

David Nieto Sánchez

Desarrollo y validación de un
modelo predictor de resultados de
salud en apnea obstructiva del
sueño: “índice AOS”

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Marín Trigo, José María

<http://zaguan.unizar.es/collectio/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones



Tesis Doctoral

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN
MODELO PREDICTOR DE
RESULTADOS DE SALUD EN APNEA
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO: “ÍNDICE
AOS”

Autor

David Nieto Sánchez

Director/es

Marín Trigo, José María

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2017

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

***DESARROLLO Y VALIDACION DE UN MODELO
PREDICTOR DE RESULTADOS DE SALUD EN APNEA
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO:
"INDICE AOS".***

David Nieto Sánchez

Zaragoza, 2017

El Dr José M^a Marín Trigo, Profesor Asociado de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA que:

Don David Nieto Sánchez, ha realizado bajo su dirección el trabajo “Desarrollo y validación de un modelo predictor de resultados de salud en Apnea Obstructiva del Sueño: índice AOS”, por lo que da su conformidad para ser presentado a fin de ser juzgado como Tesis para la obtención del grado de Doctor en Medicina.

El trabajo que se presenta es idea original del director de la tesis. Existe en la práctica clínica la necesidad de disponer de instrumentos multidimensionales sencillos que ayuden al médico en la toma de decisiones de intervención respecto a pacientes con apnea obstructiva del sueño. No existe en la actualidad este tipo de elementos y por tanto creemos que los resultados de esta tesis tendrán alto impacto bibliométrico y traslacional

Y para que conste y surta sus efectos oportunos, emito el presente informe en Zaragoza a 15 de Marzo de 2017.

Fdo. Dr. José M^a Marín Trigo

A mis padres, Francisco Javier y María Rosario,
y a mi novia, Carolina,
por su apoyo en todo momento.

A mi director, mentor y amigo, José María
por su ayuda, guía y consejo.

Sin ellos, esto no habría sido posible.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	4
CAPÍTULO 1.- INTRODUCCIÓN	7
1.1.- ANTECEDENTES DEL TEMA	10
1.2.- DEFINICIONES	13
1.3.- EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO (TRS)	17
1.4.- FACTORES DE RIESGO PARA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS)	21
1.4.1.- EDAD	21
1.4.2.- SEXO	21
1.4.3.- OBESIDAD	22
1.4.4.- PREDISPOSICION GENETICA E HISTORIA FAMILIAR	23
1.4.5.- ANOMALIAS CRANEO-FACIALES	23
1.4.6.- CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL	24
1.4.7.- OTROS	24
1.5.- FISIOPATOLOGÍA DE LA AOS	26
1.6.- CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD DE AOS	29
1.7.- MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA AOS	31
1.8.- DIAGNOSTICO DE AOS	35
1.9.- TRATAMIENTO DE AOS	38
1.10.- MORBI-MORTALIDAD ASOCIADA A LA AOS	42
1.10.1.- COMORBILIDAD	42
1.10.2.- SECUELAS CARDIOVASCULARES	44
1.10.3.- SECUELAS CEREBRO-VASCULARES	47
1.11.- INDICES PREDICTORES DE RESULTADOS DE SALUD	48
1.12.- HIPOTESIS / OBJETIVO	52
CAPÍTULO 2.- MATERIAL Y METODOS	53
2. 1.- POBLACION A ESTUDIO	54
2. 2.- TIPO DE ESTUDIO	55
2. 3.- TAMAÑO MUESTRAL	56
2. 4.- CRITERIOS DE INCLUSION	57
2. 5.- CRITERIOS DE EXCLUSION	57
2. 6.- DATOS CLINICOS	57

2. 7.- PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS EN EL ESTUDIO DE COHORTE DE SUEÑO	58
2.7.1.- MEDICIONES EN PRIMERA CONSULTA	58
2.7.2.- ESTUDIO DE SUEÑO	59
2.7.3.- SEGUIMIENTO	60
2.7.4.- RESULTADOS DE SALUD	61
2. 8.- MANEJO Y ANALISIS DE LOS DATOS	62
CAPÍTULO 3.- RESULTADOS	65
3.1.- CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PARTICIPANTES	66
3.2.- CARACTERISTICAS DE LAS COHORTES DE DERIVACION Y VALIDACION	70
3.3.- RESULTADOS DE SALUD EN LA COHORTE DE DERIVACION	74
3.4.- DESARROLLO DEL INDICE AOS EN LA COHORTE DE DERIVACION	77
3.5.- CLASIFICACION DE PACIENTES SEGÚN EL INDICE AOS	85
3.6.- INDICE AOS COMO PREDICTOR DE EVENTOS CARDIOVASCULARES FATALES Y NO FATALES Y MORTALIDAD TOTAL	89
3.7.- VALIDACION DEL INDICE AOS	93
CAPÍTULO 4.- DISCUSIÓN	95
CAPÍTULO 5.- CONCLUSIONES	103
CAPÍTULO 6.- BIBLIOGRAFÍA	105

ABREVIATURAS

AASM:	American Association of Sleep Medicine
ACV:	Accidente cerebrovascular
ACVA:	Accidente Cerebrovascular Agudo
AOS:	Apnea Obstructiva del Sueño
CI:	Cardiopatía Isquémica.
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure.
CT90%	Tiempo en el que la SaO ₂ < 90% durante un estudio de sueño
DM:	Diabetes Mellitus
ECV:	Evento Cardiovascular
ERAM:	Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares
EP:	Embolismo pulmonar
ERS:	European Respiratory Society (Sociedad Europea Respiratoria)
ESD:	Excesiva Somnolencia Diurna
ESE:	Escala de Somnolencia de Epworth
FA:	Fibrilación auricular
FC:	Frecuencia cardíaca
FE:	Fracción de Eyección
GES:	Grupo Español de Sueño
HR:	Hazard Ratio (Tasa de Riesgo)
HTA:	Hipertensión arterial
HUMS:	Hospital Universitario Miguel Servet
IAH:	Índice de Apneas-Hipopneas
IAM:	Infarto Agudo de Miocardio
IAR:	Índice de Alteración Respiratoria
IC:	Insuficiencia Cardíaca
IMC:	Índice de Masa Corporal
HTA:	Hipertensión arterial

PCR:	Proteína C Reactiva
PR:	Poligrafía Respiratoria
PSG:	Polisomnografía
PTV:	Test de Vigilancia Motora
RDI:	Respiratory Disturbance Index
SAHS:	Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el Sueño.
SAOS:	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
SaO ₂ :	Saturación arterial de oxígeno
SNC:	Sistema nervioso central
TCE:	Traumatismo cráneo-encefálico
TEP:	Tromboembolismo pulmonar
TLMS:	Test de Latencia Múltiple de Sueño
TMV:	Test de Mantenimiento de la Vigilia
TRS:	Trastornos respiratorios del sueño
UTRS:	Unidad de trastornos respiratorios del sueño.
VAS:	Vía Aérea Superior
VMNI:	Ventilación mecánica no invasiva

1. INTRODUCCION

Se entiende como apnea, el cese del flujo aéreo. Para considerarse patológica debe durar más de 10 segundos. Se define hipopnea como la disminución de dicho flujo aéreo durante más de 10 segundos que se acompaña de una desaturación de la oxihemoglobina o un despertar transitorio (arousal) ⁽¹⁾. Se define como apnea obstructiva del sueño (AOS), a la presencia de 5 o más apneas o hipopneas por hora de sueño. Cuando la apnea obstructiva del sueño se acompaña de síntomas diurnos, se denomina síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) ⁽²⁾. Hasta un 75% de los individuos que padecen AOS pueden no estar diagnosticados ⁽²⁾. Se estima que la prevalencia de SAOS es de aproximadamente el 4% de la población adulta, existiendo diferencias entre géneros. En hombres se estima entre el 4-6%, y en mujeres entre el 2-4% ⁽³⁻⁶⁾. Estas diferencias de género desaparecen cuando las mujeres superan la menopausia ^(7,8). Estos datos proceden de estudios realizados en el siglo pasado y hoy se considera que su prevalencia es mayor. Respecto a la propia AOS, se estima que en EEUU alcanza el 15-17% de la población ⁽⁹⁾. En Francia se encuentra en torno al 19% de la población general ⁽¹⁰⁾, y en España afecta a más del 20% de los hombres y 8% de las mujeres ^(11,12). Los principales factores patogénicos de la AOS son el sobrepeso y la obesidad, y debido al aumento de la obesidad en el primer mundo se observa un aumento paralelo de la prevalencia de AOS ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Tanto la AOS como el SAOS se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo de hipertensión arterial, morbimortalidad cardiovascular, accidentes de tráfico y laborales ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Se ha demostrado que el correcto tratamiento de la AOS con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) disminuye el riesgo de morbimortalidad por eventos cardiovasculares y mejora la supervivencia ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

El diagnóstico de AOS se realiza mediante estudio de sueño. Sin embargo, el primer paso para su diagnóstico es una correcta historia y anamnesis. El tratamiento de primera elección del SAOS o de los casos de AOS severos es la CPAP ^(19,22). No existe un consenso nacional o internacional claro sobre a qué enfermos tratar con CPAP y en qué momento. El criterio de iniciar CPAP suele estar basado en la presencia de “síntomas diurnos que alteran la calidad de vida del paciente”, principalmente debidos a hipersomnia diurna. El papel del estudio de sueño como reflejo de la gravedad del SAOS/AOS y, como indicador terapéutico, es controvertido. Posiciones de grupos de expertos consideran que debe ofertarse CPAP como tratamiento de elección a pacientes con un determinado número de apneas/hipopneas. En la práctica diaria sin embargo, la decisión terapéutica no está basada en resultados de salud robustos sobre el riesgo de “no tratamiento vs tratamiento”, sino en la “experiencia” del clínico ⁽²⁾.

En gran número de enfermedades y ámbitos de la medicina se han creado y se están buscando, formulas o índices pronósticos. Estos índices quieren servir para determinar la severidad y riesgo de morbilidad, con la intención de facilitar la toma de decisiones por parte de los profesionales sanitarios, y así conseguir un mejor manejo de las enfermedades complejas y multidisciplinarias (FINE, CURB, BODE, PESI, WELLS, FRAMINGHAM, APACHE,...)

Este trabajo pretende establecer un índice pronóstico de morbilidad para los sujetos con AOS a partir de una serie de ítems sencillos. El objetivo final es dotar al clínico de un instrumento que facilite la toma de decisiones en el manejo de pacientes con apnea obstructiva del sueño.

1.1 ANTECEDENTES DEL TEMA

La primera vez que se informó sobre la observación de las respiraciones periódicas durante el sueño fue a mediados del siglo XIX. Durante la década de 1870, médicos ingleses informaban de casos de apneas obstructivas tales como, contracciones infructuosas de los músculos inspiratorios y espiratorios contra la obstrucción de la glotis que se acompañan de cianosis durante el sueño ⁽²³⁾. En la segunda mitad del siglo XIX se describieron un gran número de casos de somnolencia diurna excesiva en pacientes obesos, este síndrome se denominó, el Síndrome de Pickwick, en honor a “Fat Boy Joe” descrito por Charles Dickens en su obra “Pickwick Papers” de 1837 ⁽²⁴⁾. En la primera mitad del siglo XIX, médicos irlandeses (Cheyne y Stokes) y un médico británico (Hunter), describían la respiración periódica en pacientes con fallo cardíaco ^(25,26).

Hasta mediados de los años 50 del siglo XX, cuando se redescubrió el síndrome Pickwick, no había una unión entre la obesidad y el control de la respiración. Bickelman observó que en pacientes obesos con somnolencia diurna excesiva y sin enfermedad pulmonar existía retención de CO₂ diurna ⁽²⁷⁾. Inicialmente se consideró que la somnolencia diurna excesiva de estos pacientes era por envenenamiento por CO₂ sin tener en cuenta la posible relación con desordenes del sueño. No fue hasta inicios de 1960 que se empezó a describir los efectos de la ventilación y su estabilidad durante el sueño en la salud ⁽²⁸⁾, y a finales de 1960 se reconoció la apnea obstructiva del sueño en sujetos obesos como la obstrucción de la vía aérea de forma intermitente que se acompañaba de despertares frecuentes ⁽²⁹⁾. Los primeros estudios polisomnográficos ⁽²⁹⁾ para diagnosticar trastornos respiratorios del

sueño crearon la primera relación entre obesidad, excesiva somnolencia diurna, fragmentación del sueño y la obstrucción de la vía aérea durante el sueño.

Inicialmente se propuso como tratamiento para la apnea obstructiva del sueño, la realización de traqueostomias ⁽³⁰⁾. Durante el final de los años 70 e inicio de los años 80 se consiguió un importante avance en el campo de la patología del sueño mediante la experimentación animal. Phillipson observó los efectos del sueño sobre el control del reflejo de la respiración en perros ⁽³¹⁾, también se identificó el umbral de apnea inducido por CO₂ en humanos ⁽³²⁾, se determinó la patogénesis de la AOS por la oclusión de la vía aérea superior durante el sueño ⁽³³⁾, y se comenzó a utilizar la presión positiva en la vía aérea (CPAP) no invasiva como forma de tratamiento de la AOS ⁽³⁴⁾.

