, nocturnal hypoxemia measure as T90 \geq 3% was associated with HTN.

Keywords: hypertension, obstructive sleep apnea, hypoxia, risk factors.

Introducción

El índice de apnea/hipopnea (IAH) o número de apneas e hipopneas por hora de sueño en eventos por hora (ev/h) es un indicador que tradicionalmente se utiliza para definir el límite de la normalidad y clasificar la severidad de la apnea obstructiva del sueño (AOS).¹

El IAH mide la frecuencia en que aparecen los eventos respiratorios a lo largo de la noche y también el grado de fragmentación del sueño, ya que la finalización de las apneas/hipopneas se acompaña frecuentemente (aunque no invariablemente) de una reacción de despertar electroencefalográfica.² El IAH nos da información indirecta sobre hipoxemia porque los eventos respiratorios usualmente se acompañan de caídas de la saturación de oxígeno (SO₂) de variable magnitud.³ Sin embargo, un parámetro utilizado para evaluar hipoxemia nocturna es el porcentaje del tiempo por debajo de una SO₂ menor o igual al 90% (T90), ya que una SO₂ de 90% se corresponde a nivel del mar con una presión parcial de oxígeno arterial aproximada de 60 mm Hg según la curva de disociación de la hemoglobina.⁴ La correlación entre IAH y T90 es moderada ($r = 0,6 - 0,7$) dado que no todas las apneas/hipopneas se acompañan con caídas de la SO₂ a 90%.⁵

La AOS ha sido establecida como factor de riesgo para hipertensión arterial (HTA) en estudios poblacionales.^{7,8} Los mecanismos subyacentes estarían vinculados a un aumento de la actividad simpática secundaria a los ciclos de hipoxia/hipercapnia, el aumento de la presión intratorácica y los microdespertares asociados a la terminación de las apneas/hipopneas que, junto con una biodisponibilidad reducida del óxido nítrico, favorecerían la elevación de la presión arterial.⁹⁻¹¹

Estudios en animales y humanos han mostrado que la hipoxemia intermitente puede precipitar el desarrollo de hipertensión arterial.¹²⁻¹⁹ A pesar de estas observaciones, el rol de la hipoxemia como factor de riesgo de HTA en sujetos con AOS ha sido poco jerarquizado.^{8, 20}

Nosotros hipotetizamos que el T90 podría asociarse a HTA en la AOS. Así, el objetivo de la presente investigación fue evaluar la hipoxemia como un factor riesgo independiente asociado a hipertensión arterial en un modelo de trabajo con pacientes de la vida real estudiados en una unidad de sueño.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo sobre una base de datos de recolección sistemática entre 2011 y 2019 de la unidad de sueño del Hospital Británico de Buenos Aires. La presente investigación fue aprobada por el comité de ética institucional de acuerdo a los principios éticos de la declaración de Helsinki y sus modificaciones sucesivas (protocolo número: #1242).

Población de estudio

Se incluyeron adultos consecutivos que realizaron una poligrafía respiratoria (PR) en el domicilio, por sospecha de AOS, y completaron las versiones en castellano del cuestionario STOP-BANG (SBQ) y la escala de somnolencia de Epworth (ESS).

Fueron excluidos los trazados con un tiempo total de registro válido menor a 4 horas y los pacientes que no completaron el SBQ o que requirieron oxígeno o tratamiento con ventilación no invasiva.