A principios de los años 1990, se demostró mediante un modelo animal en roedores, que la AOS ocasionaba el desarrollo de hipertensión arterial ⁽³⁵⁾, dando inicio así al estudio de los efectos cardiovasculares de la apnea del sueño a largo plazo. El primer estudio poblacional mostró que los desordenes respiratorios del sueño estaban muy infradiagnosticados y que por ello debían considerarse un problema de salud pública ⁽³⁶⁾.

El riesgo de padecer AOS en la edad infantil se ha relacionado con la hipertrofia amigdalар. En la edad adulta la principal causa o factor etiopatogénico es la obesidad. El acumulo de grasa alrededor de la faringe facilita el colapso de la vía aérea superior (VAS) y el número de apneas obstructivas durante el sueño ⁽¹³⁾.

En los pacientes con AOS existe un aumento de la frecuencia cardíaca en reposo y aumento de la variabilidad de la presión arterial. La AOS se ha asociado a disfunción endotelial, aumento de la proteína C reactiva (PCR), interleucina 6, fibrinógeno, reducción de la actividad fibrinolítica y, aumento de la actividad plaquetaria y de agregación ⁽³⁷⁾. Todos estos mecanismos tienen lugar todas las noches en los pacientes que padecen AOS aumentando el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares y el aumento de mortalidad por esta causa ⁽³⁸⁾. Otros estudios han demostrado que la AOS aumenta el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA) por un aumento de la presión arterial sistémica e intracraneal, así como por los cambios en el flujo sanguíneo cerebral, que aumentan el riesgo de ACVA ⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

En los últimos años se continua con el estudio de la relación entre la AOS y el desarrollo de hipertensión arterial y otros eventos cardiovasculares, demostrando que no administrar tratamiento con CPAP a los pacientes que padecen AOS aumenta la incidencia de hipertensión arterial, así como un mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares fatales^(42,19,21).

1.2 DEFINICIONES

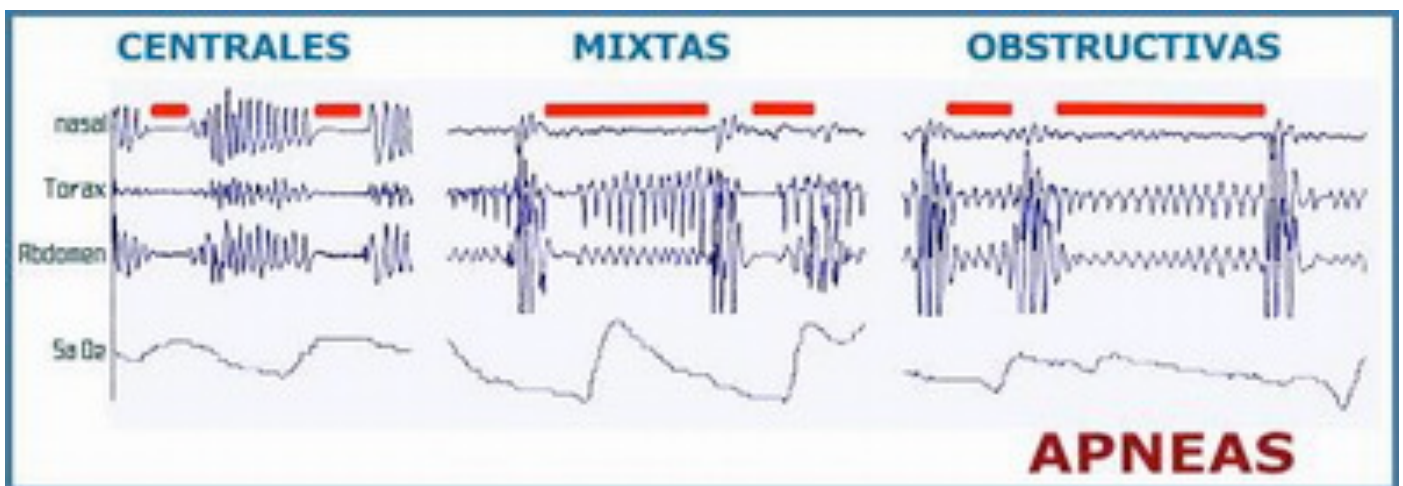
El Documento Nacional de Consenso sobre el Síndrome de Apnea-Hipopnea durante el Sueño (SAHS) de 2005, definió el SAHS como un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño⁽²⁾. La densidad de episodios de obstrucción de la VAS durante el sueño. se definen por el Índice Apnea-Hipopnea (IAH). Un IAH > 5 eventos por hora de registro asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, confirma el diagnóstico ⁽²⁾.

La excesiva somnolencia diurna (ESD) es un síntoma difícil de medir y muy prevalente entre la población general ^(1,43) por lo que un IAH > 5 y la ESD resultan ser, por su elevada prevalencia, elementos concurrentes pero no necesariamente asociados. Además, la mayoría de los estudios no encuentran una asociación entre el IAH y la ESD ⁽¹⁾ lo que sugiere que el SAHS tiene una expresión plurifenotípica donde hay sujetos que responden a la definición clásica (IAH elevado y ESD), con o sin complicaciones secundarias, mientras que en otros puede haber complicaciones sin síntomas o bien, exclusivamente un IAH elevado. La presencia de un IAH > 15 está asociada con un aumento del riesgo cardiovascular con o sin síntomas asociados, y este riesgo es mucho mayor para pacientes con un IAH > 30. Estos datos sugieren fuertemente que la definición de SAHS debe estar basada, prioritariamente, en la objetivación de un IAH anormal y así se reconoce en las recientes recomendaciones de la American Academy of Sleep Medicine ^(44,45).

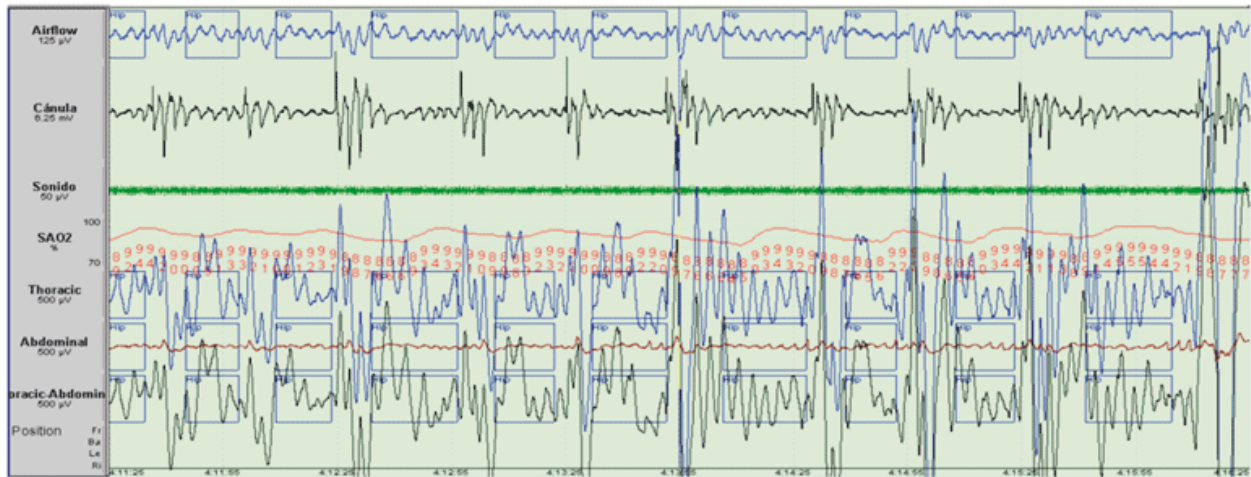
Apnea obstructiva: Ausencia o reducción $> 90\%$ de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales

Apnea central: Ausencia o reducción $> 90\%$ de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales. ^(2,45)

Apnea mixta: Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo. ^(2,45)

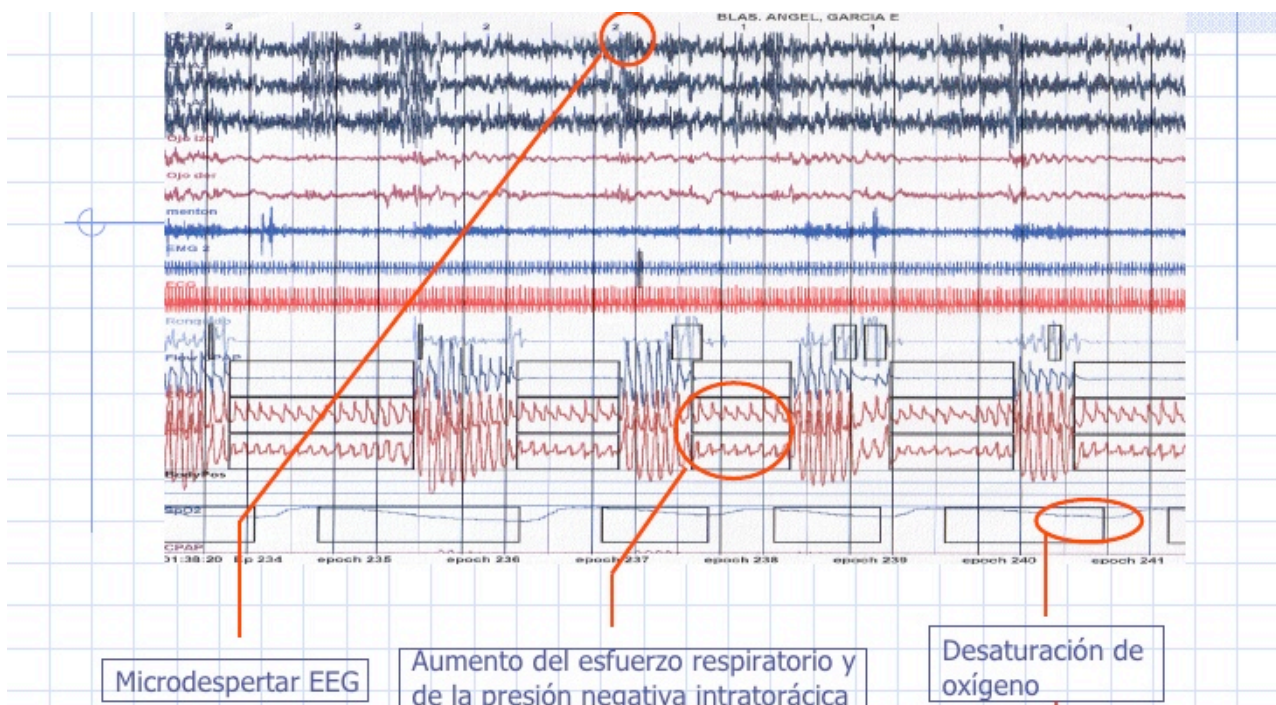


Hipopnea: Reducción discernible ($>30\%$ y $<90\%$) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio toracoabdominal que se acompaña de una desaturación ($\geq 3\%$) y/o un microdespertar en el Electroencefalograma (EEG). ^(2,45)



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 (no hay una reducción evidente de la amplitud del flujo –criterio de hipopneas). También puede detectarse por periodos cortos de limitación del flujo–aplanamiento de la señal de la sonda nasal o reducciones del sumatorio toracoabdominal acompañados de un microdespertar). (2,45)



Índice de apneas hipopneas (IAH), índice de alteración respiratoria(IAR): Suma del número de apneas e hipopneas (es el parámetro más frecuentemente utilizado para valorar la gravedad de los trastornos respiratorios durante el sueño. Consiste en la suma del número de apneas + hipopneas + ERAM por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria). El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la literatura. ^(2,45)

1.3 EPIDEMIOLOGIA DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO (TRS)

El SAOS afecta al 4% de la población adulta; en hombres se estima entre el 4-6%, y en mujeres entre el 2-4% ⁽³⁻⁶⁾. La prevalencia aumenta con la edad y, hasta un 30% de las personas mayores de 70 años presentan un IAH mayor de 5 ⁽³⁶⁾. En las mujeres la prevalencia aumenta tras la menopausia ^(7,8,46). En España se ha calculado que un 20% de los hombres y el 8% de las mujeres presentan AOS ^(11,12). En EEUU se estima que alcanza el 15-17% de la población general ⁽⁹⁾ y en Francia en torno al 19% ⁽¹⁰⁾.

La AOS se considera un problema de salud pública por el elevado coste que supone, si bien no se ha estimado el ahorro que supondría el tratamiento de la AOS con respecto a los gastos que ocasiona la enfermedad ⁽⁴⁷⁾.

Una de las principales causas de ESD es la AOS, se ha demostrado que existe relación entre la ESD en los pacientes que padecen la AOS y los accidentes laborales y de tráfico ⁽⁴⁸⁻⁵⁴⁾. También se ha demostrado relación entre a AOS y el absentismo laboral ⁽⁵⁵⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su último informe sobre seguridad vial, refiere que los accidentes de tráfico son la primera causa de muerte entre los 15 y 29 años y, se estima que en 2030 puede llegar a ser la quinta causa de muerte por todas las causas en el mundo. El gasto que suponen los accidentes de tráfico en los países desarrollados es del 2% del producto interior bruto ⁽⁵⁶⁾. Es evidente por tanto la importancia del diagnóstico precoz de AOS en conductores, especialmente los profesionales del volante. Para poder prevenir los accidentes de tráfico en pacientes que padecen apnea obstructiva del sueño, un primer paso consistiría

en realizar una buena anamnesis, preguntando a los pacientes sobre la somnolencia al volante exclusivamente, en lugar de considerar la somnolencia diurna excesiva ⁽⁵⁷⁾. El correcto tratamiento con CPAP durante un seguimiento de dos años, ha demostrado que reduce el riesgo de sufrir accidentes de tráfico, hasta igualar el riesgo de los sujetos del grupo control, mientras que estos mismos estudios observan que el riesgo de sufrir accidentes de tráfico de aquellos sujetos que padecen AOS y no reciben tratamiento con CPAP se aumenta en 2,6 veces ^(58,59). Se ha propuesto en algún trabajo que el efecto del correcto tratamiento con CPAP, con respecto a la mejoría en la seguridad de la conducción puede observarse desde los pocos días del inicio del mismo ⁽⁶⁰⁾.

Mediante el uso de cuestionarios específicos de somnolencia como la escala de Epworth de somnolencia y cuestionarios de función cognitiva, se ha demostrado que los pacientes con AOS muestran un déficit neurocognitivo que se puede resolver mediante el tratamiento con CPAP, pero si este deterioro no mejora con el tratamiento debe tratar de explicarse buscando otras posibles etiologías ⁽⁶¹⁾.

El grupo español de sueño ha demostrado que la prevalencia en España de AOS, como ya se ha indicado, ronda el 20% en hombres y el 8% en mujeres ⁽⁶²⁾, aumentando con la edad, siendo más elevada en personas por encima de los 60 años ⁽⁶³⁾. En otro estudio se señala la relación que podría existir entre las apneas y los episodios de Accidentes cerebrovasculares (ACV) en ancianos, y que las apneas se podrían considerar un marcador de isquemia silente ⁽⁶⁴⁾. El porcentaje de sujetos en España que se considera que están correctamente diagnosticados y recibiendo tratamiento ronda el 5-9% ⁽⁶²⁾. Estas cifras dan idea del nivel de infra-diagnóstico de esta enfermedad.

La cohorte de Winsconsin observó que los pacientes con AOS severo presentaban una mortalidad de 3 a 5 veces mayor que los que no padecían apneas ⁽¹⁷⁾. Las principales causas de muerte se asociaban a factores cardiovasculares como la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, y a los accidentes cerebrovasculares isquémicos ^(65,66). La incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales aumenta en aquellos pacientes con AOS severo no tratados en comparación a sujetos sanos, y el tratamiento con CPAP reduce el riesgo cardiovascular de forma significativa en estos pacientes con AOS severa ⁽¹⁹⁾. También se disminuye la incidencia de desarrollo de nueva hipertensión arterial mediante el tratamiento con CPAP en sujetos con AOS ⁽²¹⁾.

El riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aumenta en aquellos pacientes que padecen SAOS con el paso del tiempo. Este exceso de riesgo es significativo a partir de 5 años sin recibir tratamiento efectivo⁽⁶⁷⁾. Los episodios de apneas obstructivas y centrales son frecuentes en pacientes con fallo cardiaco, y favorecen la progresión de la insuficiencia cardiaca a través del mecanismo de hipoxia intermitente, el aumento de la precarga y postcarga, la activación del sistema nervioso simpático y acelerando la disfunción vascular del endotelio⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. Las apneas tienen consecuencias estructurales y funcionales cardiacas, como la hipertrofia ventricular derecha, la reducción de la fracción de eyección, la sobrecarga de volumen bicameral y aumento de arritmias. Estas alteraciones se ha demostrado que aumentan conforme aumenta la severidad de la AOS y que pueden ser reversibles por medio del tratamiento con CPAP^(71,72). Los pacientes con insuficiencia cardiaca que asocian una AOS, presentan un peor pronóstico cardiaco, y el tratamiento con CPAP mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo ⁽⁷³⁾.

Durante el sueño tienen lugar un gran número de cambios fisiológicos que pueden afectar a la homeostasis y predisponer al desarrollo de enfermedades cerebrovasculares. Los ACV son la segunda causa de muerte en el mundo, pueden afectar a uno o varios vasos, y su incidencia aumenta con la edad. Según su origen los ACV se clasifican en isquémicos (los más frecuentes, suponen un 87%) o hemorrágicos ^(74,75). La hipertensión arterial (HTA), la Fibrilación auricular (FA), la diabetes mellitus (DM) y el tabaquismo son factores de riesgo para el desarrollo de ACV. Se ha demostrado que la AOS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ACV, y que aumenta en relación al aumento del IAH ^(76,77). La apnea del sueño se asocia de forma significativa con el riesgo de accidente cerebrovascular en los pacientes con enfermedad de arteria coronaria que se están evaluando para la intervención ^(78,79). El tratamiento de la AOS disminuye la morbilidad y la mortalidad ⁽⁷⁶⁾. Consideramos que la relación AOS y morbimortalidad cardiovascular puede en muchos casos ser bi-direccional, es decir, por un lado la AOS tiende a inducir enfermedad vascular y por otro lado los pacientes con cardiopatías establecidas y enfermedad cerebrovascular, tienen más riesgo de padecer AOS y apneas centrales.

1.4 FACTORES DE RIESGO PARA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS)

La AOS muestra un importante infradiagnóstico que, según algunos estudios podría llegar al 70% ⁽⁸⁰⁾. Por ello es importante reconocer los factores de riesgo para el desarrollo de la apnea obstructiva del sueño. La edad, la obesidad, el sexo, la raza, la anatomía cráneo-facial, predisposiciones genéticas y familiares o el consumo de tabaco y alcohol son algunos de estos factores de riesgo ^(81,82).

1.4.1.- Edad.

Estudios epidemiológicos revelan que más del 50% de los adultos por encima de los 65 años presentan algún tipo de queja crónica relacionada con el sueño ⁽⁸³⁾. Ancoli-Israel y colaboradores observaron que hasta el 70% de los hombres y el 56% de las mujeres entre 65 y 99 años presentaban apnea obstructiva del sueño, definida por un IAH mayor de 10 ⁽⁸⁴⁾. El “Sleep Heart Health Study” ha mostrado que la incidencia de la enfermedad aumenta de forma sostenida hasta alcanzar una meseta a los 60 años ⁽¹⁵⁾. El mecanismo propuesto para explicar el aumento de la prevalencia en relación con la edad es el depósito de grasa en el área parafaríngea, el alargamiento del paladar blando y los cambios en las estructuras corporales en torno a la faringe ^(85,86).

1.4.2.- Sexo.

La AOS es más frecuente en hombres que en mujeres. Estudios epidemiológicos han situado la prevalencia de la enfermedad en un ratio hombres/mujeres de 2 a 3:1 ^(36,87,88). Esta diferencia podría deberse a las distintas propiedades funcionales y anatómicas de la vía respiratoria superior y

la respuesta a los despertares del sueño ^(89,90). Estudios de imagen han revelado que en los hombres existe un mayor depósito de grasa en la región faríngea con respecto a las mujeres ⁽⁹¹⁾. Las diferencias hormonales también pueden tener un papel a la predisposición a una respiración anormal durante el sueño. Las mujeres pre-menopáusicas presentan una menor prevalencia de la AOS que las mujeres post-menopáusicas, y las mujeres post-menopáusicas en tratamiento hormonal presentan una prevalencia similar a las pre-menopáusicas ^(87,92).

1.4.3.- Obesidad.

Es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de apnea obstructiva del sueño. En el estudio de Winsconsin, una diferencia de una desviación estándar del índice de masa corporal (IMC) se asociaba a un aumento de 4 veces de la prevalencia de la enfermedad ⁽³⁶⁾. Otros estudios confirmaron que el aumento del exceso de peso corporal se asocia de forma uniforme con el grado de aumento de la prevalencia de la AOS ^(87,93,94). El “Sleep Heart Health Study”, el “Winsconsin Sleep Cohort Study” y el “Cleveland Family Study”, mostraron que un aumento del peso corporal en el tiempo podía acelerar la progresión de la AOS o conducir al desarrollo de la enfermedad moderada o severa ⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾. La pérdida de peso es un tratamiento conservador y eficaz de la AOS. Se ha demostrado que un descenso del 10% del peso se asociaba a un descenso del 26% del IAH ⁽⁹⁵⁾.

El aumento del peso corporal puede alterar el normal funcionamiento de la VAS por varios mecanismos como, el aumento de los depósitos de grasa para-faríngea, alteraciones en los mecanismos neurales compensadores,

inestabilidad del sistema de control respiratorio o por reducción de la capacidad funcional residual ⁽⁹⁸⁾.

1.4.4.- Predisposición genética e historia familiar.

La primera vez que se reconoció la agregación familiar en la AOS, fue en los años 1970 ⁽⁹⁹⁾. Los familiares de primer grado de sujetos con AOS tienen un riesgo relativo aumentado de padecer la AOS con respecto a los familiares de personas sanas, y la susceptibilidad familiar aumenta directamente en relación al número de familiares afectados ⁽¹⁰⁰⁾. Existen varios mecanismos por los que la genética podría influir en el desarrollo de la AOS. La obesidad suele presentar agregación familiar y está muy ligada al desarrollo de la enfermedad. Otro mecanismo de la influencia genética lo representa la morfología cráneo-facial, con las alteraciones óseas y de tejidos blandos que puedan favorecer sufrir AOS en la posición de prono supino ⁽¹⁰¹⁾.

1.4.5.- Anomalías cráneo-faciales.

Las diferencias cráneo-faciales podrían explicar la variación en el riesgo de padecer AOS entre distintas razas. Algunas de las alteraciones que pueden favorecer la aparición de apneas e hipopneas durante el sueño son la retrognatia, la hipertrofia amigdalara, el agrandamiento de la lengua o el paladar blando, retroposición maxilar y mandibular o descenso del hueso hioides ⁽¹⁰²⁾. Es importante tener en cuenta estas anomalías, sobretodo, en pacientes no obesos.

1.4.6.- Consumo de tabaco y alcohol.

El tabaquismo se ha asociado a una mayor prevalencia de ronquidos y desordenes respiratorios durante el sueño ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. Los fumadores tienen mayor riesgo de padecer AOS en grado moderado o severo en comparación a los no fumadores ⁽¹⁰³⁾. Podría explicarse por la inflamación y el daño provocado por el cigarrillo que podrían ocasionar cambios en la estructura y las propiedades funcionales de la VAS. El alcohol relaja los músculos dilatadores de la VAS y aumenta su resistencia. Puede inducir AOS en sujetos normales o asintomáticos ⁽¹⁰⁶⁾. La ingesta de alcohol puede prolongar la duración de las apneas y empeorar la severidad de la hipoxemia asociada a las mismas ⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾, sin embargo, los mecanismos subyacentes todavía no se conocen bien.

1.4.7.- Otros.

Síndrome del ovario poliquístico. En algunos estudios se ha observado que las mujeres que padecen este síndrome tienen una alta prevalencia (60-70%) de AOS, la gras visceral y niveles más altos de andrógenos podrían predisponer a la AOS alterando las propiedades mecánicas pasivas de la VAS y el control neural durante el sueño ⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾.

Hipotiroidismo. Todavía hay controversia sobre si AOS tendría su causa directa en el descenso de la hormona tiroidea, o en factores de confusión que se asocian a la enfermedad como la obesidad ⁽¹¹²⁾. El depósito de mucoproteínas en la VAS provoca agrandamiento de la lengua y las membranas mucosas de la faringe y laringe, lo que facilita el colapso de la VAS durante el sueño ⁽¹¹³⁾. Se sugiere que el hipotiroidismo conduce a un descenso del impulso respiratorio ⁽¹¹⁴⁾.

El embarazo se asocia a una mayor prevalencia de ronquido, especialmente en el tercer trimestre ⁽¹¹⁵⁾. Durante el embarazo se producen algunos cambios que aumentan la tendencia a sufrir desordenes respiratorios durante el sueño, como la ganancia ponderal durante la gestación, el descenso del tamaño de la luz a nivel faríngeo o alteraciones de la fisiología pulmonar ^(116,117).

1.5 FISIOPATOLOGIA DE LA AOS

Durante el sueño, en las fases de sueño con ondas delta y durante las fases de sueño de movimientos oculares rápidos (REM), se produce una relajación de toda la musculatura corporal, incluida la de la VAS. En los sujetos sanos, la relajación de la musculatura de la VAS no es suficiente para que se produzca el colapso de la vía aérea. En los sujetos con AOS, la relajación excesiva de los músculos dilatadores del tercio superior de la faringe, provoca el cierre parcial o total de la VAS.

En una reciente revisión de la fisiopatología de la AOS se reconoce que esta puede tener su origen en distintos factores como, el anatómico, el mecánico y el neuromuscular (Figura 1) ⁽¹¹⁸⁾.

Entre los factores anatómicos se encuentran, las alteraciones de las estructuras óseas craneales que favorecen el compromiso de la vía aérea ^(119,120). Otro factor anatómico es la obesidad, tanto central como visceral, y el depósito de grasa en el cuello ⁽⁹¹⁾. En los niños, el mayor factor anatómico es la hipertrofia adenoidea y amigdalar ⁽¹²¹⁾.

Como consecuencia de la limitación al flujo aéreo, se produce un descenso de la saturación de oxígeno (hipoxia). Esta hipoxia genera una respuesta del sistema nervioso simpático, liberándose sustancias vasoactivas, produciéndose un aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial y un aumento de los factores proinflamatorios. Se ha observado que estos cambios son reversibles con el tratamiento con CPAP ^(122,123). El evento finaliza con un despertar (“arousal”) para recuperar la permeabilidad de la VAS ⁽¹²⁴⁾. Estos

despertares, desestructuran el sueño normal y se cree que justifican la clínica de la AOS.