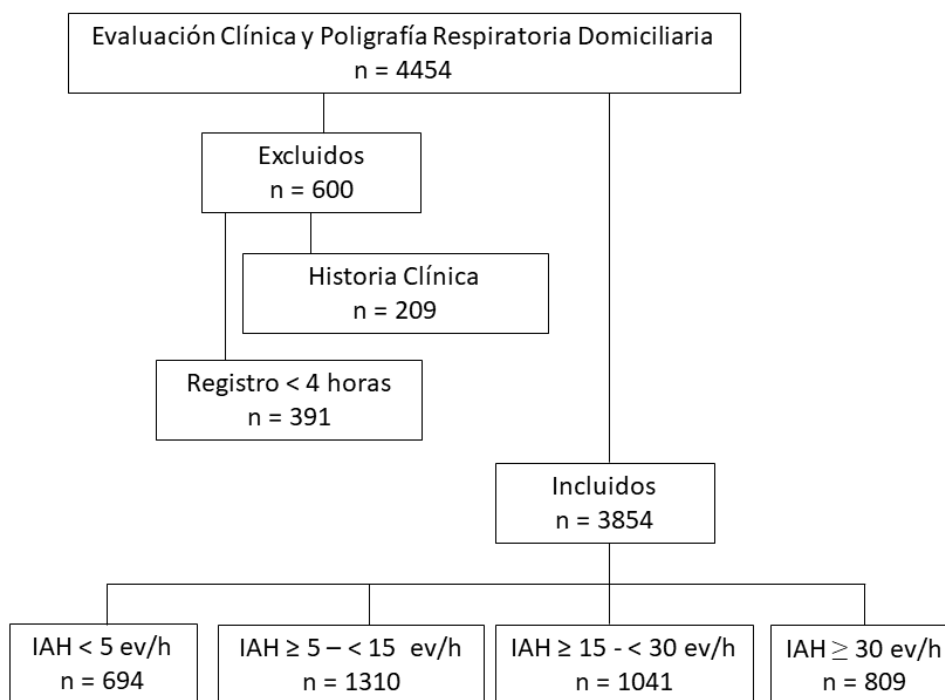
El diagnóstico de hipertensión se consideró cuando este antecedente estuvo constatado en

la historia clínica o el paciente estaba recibiendo tratamiento con fármacos antihipertensivos. Se consideró sobrepeso a un IMC ≥ 25 y < 30 kg/m² y obesidad a un IMC ≥ 30 kg/m².

En la figura 1 se observa el diagrama de flujo de selección de los pacientes.

Figura 1.

Diagrama de selección de los pacientes.



Mediciones con poligrafía respiratoria

Los registros fueron obtenidos mediante la técnica de auto colocación en domicilio del dispositivo ApneaLink Plus (AL-P) ResMed™ Australia. Este es un polígrafo de nivel III que mide flujo aéreo y ronquidos por presión nasal, esfuerzo respiratorio mediante banda toracoabdominal y oximetría de pulso a través de un sensor tipo dedal.²²

Análisis de las señales y definiciones

Las señales fueron analizadas de forma automática, con corrección manual posterior por médicos entrenados, siguiendo criterios internacionales.²³

AOS fue definida como un IAH (número de apneas e hipopneas por hora de registro válido) ≥ 5 ev/h. La AOS fue clasificada como moderada a severa cuando el IAH fue ≥ 15 ev/h.¹ El software del AL-P (versión 10.2) calculó el T90 en porcentaje y el número de desaturaciones de oxígeno $\geq 3\%$ (IDO) sobre el tiempo de registro válido luego de la edición manual secuencial libre de artificios.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva sobre las variables de estudio para determinar su distribución. Los valores fueron reportados como la mediana y el rango intercuartílico. Se usó la prueba del chi cuadrado para comparar proporciones. La correlación entre IDO e IAH fue determinada por el coeficiente de Spearman. Se usó análisis regresión logística múltiple para establecer la relación entre HTA (variable dependiente) y edad, sexo, IMC, IAH y T90 (variables independientes). El IDO no fue incluido como variable predictora debido a la presencia de colinealidad con el IAH (r de Spearman = 0.96).

Las variables predictoras continuas (edad, IMC, IAH y T90) fueron ingresadas como datos dicotómicos a los distintos modelos generados. Para esto, se ejecutó un análisis ROC para establecer el punto de corte que mejor discrimina pacientes con y sin HTA. También, se usaron puntos de corte tradicionales del IAH (≥ 10 y ≥ 15 ev/h) en los modelos predictivos.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.01$.

Los cálculos estadísticos se hicieron con el programa comercialmente disponible (MedCalc Statistical Software-MedCalc Software Ltd., V 20, Belgium; <https://www.medcalc.org> 2021).

Resultados

Se incluyeron 3854 pacientes. La edad mediana fue de 55 años con predominio de varones (61,5% vs. 38,5%, $p < 0.001$). Las prevalencias de obesidad e hipertensión arterial fueron 57% y 52,3%, respectivamente. El 48% de la muestra de estudio tuvo AOS moderada a severa. El 29% de los pacientes comunicaron somnolencia diurna excesiva (ESS > 10 puntos). Ver tabla 1.

Tabla 1.