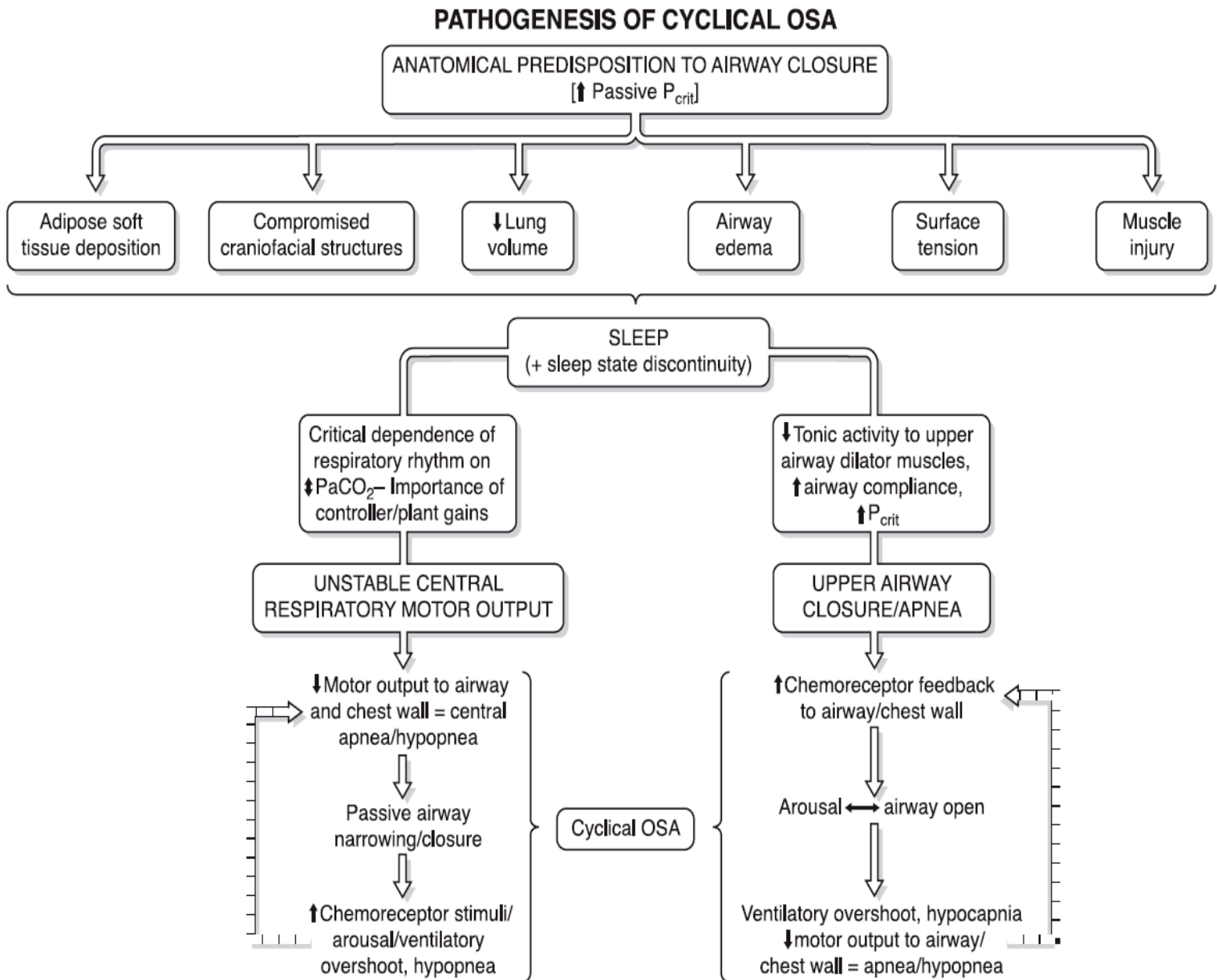
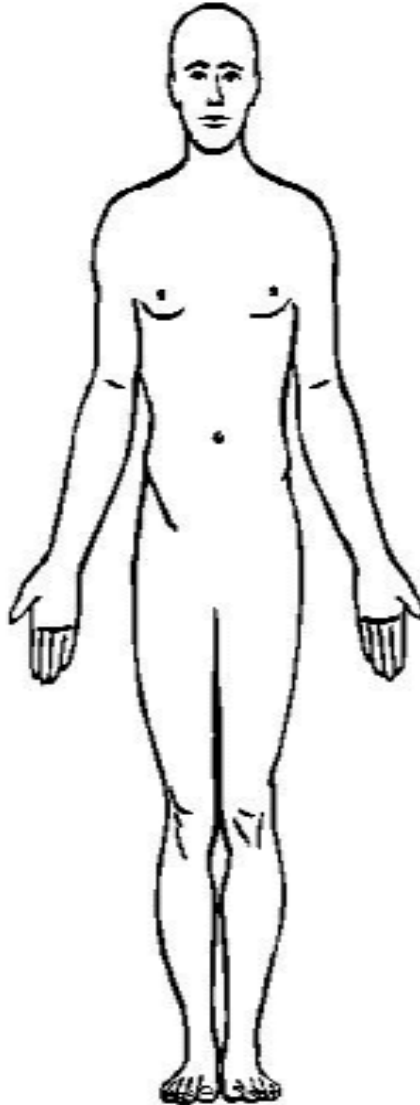


FIGURA 1: Esquema de la patogénesis de AOS

(Extraído de Dempsey et al. Pathophysiology of sleep apnea) ⁽¹¹⁸⁾

Fisiopatología de la AOS



Asfixia.

Hipoxemia-
Hipercapnia.
Acidosis.
Reoxigenación.
Presión esofágica (-).
Fragmentación del sueño.

Microdespertares (arousals).

Activación del SNC:
Incremento de la actividad autonómica simpática.
Vasoconstricción.
Catecolaminas (+).
Taquicardia.

Estrés oxidativo.
Disfunción endotelial.
Inflamación.
Coagulación.

Aumento del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Aterosclerosis precoz con aumento de PCR. IL6.

Aumento de la agregación plaquetaria.

Reducción de las células progenitoras endoteliales circulantes.

Alteraciones metabólicas:
Resistencia leptina.
Obesidad.
Resistencia insulina.

Estimula la eritropoyesis.

Aumento del Péptido Natriurético Atrial.

Enfermedad cerebrovascular.
Somnolencia y concentración.

Hipertensión arterial.
Hipertensión pulmonar.

Hipertrofia ventricular izquierda.

Insuficiencia cardiaca congestiva.
Disfunción sistólica y diastólica.

Arritmia cardiaca.
Bloqueo auriculoventricular.
Fibrilación auricular.
Muerte súbita.

Isquemia miocárdica:
Cardiopatía coronaria.
Angina de pecho.
Depresión del segmento ST.

Disminución de la líbido.

Policitemia. Nicturia.

FIGURA 2: Factores implicados en la fisiopatología de la AOS.

1.6 CLASIFICACION DE SEVERIDAD DE AOS

La apnea es la ausencia o el cese completo del flujo respiratorio, en adultos se considera que debe ser superior a 10 segundos y en niños es suficiente con que este cese sea de 3 segundos de duración ⁽¹²⁵⁾.

Con anterioridad ya se han definido los distintos tipos de apneas que pueden presentarse, la hipopnea y el índice de apneas-hipopneas o IAH.

Según la clasificación internacional de los trastornos del sueño propuesta por la Asociación Americana de medicina del sueño(AASM), el SAOS se clasifica en leve, moderado o severo en función de la somnolencia diurna, la severidad de la desaturación de oxígeno que se asocia a las apneas y la severidad de arritmias cardíacas asociadas. ⁽¹²⁶⁾

- LEVE: Insomnio o somnolencia leve. La mayoría del periodo de sueño esta libre de eventos respiratorios. Los episodios de apnea se asocian con desaturación de oxígeno leve o arritmias cardíacas benignas.
- MODERADA: Insomnio leve o somnolencia moderada. Los episodios de apnea pueden asociarse con desaturación de oxígeno moderada o arritmias cardíacas leves.
- SEVERA: Somnolencia en grado severo. La mayoría del tiempo de sueño se asocia a alteraciones respiratorias, con una desaturación de oxígeno severa o con arritmias cardíacas moderadas a severas. Puede haber evidencia de fallo cardíaco o respiratorio asociado.

El Grupo Español de Sueño (GES), clasifica la gravedad del SAHS en función del número de apneas e hipopneas por hora de sueño o registro (IAH) y acompañándose de un cuadro clínico compatible. Se divide en:

- LEVE: Cuadro clínico compatible e IAH entre 5 y 15.
- MODERADO: Cuadro clínico compatible e IAH entre 15 y 30.
- GRAVE o SEVERO: Cuadro clínico compatible e IAH superior a 30.

1.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AOS

Los hallazgos clínicos más importantes se producen a dos niveles. Por un lado, las apneas e hipopneas condicionan hipoxia intermitente que puede ocasionar la aparición de problemas cardiovasculares y por el otro, distorsión en la arquitectura del sueño que conduce a hipersomnias diurnas, alteraciones cognitivas y psiquiátricas ⁽²⁾

Los microdespertares repetidos son responsables de la fragmentación del sueño que da lugar a la mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas como la ESD, trastornos de la conducta y la personalidad. Los síntomas más frecuentes son: ESD, ronquidos y pausas respiratorias repetidas durante el sueño, observados por el compañero/a de dormitorio (tabla I). En los casos más severos pueden aparecer lentitud intelectual o dificultad de concentración, cansancio matutino (más frecuente en mujeres), cefalea y nicturia. Con frecuencia, presentan disminución de la libido o impotencia. También pueden referir despertares con sensación asfíctica. No es infrecuente que estos pacientes hayan sufrido accidentes de tráfico o “casi-accidentes” debido a la somnolencia durante la conducción de vehículos. ⁽²⁾

El síntoma más frecuente es el ronquido que presentan prácticamente todos los pacientes, y que en los casos más severos suele ser independiente de la posición corporal. Los síntomas se dividen en diurnos y nocturnos (Tabla 1).

SINTOMAS NOCTURNOS	SINTOMAS DIURNOS
Ronquidos	Excesiva somnolencia diurna
Apneas observadas	Sensación de sueño no reparador
Episodios asfícticos	Cansancio crónico
Movimientos anormales	Cefalea matutina
Diaforesis	Irritabilidad
Despertares frecuentes	Apatía
Nicturia (adultos) y enuresis (niños)	Depresión
Pesadillas	Dificultades de concentración
Sueño agitado	Pérdida de memoria
Insomnio	Disminución de la libido
Reflujo gastroesofágico	

TABLA 1: Síntomas más frecuentes de SAHS

Excesiva somnolencia diurna (ESD)

Es el síntoma diurno más importante. Resulta difícil de medir y se define como la tendencia a dormirse involuntariamente en situaciones inapropiadas (2). Para su medición, podemos usar formas subjetivas u objetivas.

- Medición subjetiva de la ESD. La escala de Epworth, es un cuestionario diseñado para ser respondido por el paciente ⁽¹²⁷⁾, que consta de 8 preguntas que hacen referencia a la tendencia a dormirse en situaciones

de la vida cotidiana. Cada una de las preguntas se puntúa de 0 puntos (nunca se dormiría en esa situación) a 3 puntos (muy probablemente se dormiría en esa situación). La suma total de los ocho apartados oscila entre 0 y 24 puntos. En la literatura anglosajona se considera como punto de corte una puntuación igual o superior a 10, pero en la población española se sugiere el punto de corte en 12 puntos ⁽¹²⁸⁾

- Mediciones objetivas de la ESD.
 - o Test de Latencia Múltiple de Sueño (TLMS). Mide el tiempo que tarda el individuo en quedarse dormido cuando se le somete a condiciones favorables y potencialmente inductoras de sueño. Para su realización ideal y saber el tiempo de sueño real la noche previa, hay que realizarla tras una PSG. Se realizan 4 siestas con un intervalo de dos horas entre cada una en una habitación tranquila y oscura, si el paciente entra en fase REM en una de las siestas, será necesario hacer una quinta siesta. Cada siesta termina a los 20 minutos si la persona no se ha dormido, o a los 15 minutos tras el inicio del sueño. La latencia de sueño se define como el tiempo transcurrido entre el momento que se apaga la luz hasta la primera época de cualquier fase de sueño. La latencia del sueño se considera igual a 20 minutos si el paciente no se duerme. La latencia media, es la media de todas las latencias. Se consideran normales las latencias de mas de 10 minutos. La latencia media al sueño menor a 5 minutos se considera patológica, y compatible con ESD en grado severo ⁽²⁾.

- Test de Mantenimiento de Vigilia (TMV). Es una variante de la TLMS, cuantifica la habilidad de un sujeto para mantenerse despierto en unas condiciones de baja estimulación. Se realizan 4 pruebas con un intervalo de dos horas entre sí, instruyendo al sujeto para que permanezca cómodamente sentado en una cama situada en una habitación tranquila y oscura y con una temperatura agradable e intente permanecer despierto pero sin realizar medidas extraordinarias para conseguirlo. Se da por finalizada la prueba cuando el paciente se duerma o a los 20 minutos del inicio si no se registra sueño. Se considera alterado cuando la latencia media al sueño es inferior a 11 minutos ⁽²⁾.
- Test de Osler. Es una variante de TMV que mide la habilidad para mantener la vigilia en condiciones de baja estimulación, pero no monitoriza ninguna variable neurofisiológica ⁽²⁾.
- Test de Vigilancia Motora (PVT). Mide el tiempo reacción del sujeto en respuesta a un estímulo visual. Se le pide a un sujeto que presione un botón tan rápido como pueda en respuesta a una luz que aparece a intervalos de entre 2 y 10 segundos. El test tiene una duración de 10 minutos. Los sujetos a los que se les reduce el tiempo de sueño tienen un empeoramiento de estos parámetros. ⁽²⁾

1.8 DIAGNOSTICO DE AOS

La primera aproximación diagnóstica debe realizarse por medio de la anamnesis y la exploración física del paciente, pero esto es insuficiente para establecer el diagnóstico de SAHS. También deberá tenerse en cuenta la somnolencia diurna por medio de métodos subjetivos como la escala de Epworth (el más habitual en la práctica clínica) o de alguno de los diversos métodos objetivos comentados con anterioridad.

El método recomendado para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS es la polisomnografía convencional (PSG) ^(1,2,126,129). La PSG consiste en el registro simultáneo de parámetros neurofisiológicos y cardio-respiratorios que permiten evaluar la calidad y cantidad de sueño, identificar los eventos respiratorios, así como su repercusión cardiorespiratoria y neurofisiológica. La actividad electroencefalográfica debe registrar al menos dos derivaciones, y para poder identificar mejor la transición de vigilia a sueño lo más recomendable es que incluya también una derivación occipital. Se debe registrar los movimientos oculares (electrooculograma) y el tono muscular (electromiograma). Se recomienda también registrar la actividad y movimientos con electrodos en las extremidades inferiores. La PSG puede realizarse a domicilio (PSG no vigilada) o en ámbito hospitalario (PSG vigilada). Deberán realizarse en horario nocturno o en el horario habitual de sueño del paciente con un registro de al menos 6 horas y que incluya al menos 180 minutos de sueño ^(1,2,126,129).

El registro de los parámetros cardiacos y respiratorios incluye la saturación de oxígeno por pulsioximetría, el registro del esfuerzo respiratorio

mediante bandas toracoabdominales y la mitad del flujo nasobucal por neumotacógrafo o termistores. El termistor es un excelente detector de apneas, pero no es un buen sistema para la detección de hipopneas ^(130,131). Otro sistema de determinación semicuantitativo son las cánulas nasales conectadas a un transductor de presión y a un amplificador. Debido a las limitaciones de los distintos sistemas el mejor, es el que combina una cánula nasal con un termistor bucal. Debido al elevado coste y complejidad de estas pruebas, se limitan en la actualidad para los casos más complejos de SAHS. En 1992 se demostró que la supresión de las variables neurofisiológicas no cambiaba sensiblemente el diagnóstico ⁽¹³²⁾.

La AASM clasifica los estudios de patología del sueño en cuatro tipos, el tipo 1 se corresponde con la PSG convencional vigilada por un técnico en el laboratorio de sueño; el tipo 2 es la PSG realizada con un equipo portátil y no vigilada por un técnico; el tipo 3 es la denominada poligrafía respiratoria (PR), donde se registra la respiración, el esfuerzo toracoabdominal y pulsioximetría (un total de 4 a 7 canales); y el tipo 4 corresponden a los estudios supersimplificados con aparatos de 1 o 2 canales (Oximetría y/o respiración).

Para el diagnóstico de la mayor parte de pacientes con sospecha de SAHS se utilizan estudios simplificados, las poligrafías respiratorias (PR). Estos estudios pueden realizarse en medio hospitalario o a domicilio. Los registros no vigilados con monitores de tipo 3 (PR) se pueden usar como alternativa a la PSG en pacientes con una probabilidad moderada o alta de SAHS ⁽¹³³⁾, y en los últimos años se ha aceptado para la prescripción de CPAP el uso de monitores de tipo 2, 3 o 4 con al menos 3 canales ⁽¹³⁴⁾. En la última revisión de la sociedad española de patología del aparato respiratorio (SEPAR) del

diagnostico y tratamiento del SAHS, se acepta el uso de la PR para confirmación del diagnóstico de aquellos pacientes con sospecha clínica moderada o alta de SAHS ⁽⁶²⁾. El uso de sistemas supersimplificados (monitores tipo 4) no ha sido validado para su utilización. Existen estudios que sugieren que los sistemas monocanal con flujo o bicanal con flujo y saturación podrían tener un papel en el diagnostico de SAHS ^(135,136,137). En aquellos casos que se sospechen otros trastornos del sueño asociados, se deberá realizar una PSG.

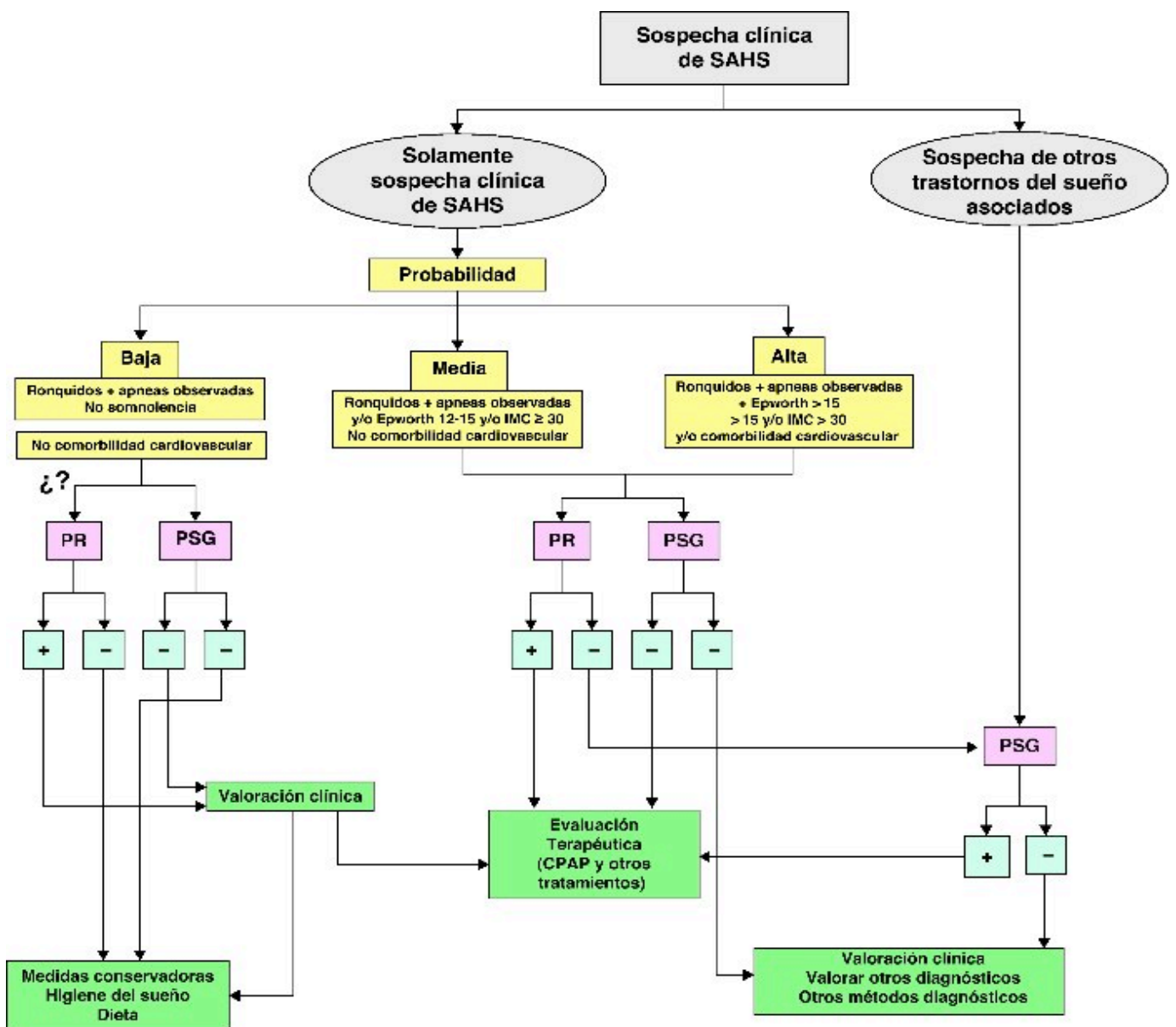


Figura 3: Algoritmo diagnóstico propuesto por SEPAR ⁽⁶²⁾

1.9 TRATAMIENTO DE AOS

El tratamiento del SAHS busca conseguir el control de los síntomas y minimizar el riesgo de padecer accidentes y el riesgo cardiovascular. Antes de iniciar un tratamiento es necesario valorarla presencia de factores etiológicos modificables. Una vez evaluados se debe proponer al paciente un tratamiento único o combinado y se llevara a cabo un seguimiento médico.

A nivel mundial no existen criterios unificados para el inicio de tratamiento ni el tipo de tratamiento recomendado.

Factores etiológicos/coadyuvantes del SAHS modificables con el tratamiento
Mala higiene de sueño (sueño irregular e insuficiente).
Obesidad. ^(138,139)
Posición durante el sueño.
Ingesta de fármacos sedantes, alcohol o tabaco.
Obstrucción nasal.
Factores anatómicos
-Hipertrofia adenoidea y/o amigdalas.
-Malformaciones o deformidades mandibulares. ⁽¹⁰²⁾
-Obstrucción nasal anatómica.
Enfermedades metabólicas asociadas a SAHS (hipotiroidismo, acromegalia). ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾

Tabla 2

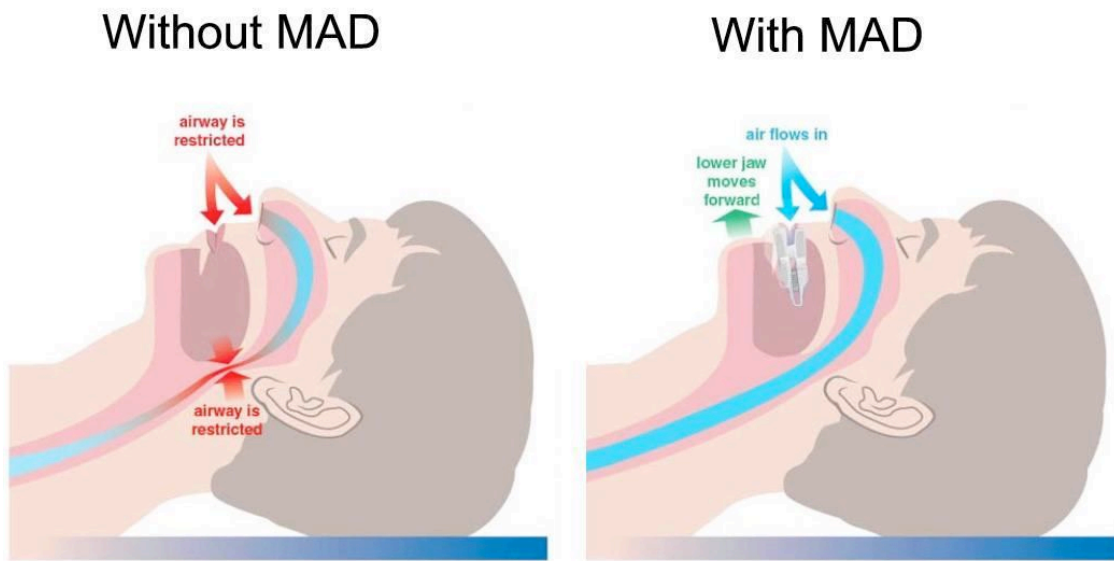
Las opciones terapéuticas a considerar son: ^(62,143,144)

A. Medidas higiénico dietéticas del sueño. La causa más frecuente de somnolencia diurna excesiva es el mal hábito de sueño. Abstinencia en la ingesta de alcohol y tabaco. Evitar el uso de benzodiazepinas y otros hipnóticos. Evitar la posición en decúbito supino.

B. Dieta. Reducciones del 10% del peso pueden disminuir el IAH y mejorar la sintomatología. Pacientes con IMC > 40, se puede valorar cirugía bariátrica.

C. Tratamiento médico de la obstrucción nasal. El tratamiento con corticoides nasales puede mejorar el SAHS, sobre todo la tolerancia a la CPAP nasal.

D. Dispositivos de avance mandibular. Eficaz en el tratamiento del ronquido, del SAHS leve y moderado con IMC bajo y que no presentes desaturaciones importantes. También es útil en pacientes con síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior.



E. Tratamientos quirúrgicos

E.1. Cirugía nasal. Considerar en pacientes con intolerancia a CPAP nasal por obstrucción.