Características de la población de estudio.

n = 3854 pacientes	
Edad (años)*	55 (44 – 65)
Mujeres	38.5%
IMC (kg/m ²) *	31 (27 – 36)
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	57%
Epworth*	7 (4 – 11)
Epworth > 10	29%
Hipertensión arterial	52.3%
- Tiempo total registro válido*	396 (345 – 450)
- IAH*	14 (6 – 26)
- IAH < 5	18%
- IAH $\geq 5 - < 15$	34%
- IAH $\geq 15 - < 30$	27%
- IAH ≥ 30	21%
T90 (%) *	7 (1 – 24)
IDO	14.7 (7 – 27)

*Datos expresados como la mediana (rango intercuartílico). IMC: índice masa corporal; IAH: índice apnea-hipopnea. T90 (%): Porcentaje del tiempo total de registro con una $SO_2 \leq a 90\%$. IDO: índice de desaturaciones de $O_2 \geq 3\%$

El área debajo de la curva ROC (AUC-ROC) con mejor desempeño para discriminar pacientes con y sin HTA permitió dicotomizar las variables de la siguiente manera: edad ≥ 52 años, IMC ≥ 30 kg/m², IAH ≥ 15 ev/h y T90 $\geq 3\%$.

La tabla 2 muestra los resultados de los modelos de predicción de HTA (Modelos 1 y 2) sin incluir el T90. La edad (OR 3,54 – 3,59, CI95% 3,07 – 4,13, $p < 0.0001$), el sexo masculino (OR 1,37 – 1,38, CI95% 1,19 – 1,59, $p < 0.0001$), el IMC (OR 1,95, CI95% 1,69 – 2,25, $p < 0.0001$) y el IAH (OR 1,44, CI95% 1,24 – 1,67, $p < 0.0001$) fueron predictores de HTA.

Tabla 2.

Modelos predictivos de hipertensión arterial sin incluir el T90.

Variable	Coefficiente	OR	IC95%	p
Modelo 1				
Edad (≥ 52)	1.26	3.54	3.07 – 4.07	< 0.0001
Sexo	0.32	1.38	1.20 – 1.59	< 0.0001
IMC (≥ 30)	0.67	1.95	1.69 – 2.24	< 0.0001
IAH (≥ 10)	0.36	1.44	1.24 – 1.67	< 0.0001
Modelo 2				
Edad (≥ 52)	1.28	3.59	3.12 – 4.13	< 0.0001
Sexo	0.32	1.37	1.19 – 1.59	< 0.0001
IMC (≥ 30)	0.69	1.95	1.70 – 2.25	< 0.0001
IAH (≥ 15)	0.36	1.44	1.25 – 1.66	< 0.0001

OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. T90: porcentaje del tiempo total de registro por debajo de una SO_2 menor o igual al 90%.

En la tabla 3 se presentan los resultados de la regresión logística múltiple que incluyeron el IAH y el T90 ($> 3\%$). Las variables que estuvieron asociadas significativamente con HTA en los modelos cuando se incorporó la hipoxia fueron: edad (OR 3,27 – 3,29, IC95% 2,83 – 3,80, $p < 0.0001$), sexo masculino (OR 1,35, IC95% 1,17 – 1,56, $p < 0.001$), obesidad (OR 1.83, IC95% 1.59 – 2.11, $p < 0.0001$), IAH ≥ 15 eventos por hora (OR 1,22, IC95% 1,05 – 1,43, $p < 0.01$) y T90 $> 3\%$ (OR 1,56 – 1,57, IC95% 1,32 – 1,84, $p < 0.0001$).

Tabla 3.

Modelos predictivos de hipertensión arterial incluyendo el T90% (umbral de desaturación $\geq 3\%$ del tiempo total de registro).

Variable	Coefficiente	OR	IC95%	p
Modelo 1				
Edad (≥ 52)	1.18	3.27	2.83 – 3.77	< 0.0001
Sexo	0.30	1.35	1.17 – 1.56	< 0.0001
IMC (≥ 30)	0.60	1.83	1.59 – 2.11	< 0.0001
IAH (≥ 10)	0.19	1.21	1.03 – 1.42	0.0205
T90% (≥ 3)	0.45	1.57	1.33 – 1.84	< 0.0001
Modelo 2				
Edad (≥ 52)	1.19	3.29	2.85 – 3.80	< 0.0001
Sexo	0.30	1.35	1.17 – 1.56	0.0001
IMC (≥ 30)	0.60	1.83	1.59 – 2.11	< 0.0001
IAH (≥ 15)	0.20	1.22	1.05 – 1.43	0.0112
T90% (≥ 3)	0.44	1.56	1.32 – 1.83	< 0.0001

OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%. T90%: porcentaje del tiempo total de registro por debajo de una SO_2 menor o igual al 90%.