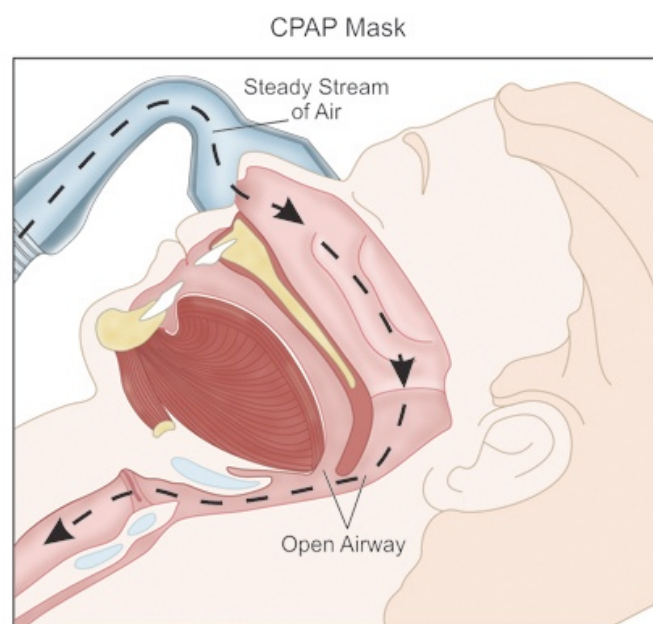
E.2. Cirugía palatofaríngea. Útil contra el ronquido, pero su eficacia disminuye pasado el primer año. La tasa de éxito en el tratamiento de las apneas es del 40-50% en función de la gravedad.

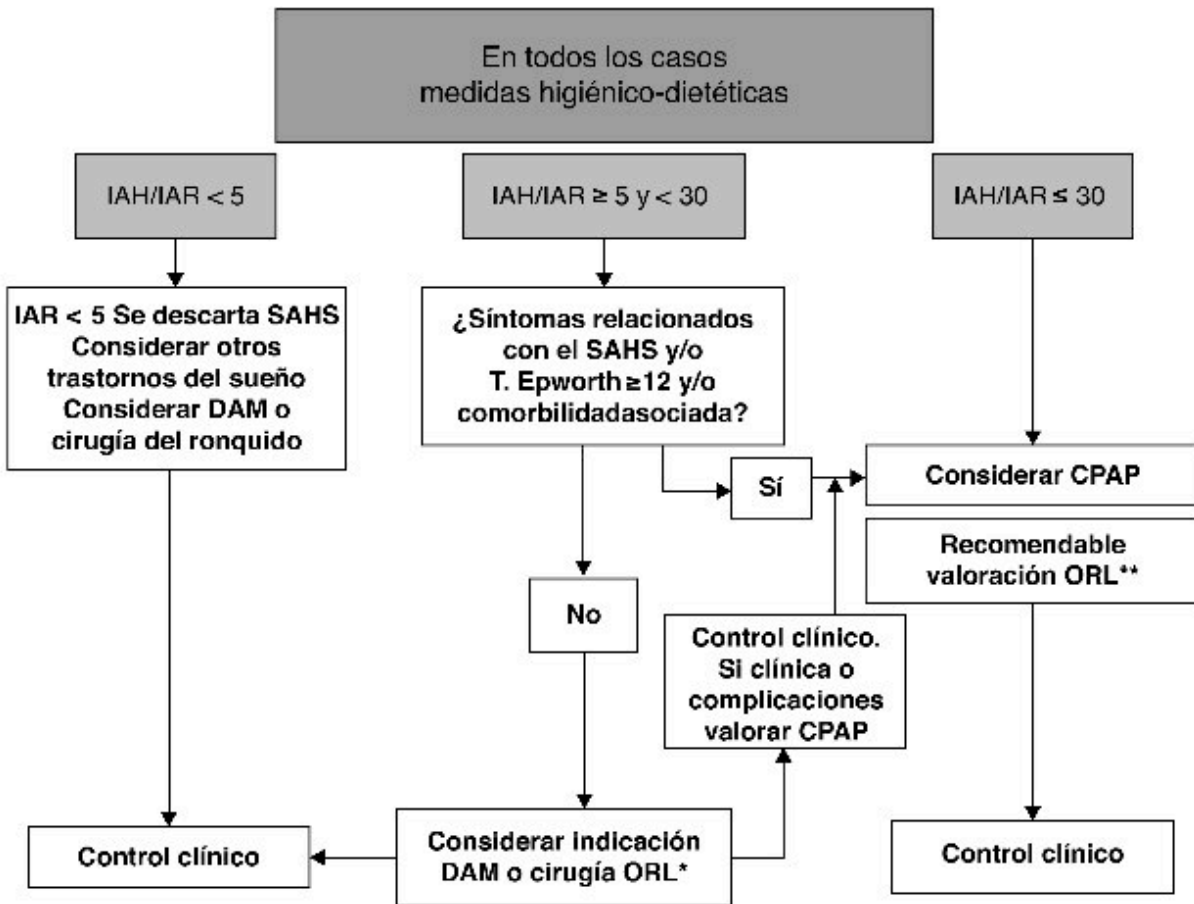
E.3. Cirugía reductora de la base de la lengua.

E.4. Cirugía multinivel o en fases de Stanford. Reservada para pacientes con fracaso de CPAP nasal o que rechazan CPAP.

F. CPAP. Corrige los eventos obstructivos, el ronquido, las desaturaciones de oxígeno y los arousals (despertares) secundarios a eventos respiratorios. Mejora la arquitectura del sueño, la capacidad de atención, disminuye las cifras de tensión arterial en pacientes hipertensos y reduce el riesgo de accidentes de tráfico. Se debe considerar en pacientes con IAH >5 y que presenten síntomas (somnolencia excesiva) o comorbilidades (trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o enfermedades que cursen con insuficiencia respiratoria)⁽¹⁴⁵⁾, o si el IAH es superior a 30 aunque no presente sintomatología ni comorbilidades, sobre todo si el paciente es menor de 70 años⁽¹⁴⁶⁾. Para conseguir el ajuste preciso de presión de la CPAP, puede usarse diversas técnicas, entre ellas una PSG completa, una PSG de noche partida, ajuste empírico mediante fórmula matemática o un sistema de autoCPAP⁽¹⁴⁷⁾.

Los efectos secundarios suelen aparecer la primera semana y suelen ser menores. Os más comunes son congestión nasal, irritación cutánea, sequedad faríngea, ruido, conjuntivitis, epistaxis, insomnio y aerofagia. El cumplimiento mínimo que se asocia a una mejoría de síntomas, es de 3,5 horas por noche.





* Se desaconseja el empleo de DAM sin una evaluación y control por un dentista y/o maxilofacial

**En los pacientes que no toleren o rechacen CPAP considerar otras opciones como las DAM y la cirugía ORL y/o maxilofacial
 DAM: Dispositivo de avance mandibular; IAH: índice de apneas-hipopneas; IAR: Índice de alteración respiratoria; ORL
 ORL: otorrinolaringología

FIGURA 4: Pautas de tratamiento: algoritmo ⁽⁶²⁾

1.10 MORBI-MORTALIDAD ASOCIADA A LA AOS

1.10.1 Comorbilidad

En pacientes con apnea obstructiva del sueño es frecuente la presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal crónica, trastornos metabólicos como el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing, la diabetes mellitus tipo 2 y la acromegalia ^(140,142,148). Aproximadamente la mitad de los pacientes con AOS presentan el llamado síndrome metabólico que se caracteriza por presencia de obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, disminución del colesterol HDL (High Density Lipoprotein) e hiperglucemia, todos estos factores de riesgo cardiovascular ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵⁰⁾.

El SAHS se asocia de forma variable con hipoxemia, hipercapnia, reducción de la presión intratorácica y activación simpática y cortical. Todas estas asociaciones, inducen mecanismos que pueden favorecer el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, e incluso la muerte prematura ⁽⁶²⁾. (Figura 5)

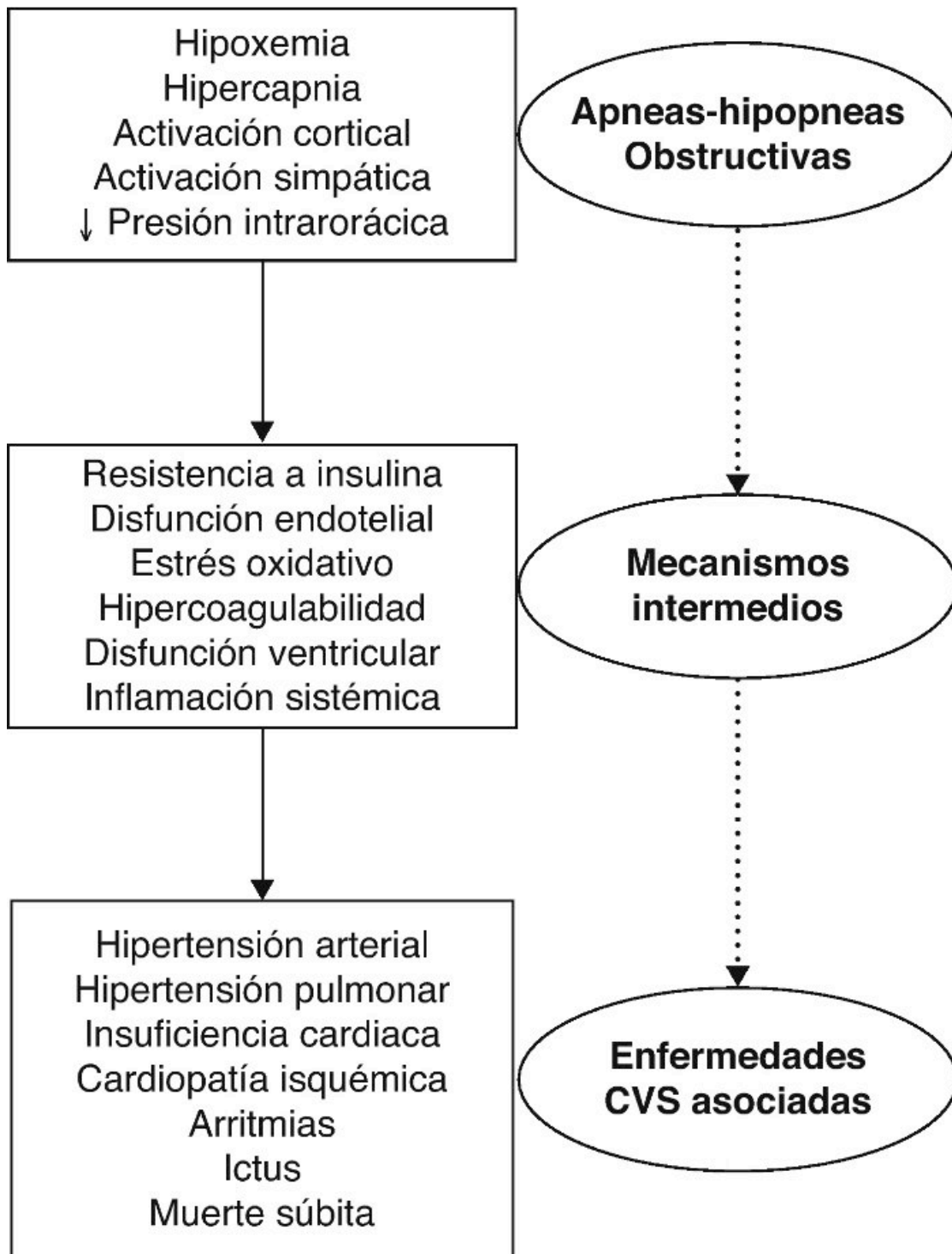


FIGURA 5: Mecanismos fisiopatogénicos de las consecuencias cardiovasculares del SAHS ⁽⁶²⁾

1.10.2 Secuelas cardiovasculares

La AOS esta considerada como un factor de riesgo independiente de otros factores de riesgo cardiovascular ^(19,94,151,152). Durante las apneas, la hipoxemia-hipercapnia estimula quimiorreceptores y la ausencia de respiración bloquea las aferencias inhibitorias simpáticas procedentes del tórax. Estos mecanismos aumentan la descarga simpática que a su vez es responsable de vasoconstricción generalizada, aumento de la presión arterial y aumento del consumo miocárdico de O₂ ⁽¹⁵³⁾. La obstrucción de la faringe induce un esfuerzo inspiratorio ineficaz, lo que genera presiones intratorácicas muy negativas que aumentan la presión transmural del ventrículo izquierdo y el retorno venoso al corazón derecho. Estos cambios producen el desplazamiento del tabique interventricular hacia la izquierda, aumentando así la precarga del ventrículo derecho y la postcarga, lo que conlleva una disminución en el gasto cardíaco por medio de la reducción de volumen sistólico y la ausencia de relajación diastólica. En los sujetos con SAHS e insuficiencia cardiaca se pueden revertir estos efectos mediante el tratamiento con CPAP ^(154, 155).

La AOS también favorece el desarrollo de aterosclerosis y la lesión endotelial generalizada, ya durante los episodios repetitivos de desoxigenación y reoxigenación se induce la producción de un exceso de radicales libres de O₂, citoquinas proinflamatorias, células inflamatorias circulantes, moléculas de adhesión endotelial y proteína C-reactiva ⁽¹⁵⁶⁾.

Entre la AOS y la hipertensión arterial (HTA) existe asociación independiente de la obesidad y otros factores. El tratamiento con CPAP de forma efectiva (>4 horas) reduce el riesgo de desarrollar hipertensión

arterial^(20, 157-160). Nuestro grupo demostró en nuestra cohorte de Zaragoza por primera vez que los pacientes sin hipertensión arterial tienen más riesgo de desarrollar hipertensión arterial en función de la severidad de OAS ⁽²¹⁾.

La prevalencia de Insuficiencia Cardíaca (IC) en pacientes con SAHS es superior al 10%. El conjunto de estudios disponibles indican una mejoría significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y aumento de la supervivencia en pacientes con IC y SAHS que usan la CPAP ^(74, 154, 161, 162).

La prevalencia de todo tipo de arritmias, especialmente de fibrilación auricular (FA) está aumentada en pacientes con SAHS, y el riesgo de presentar este tipo de arritmias aumenta con la gravedad del SAHS, especialmente, con la hipoxia intermitente ⁽¹⁶³⁾. El tratamiento con CPAP, en pacientes con SAHS y FA revertida por cardioversión, se sigue de una reducción en la probabilidad de recurrencia de FA ^(164, 165).

Existen estudios poblacionales y con base clínica que han demostrado una asociación independiente entre la probabilidad de padecer cardiopatía isquémica (CI) y el grado de SAHS, sobre todo en personas de menos de 50 años, y estableciendo este riesgo de forma independiente al IMC del sujeto ⁽¹⁶⁶⁾.

Los eventos cardiovasculares arriba descritos se asocian a mortalidad cardiovascular. Nuestro grupo demostró hace diez años por primera vez que los pacientes con apnea obstructiva de sueño no tratados presentaban un riesgo de mortalidad cardiovascular 2,94 veces respecto a sujetos controles ⁽¹⁹⁾.

FIGURA 6. Porcentaje acumulado de individuos con nuevo evento cardiovascular fatal (A) y no fatal (B)

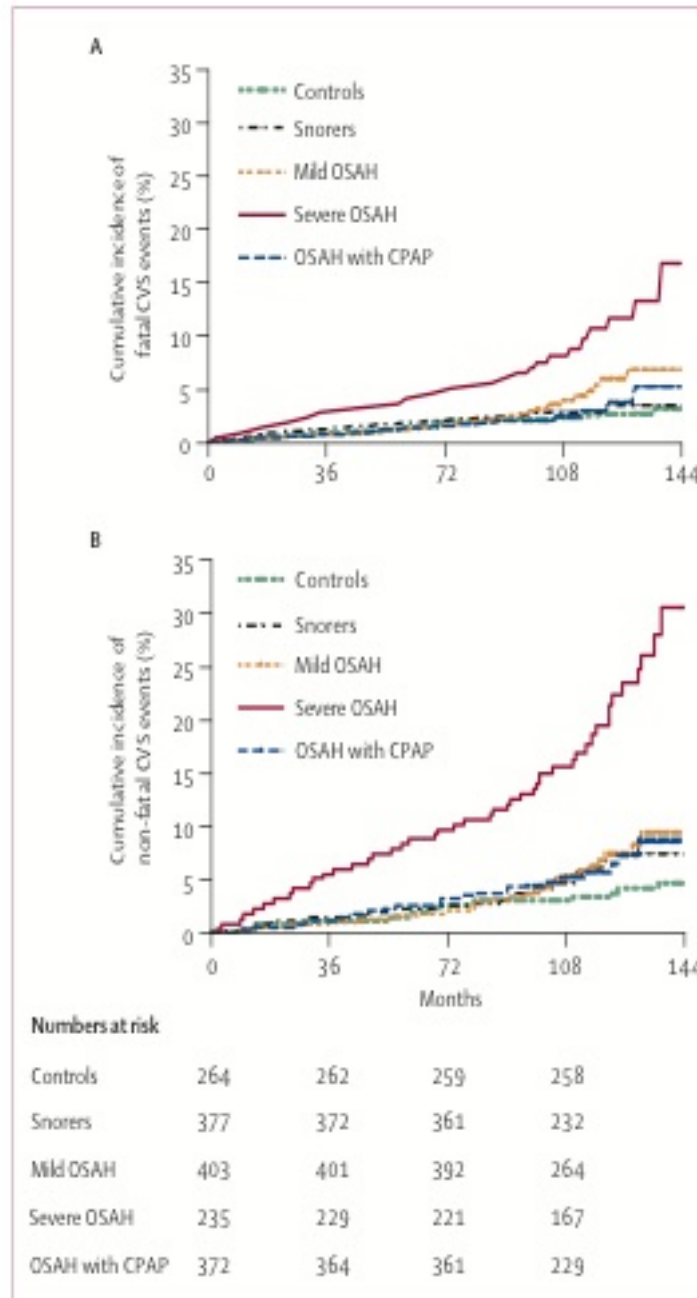


Figure 2: Cumulative percentage of individuals with new fatal (A) and non-fatal (B) cardiovascular events in each of the five groups studied

Figura extraída de “Marin et al. Lancet. 2005. 365:1046-53” (19)

1.10.3 Secuelas cerebrovasculares

Los Accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos son la consecuencia de la obstrucción de una arteria cerebral, y son las formas más frecuentes de ACV. En 2009, los ACV isquémicos representaban el 87% de los ACV. La presencia de apneas e hipopneas tras un ACV son muy frecuentes, y su presentación está relacionada con una peor evolución. Los pacientes con ACV y secuelas de incapacidad física, pasan una parte mayor de su descanso nocturno en decúbito supino, con el aumento de riesgo de apneas y aumento de índice IAH. Por ello es preciso tener en cuenta el tratamiento postural del paciente en el episodio agudo de ACV ⁽¹⁶⁷⁾. Los factores que mejor predicen el mal pronóstico de la AOS en pacientes con ACV son la posición en decúbito supino, el índice de masa corporal y la circunferencia de cuello ⁽¹⁶⁸⁻¹⁶⁹⁾.

La relación entre AOS y ACV se ha estudiado en estudios poblacionales como el “Winsconsin Sleep Study”, que estudia a trabajadores del estado de Winsconsin, en él se encontró una prevalencia 4 veces superior de padecer un ACV en aquellos sujetos que padecían también AOS, independientemente de otros factores, como la edad, el sexo, el hábito tabáquico, la hipertensión arterial o el consumo de alcohol. Otro estudio, el “Sleep Heart Health Study” que estudia una población general de más de 5000 personas, encontró que los sujetos con un IAH superior a 19 eventos por hora con respecto a los sujetos sanos sin AOS tenían un mayor riesgo de padecer un ACV ^(41, 170). Aquellos pacientes que padecen AOS y han sufrido un ACV, suelen presentar una peor evolución del ACV y mayores efectos deletéreos a nivel cardiovascular, cerebrovascular y metabólico, por lo que hay estudios que sugieren que el uso de CPAP puede ser beneficioso ⁽¹⁷¹⁾.

1.11 INDICES PREDICTORES DE RESULTADOS DE SALUD

En la actualidad es muy común el uso de escalas pronósticas para la realización de una buena valoración de los pacientes de forma rápida y eficiente, tratando de evitar los sesgos de observador, y a su vez con la intención de facilitar la toma de decisiones a los profesionales sanitarios, y mejorar el manejo de enfermedades complejas o multidisciplinarias.

Disponemos de ejemplos en todos los campos de la medicina. Teasdale y Jennett en 1974, realizaron una serie de estudios para la creación de una escala que posteriormente se denominó la *Glasgow Coma Scale* (GCS, por sus siglas en inglés, escala de coma de Glasgow), se convirtió en el método estándar de oro para evaluar el nivel de consciencia ⁽¹⁷²⁾. El índice de CHARLSON ^(173, 174) publicado en 1987 es un método simple de clasificación de las comorbilidades que presentan los pacientes para una adecuada estimación del riesgo de mortalidad que pueden llegar a presentar por estas enfermedades para su uso en estudios longitudinales. En algunos casos, para la valoración de la severidad de una enfermedad, podemos encontrar más de una escala o índice pronóstico, un ejemplo podrían ser los índices de severidad de la pancreatitis aguda, entre los que cabría destacar la escala de Ranson ⁽¹⁷⁵⁾ o el índice APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ^(176, 177). Otras herramientas que se desarrollan en diversos campos de la medicina, son índices que ayuden a predecir el riesgo de desarrollar una enfermedad, el índice predictor de incidencia de hipertensión arterial a corto plazo desarrollado por los investigadores del estudio de Framingham (Framingham Heart Study) ⁽¹⁷⁸⁾, es un índice que nos permite estimar el riesgo de desarrollar hipertensión arterial en pacientes a corto plazo de seguimiento (4 años), y puede ser una

herramienta para facilitar el manejo de aquellos sujetos que presenten un alto riesgo del desarrollo de la misma.

En el campo de la neumología también existen índices pronósticos. En el caso de las neumonías adquiridas en la comunidad se han desarrollado varios índices para la valoración de la severidad de las neumonías y ayudar en la decisión terapéutica a los profesionales sanitarios. La escala FINE ⁽¹⁷⁹⁾ se compone de 20 ítems que se dividen en 3 que corresponden a factores demográficos, 5 valoran comorbilidades que pueden presentar los pacientes, otros 5 ítems corresponden al examen físico del paciente y los últimos 7 ítems responden a posibles hallazgos en pruebas complementarias de laboratorio o radiográficas. Cada ítem tiene asignado un valor, la suma de todos los apartados nos da una puntuación que nos permite definir el grupo de riesgo del paciente, clasificándolos en 5 grupos (I al V) y tomar las decisiones terapéuticas en consecuencia. Otra escala para la valoración de las neumonías adquiridas en la comunidad es el CURB65 ⁽¹⁸⁰⁾, este índice se compone de 5 puntos de valoración que son la confusión o desorientación del paciente, los niveles de urea en sangre, la frecuencia respiratoria, la presión arterial y edad superior a 65 años. En esta segunda escala cada apartado se puntúa con 1 punto y el sumatorio nos permite dividir a los pacientes en 3 posibles grupos para ayudarnos a decidir la actitud terapéutica. Otro ejemplo de patología respiratoria en el que se pueden utilizar distintos índices predictores para facilitar la toma de decisiones es la enfermedad pulmonar tromboembólica (TEP), los más usados en esta patología son el índice de Wells ⁽¹⁸¹⁾ y el de PESI (Prognostic Model for Pulmonary Embolism) ⁽¹⁸²⁻¹⁸³⁾. En pacientes con

fibrosis pulmonar idiopática se utiliza el índice GAP (Gender-Age-Physiology Index) para la predicción del deterioro de la función pulmonar en estos sujetos ⁽¹⁸⁴⁾.

En 2004 Celli et al ⁽¹⁸⁵⁾(en el que nuestro grupo participó), publicaron el índice BODE (Body-Mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, an Exercise capacity index) para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este índice, a partir de 4 sencillos parámetros, nos permite predecir, mejor que el FEV1 por sí sólo, el riesgo de muerte por cualquier causa y por causas respiratorias en pacientes que padecen EPOC, dividiendo a los pacientes en grupos de riesgo según la puntuación obtenida en la escala. Este índice pronóstico de la EPOC (BODE), también ha sido incorporado a las distintas normativas de manejo de pacientes publicadas por la sociedad española de patología del aparato respiratorio (SEPAR), entre ellas la del manejo de los pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

Los pacientes con EPOC presentan generalmente comorbilidades, y estas patologías concomitantes pueden suponer un riesgo vital para estos individuos. En 2013 Divo et al publicaron el Índice COTE ⁽¹⁸⁵⁾ que tiene en cuenta 10 ítems ponderados para ayudar a predecir riesgo de mortalidad en pacientes que padecen EPOC.

En el área de los trastornos respiratorios del sueño no existen hasta la fecha índices predictores de resultados de salud. La decisión terapéutica individualizada se basa principalmente en la presencia de sintomatología diurna invalidante. No existe ningún instrumento que refleje o identifique este síntoma con suficiente sensibilidad y especificidad en la clínica. En general se acepta que un índice de Epworth superior o igual a 12 puntos refleja presencia de

somnolencia diurna significativa. De echo la guía SEPAR recomienda el tratamiento con CPAP en estos pacientes, independientemente de su IAH ⁽⁶²⁾. Sin embargo este cuestionario tiene muchas limitaciones y especialmente en personas añosas (Mayores de 65 años), pacientes con insuficiencia cardiaca, EPOC y otras muchas enfermedades crónicas, la calificación de Epworth en estos pacientes se considera completamente subestimada. Por otra parte, más de un 50% de los pacientes con SAS severo (IAH>30 eventos/hora), no refieren hipersomnolia diurna.

La disponibilidad de un instrumento objetivo que, independientemente del resultado en el test de Epworth, ayude al médico a tomar una decisión terapéutica en pacientes con AOS, es muy necesaria. Este instrumento debe estar basado en variables que puedan recogerse fácilmente en cualquier lugar de ejercicio médico, y que al igual que el índice de Framingham sea capaz de valorar el riesgo cardiovascular y mortalidad del paciente de forma individual.

1.12 HIPOTESIS / OBJETIVO

Un índice compuesto de variables fácilmente mensurables en pacientes con AOS que identifique el riesgo de padecer resultados de salud robustos (eventos cardiovasculares y muerte) a medio (5 años) y largo plazo (10 años).

1. Objetivo General: El objetivo de este trabajo es desarrollar un índice pronóstico de morbimortalidad en pacientes que padecen la apnea obstructiva del sueño, a partir de una serie de sencillos parámetros

2. Objetivos específicos

2.1- Objetivo principal: Desarrollar un índice clínico que sea predictor de un resultado de salud multicomponente que incluya muerte por todas las causas, infarto agudo de miocardio, ACVA y hospitalización por insuficiencia coronaria que precise pontaje aortocoronario (CABG) o intervención percutánea coronaria (PCI).