Discusión

El principal hallazgo de este estudio fue que la hipoxemia nocturna definida como un T90 $\geq 3\%$ estuvo asociada de manera independiente al desarrollo de HTA en pacientes con AOS. Este ha-

llazgo jerarquiza el valor de la hipoxemia nocturna como factor de riesgo independiente de HTA en pacientes con apneas del sueño que representan el colectivo que es asistido en una unidad de sueño.

Esta observación fue consistente ya que luego de ajustar por otras covariables (edad, sexo, IMC, IAH), se pudo reproducir en modelos que usaron dos umbrales en el IAH para definir severidad de la AOS. También, el IAH mostró asociación significativa con HTA, pero tuvo una contribución menor que el T90 para predecir HTA (IAH: OR 1,22 ± 0,011 vs. T90: OR 1,56 ± 0,015, $p < 0.0001$).

Nuestras observaciones están en línea con modelos experimentales que han establecido el rol de la hipoxemia como mecanismos de HTA en la AOS.¹²⁻¹⁹ Los estudios que analizaron la relación entre HTA y AOS en poblaciones clínicas han usado en sus modelos de regresión múltiple al IAH como variable explicativa independiente, en tanto que la hipoxemia durante el sueño no ha sido generalmente tenida en cuenta.

Dos grandes estudios han documentado que un IAH ≥ 30 y un T90 $\geq 12\%$,⁸ o los cuartiles 3 y 4 del índice de desaturaciones $\geq 4\%$ (IDO4),²⁰ estuvieron asociados en forma independiente con HTA (T90 ≥ 12 : OR 1,46, CI95% 1,12 – 1,88; IDO4: OR 2,01, CI95% 1,6- 2,5). Estos resultados sugieren que los ciclos de hipoxemia y reoxigenación, y la reacción de despertar contribuirían al desarrollo de HTA.²⁰⁻²⁵ El protagonismo de cada vía fisiopatogénica (endotipo), su expresión clínica (fenotipo) y su relación con la HTA podría depender de condiciones propias de cada individuo.²⁶

Otras investigaciones han demostrado una relación significativa entre un T90 $> 2,7\%$ y mortalidad en hombres menores de 70 años (HR 1,8, IC95% 1,3 – 2,5)²⁷ o entre SO_2 media nocturna y riesgo de enfermedad coronaria (RR 1,1 IC95% 1,02 – 1,22)²⁸ o accidente cerebrovascular (HR 1,78, IC95% 1,01 – 3,15).²⁹

En nuestro modelo de regresión múltiple, un valor de T90 $\geq 3\%$ tuvo un menor peso para predecir HTA respecto a la edad y el IMC, aunque la mayor proporción de sujetos con AOS de grado leve (34%) podría haber influido en esta observación. En línea con este hallazgo, un reciente documento sugiere la utilización combinada del IAH e indicadores de hipoxemia (T90), junto a variables clínicas para la evaluación del riesgo futuro y como guía de las decisiones terapéuticas en AOS.³⁰

Este estudio tuvo varias limitaciones. Primero, dado el diseño retrospectivo, no se tuvieron en cuenta otros factores de riesgo de HTA (alcoholismo, tabaquismo, sedentarismo, etc.) que podrían haber modificado los resultados. Segundo, nuestro enfoque utilizó el antecedente de HTA registrado en la historia clínica cuando los pacientes ambulatorios fueron evaluados en la unidad de sueño, el dato fue categórico sin detalles tales como: comportamiento temporal (diurno o nocturno) o severidad (necesidad de múltiples fármacos), que podrían modificar el valor predictivo de la hipoxemia. Tercero, la asociación entre hipoxemia e HTA no indica causalidad. Para demostrar esto es necesario hacer estudios con seguimiento en el tiempo para evaluar todas las variables que potencialmente se relacionan con HTA incidente. Finalmente, el umbral del T90 como predictor de HTA aquí presentado solo tiene validez para registros adquiridos a una altitud cercana al nivel del mar.

Conclusiones

La hipoxemia nocturna determinada por un T90 $\geq 3\%$ fue un factor de riesgo independiente asociado a hipertensión arterial, en una población clínica de pacientes con sospecha de apneas del sueño. Esta observación enfatiza la necesidad de extender las investigaciones en este campo del conocimiento.

Financiamiento: los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: EB es accionista de la empresa Totalsleep, Empresa Equipamien-

to Médico, ha dado charlas sobre el tema del manuscrito en congresos o simposios de la especialidad. Los otros autores no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de este manuscrito.

Contribuciones de los autores: Todos los autores contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio. EB, MB: interpretación de los estudios de sueño. EB, MB, MS, AS, IB: preparación del material y recolección de datos. EB, CN: análisis estadístico. EB, CN: primer borrador. Todos los autores comentaron y discutieron las versiones anteriores del manuscrito. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

El Editor Adjunto, Dr. Rogelio Pérez Padilla, realizó el seguimiento del proceso de revisión y los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron la aprobación final.

Referencias

- Nogueira F, Nigro C, Cambursano H, Borsini E, Silio J, Avila J. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 349-362.
- Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* 1997; 20:654-675. Doi: 10.1093/sleep/20.8.654.
- Peppard PE, Ward NR, Morrell MJ. The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:788-793. Doi: 10.1164/rccm.200905-0773OC.
- Asakura T. Automated method for determination of oxygen equilibrium curves of red cell suspensions under controlled buffer conditions and its clinical applications. *Celt Care Med* 1979; 7:391-395. Doi: 10.1097/00003246-197909000-00008.
- Fessi R, Zaibi H, Zayen K et al. La désaturation nocturne au cours du syndrome d'apnée du sommeil: corrélation avec la sévérité de la maladie. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2020; 12:258. Doi: 10.1016/j.rmra.2019.11.581
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud JB. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384. Doi: 10.1056/NEJM200005113421901.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283: 1829-1836. Doi: 10.1001/jama.283.14.1829.
- Woodrow Weiss J, Tamisier R, Yuzhen Liu. Sympathoexcitation and arterial hypertension associated with obstructive sleep apnea and cyclic intermittent hypoxia. *J appl physiol* 2015; 119:1449-1454. Doi: 10.1152/jappphysiol.00315.2015.
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7:35-51. Doi: 10.1053/smr.2002.0261.
- Dopp JM, Reichmuth KJ, Morgan BJ. Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9:529-34. Doi: 10.1007/s11906-007-0095-2.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin Invest* 1997; 99:106-109. Doi: 10.1172/JCI119120.
- Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1609-1617. Doi: 10.1172/JCI119120.
- Iwase N, Kikuchi Y, Hida W et al. Effects of repetitive airway obstruction on O2 saturation and systemic and pulmonary arterial pressure in anesthetized dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1402-1410. Doi: 10.1164/ajrccm/146.6.1402.
- O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996; 80:773-781. Doi: 10.1152/jappl.1996.80.3.773.
- Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC 3rd, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992; 19:555-61. Doi: 10.1161/01.hyp.19.6.555.
- Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Lévy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37:119-128. Doi: 10.1183/09031936.00204209.
- Gilmartin GS, Lynch M, Tamisier R, Weiss JW. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299: H925–H931. Doi: 10.1152/ajpheart.00253.2009.
- Van Den Aardweg JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992; 72:821-827. Doi: 10.1152/jappl.1992.72.3.821.
- Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M et al & European Sleep Apnoea Database study collaborators. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *The European respiratory journal* 2014; 44: 931–941. Doi: 10.1183/09031936.00225113.
- Borsini E, Maldonado L, Décima T et al. Estrategia de utilización domiciliar de la poligrafía respiratoria con instalación por el propio paciente. *Rev Arg Med Resp* 2013; 13:4-11.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:597–619. Doi: 10.5664/jcsm.2172.
- Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993; 74:1123-1130. Doi: 10.1152/jappl.1993.74.3.1123.
- Lofaso F, Goldenberg F, d'Ortho MP, Coste A, Harf A. Arterial blood pressure response to transient arousals from NREM sleep in nonapneic snorers with sleep fragmentation. *Chest* 1998; 113:985-991. Doi: 10.1378/chest.113.4.985.
- Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1611-1619. Doi: 10.1016/s1388-2457(00)00363-1.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Barbé F, Gozal D, Agustí A. Precision medicine in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med* 2019;7(5):456-64. Doi: 10.1016/S2213-2600(19)30044-X.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PloS Med* 2009; 6: e1000132. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000132.
- Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28:596-602. Doi: 10.1183/09031936.06.00107805.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea e hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:269-277. Doi: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
- Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch bronconeumol (Article in press)* Doi: [10.1016/j.arbres.2021.03](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03).