2.2- Objetivo secundario: Evaluar la relación del índice con cada uno de los componentes individuales del resultado compuesto.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 POBLACION A ESTUDIO

Se han utilizado los datos del “Estudio de Cohorte de Sueño de Zaragoza”, un estudio de cohorte observacional de pacientes remitidos para evaluación de posible presencia de trastornos respiratorios del sueño a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño (UTRS) del Hospital Universitario Miguel Servet ⁽²¹⁾. En el presente estudio se incluyen los participantes evaluados en primera visita y de forma consecutiva entre 1998 y 2004. El análisis temporal de los resultados de salud, se centrará en los participantes que no han recibido tratamiento efectivo para Apnea Obstructiva del Sueño a lo largo del seguimiento (tiempo de observación). En la figura 7 se refleja el diagrama de flujo de los participantes de acuerdo a las normas CONSORT.

De los 6860 sujetos referidos durante el periodo de inclusión, 1308 han sido excluidos del análisis por las siguientes razones: a) estudio de sueño no útil; b) neoplasia maligna no curada; c) tratamiento previo de la Apnea obstructiva del sueño; d) falta de seguimiento; e) padecer otros trastornos del sueño no-AOS.

De los sujetos no excluidos, 5259 presentaban AOS considerada como la presencia de 5 o más apneas o hipopneas por hora de registro (índice de apnea-hipopnea –IAH \geq 5) y 293 mostraban un registro normal (IAH < 5) que configuraron el grupo control. Entre los pacientes con AOS y desde el momento del diagnóstico, 401 fueron sometidos a tratamiento quirúrgico específico de la vía aérea superior para aliviar su AOS; 2508 iniciaron tratamiento con CPAP y demostraron buena cumplimentación terapéutica (ver más adelante) y 268

recibieron otras formas de tratamiento para la AOS, incluyendo cirugía de la obesidad (n=65). El grupo de pacientes que a lo largo del seguimiento no recibió tratamiento para la AOS estuvo formado por 2082 sujetos. Este grupo heterogéneo, incluye pacientes sin indicación de tratamiento para AOS. También incluye pacientes con AOS con indicación de tratamiento con CPAP según las recomendaciones SEPAR ⁽⁶²⁾ y que por diversas circunstancias no han recibido dicho tratamiento: a) 345 pacientes que iniciaron tratamiento con CPAP y tras un periodo variable de 1 día a varios meses (habitualmente 3 meses), no cumplieron de forma adecuada el tratamiento y ésta terapia fue retirada; b) 355 que no desearon desde el principio este tratamiento, y c) 122 que presentaron efectos secundarios al sistema de CPAP y no recibieron ningún tratamiento alternativo. Cuando este grupo de pacientes en algún momento del seguimiento inició o re-inició tratamiento con CPAP, o fue sometido a alguna forma de tratamiento efectivo para su AOS (p.e. avance mandibular, cirugía obesidad, cirugía de la VAS), el caso fue censurado en ese momento. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS).

2.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo observacional de base clínica. El presente análisis utilizó datos de la llamada “Cohorte de Sueño de Zaragoza” ⁽²¹⁾. Esta cohorte incluyó de forma consecutiva, a los sujetos remitido por sospecha de padecer un trastorno respiratorio del sueño a la Unidad de Trastornos Respiratorios del

Sueño del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) por médicos de atención primaria y especializada.

2.3 TAMAÑO MUESTRAL

No existen cálculos apriorísticos sobre el número de sujetos a incluir en un estudio observacional que pretende desarrollar un “score” o “índice” predictivo de resultados de salud. En este estudio se aplicarán técnicas estadísticas de regresión logística de Cox para desarrollar el índice predictor de resultados de salud. La recomendación general o “rule of thumb” sobre la composición de las series, es que, por cada 12 sujetos se desarrolle un evento o resultado de salud ⁽¹⁸⁷⁾. Nuestra serie incluye 2375 sujetos y se registraron

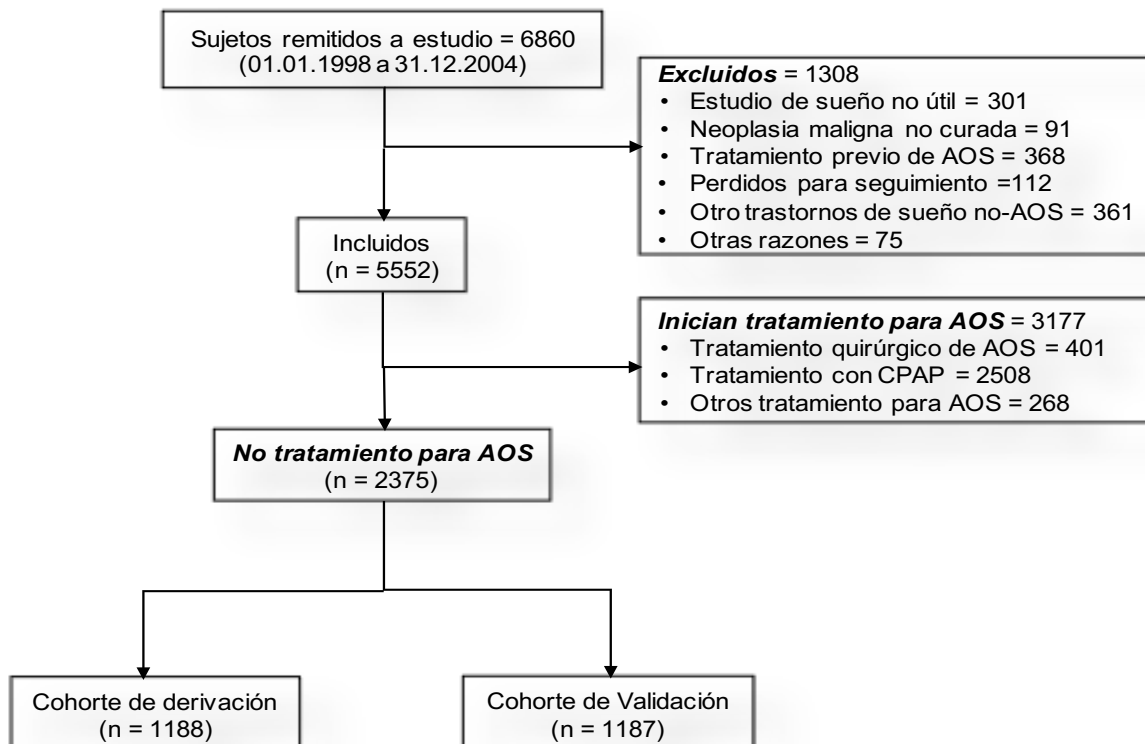


FIGURA 7: Distribución de pacientes de la cohorte

538 eventos, es decir que por cada 4.4 participantes se desarrolló al menos un evento. Por tanto, pensamos que nuestra muestra es lo suficientemente robusta para alcanzar los objetivos enunciados.

2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes consecutivos remitidos a la Unidad de TRS del HMS para estudio por sospecha de AOS.

2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Ausencia de una PSG o PCR de calidad.
2. Antecedentes de neoplasia maligna no curada.
3. Tratamiento eficaz previo para la AOS.
4. Pacientes perdidos a lo largo del tiempo de seguimiento del estudio.
5. Otros trastornos del sueño asociados diferentes a AOS.

2.6 DATOS CLINICOS

Procedentes de las historias clínicas y cuestionarios estructurados que se realizan en la UTRS, se registraron variables demográficas (edad, sexo), índice de masa corporal y antecedentes personales (HTA, Diabetes Mellitus, dislipemia, tabaquismo, neoplasias malignas y cualquier otra patología crónica para la cual el paciente reciba tratamiento continuado). Del registro del estudio

de sueño se obtuvo el IAH, la saturación de oxígeno (SaO₂) mínima, la SaO₂ media y el tiempo de hipoxia (CT90%).

Se definió la coexistencia de diabetes al hecho de recibir tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina intramuscular. Se definió la coexistencia de dislipemia como el recibir tratamiento con fármacos activos contra la dislipemia. Se definió la coexistencia de hipertensión en todo paciente que recibía tratamiento contra la hipertensión arterial. Definimos la coexistencia de enfermedad cardiovascular (ECV) por la evidencia de antecedentes documentados de:

- Infarto de miocardio previo (ICD-9 410).
- Cardiopatía isquémica (ICD-9 410-414)
- Revascularización coronaria de múltiples vasos, incluyendo cirugía de revascularización coronaria y/o angioplastia percutánea (ICD-9 36.10-36.19)
- Diagnóstico de insuficiencia cardíaca (ICD-9 402.01-402.11, 402.91, 404.3, 425.1, 425.5, 425.7, 425.9, 428.0-428.9)
- Ictus previo, incluye isquemia cerebral/infarto y hemorragia intra-cerebral (ICD-9 433-434).

2.7 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS EN EL ESTUDIO DE COHORTE DE SUEÑO.

2.7.1 Mediciones en primera consulta

- Cuestionario general de salud.

- Cuestionario específico de patología del sueño.
- La evaluación inicial incluyó toma de la presión arterial. La TA se midió en el brazo derecho tras un periodo de 10 minutos de reposo. Se definió HTA como cifras de presión arterial sistólica en reposo mayores o igual a 140 mm Hg y cifras de presión arterial diastólica mayores o igual a 90 o bien que el paciente estuviese tomando medicamentos antihipertensivos confirmados por registros médicos del Hospital, o aportados por familiares o médicos. La presencia de diabetes mellitus, trastorno de los lípidos (dislipemia, hipertrigliceridemia) y otras enfermedades crónicas, se incluyeron como comorbilidades tras ser verificadas por registros médicos o por el uso de medicación como insulina, antidiabéticos orales, hipolipemiantes, o información de familiares o por sus médicos habituales.
- Mediante el mismo sistema de confirmación se registraron los antecedentes relativos a enfermedades cardiovasculares o tumores.
- El grado de somnolencia evaluado mediante el test o escala de somnolencia de Epworth.

2.7.2 Estudio de sueño

La polisomnografía o la poligrafía cardiorespiratoria se realizaron según los estándares habituales ⁽⁶²⁾. A partir de estas exploraciones se estableció el diagnóstico del TRS y la severidad de la AOS en su caso. Apnea fue definida como la completa cesación de flujo aéreo, y la Hipopnea como una reducción discernible o del flujo aéreo retraso de la excursión toraco-abdominal por 10 segundos o más, acompañada por una disminución de la saturación de oxígeno

mínimo un 4%. IAH fue definida como un total número de apneas e hipopneas por hora de sueño. Se pre-definieron grupos según gravedad objetivada determinada por el IAH: leve (IAH 5-14.9), moderado (15-29.9) y severo (≥ 30). Los pacientes con un IAH < 5 fueron diagnosticados de roncopatía simple

2.7.3 Seguimiento

Los pacientes con SAOS y roncadores simples fueron atendidos en la consulta de la UTRS al menos una vez al año. Además los pacientes tratados con CPAP fueron valorados a los 3 y 6 meses después de iniciar el tratamiento. Durante las visitas se valoró cumplimentación con la CPAP, como media de horas de uso por día. Si la cumplimentación es menor de 4 horas, se corrigen potenciales causas de mala adherencia y se proporciona al paciente un nuevo periodo de 3 meses de terapia. Si a pesar de esta extensión de tratamiento, la adherencia a CPAP sigue siendo inferior a 4 horas, se retira este tratamiento y se ofrecen otras alternativas. El seguimiento se realizó de forma paralela por el Grupo de Investigación en Enfermedades Respiratorias de la Unidad de Investigación Traslacional del HUMS. Este grupo formado por enfermeras y documentalistas revisó todas las historias disponibles de los pacientes, completó la información disponible y actualizó el estado vital de todos los pacientes incluidos en la cohorte a fecha 31 de diciembre de 2013. El tiempo de observación/seguimiento se consideró desde la fecha de realización del estudio de sueño hasta la fecha de censura. Como fecha de censura se entiende 1) la fecha en que el paciente cambió de no tratamiento a tratamiento para su AOS (p.e. recibió cirugía de obesidad, cirugía de vía aérea superior,

dispositivos de avance mandibular o CPAP), 2) la fecha del primer evento incluido en el resultado compuesto (muerte, evento CVS no fatal) y 3) fecha de 31.12 2013 para los participantes vivos y sin nuevos eventos CVS.

2.7.4 Resultados de salud

La muerte y sus causas fue confirmada por certificados de defunción, datos de las bases electrónicas de los hospitales y del Sistema Aragonés de Salud. Los eventos de salud se registraron a partir de los códigos de alta hospitalaria de los pacientes incluidos en la base de datos de los centros públicos de la Comunidad Autónoma de Aragón y/o de los informes de alta.

1. Resultado de salud principal. El criterio de valoración primario para desarrollar el índice multidimensional objeto de este estudio es la aparición de un resultado de salud (“outcome”) compuesto de: a) muerte por todas las causas, o b) nuevos eventos CVS no fatales, incluyendo: infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por angina inestable y hospitalización por TIA.
2. Resultados de salud secundarios. Se evaluará la bondad del índice multidimensional desarrollado como predictor de: a) Muerte por todas las causas; b) Nuevos eventos CVS fatales y no fatales, incluyendo: infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por angina inestable y hospitalización por TIA..

2.8 MANEJO Y ANALISIS DE LOS DATOS

Estadística descriptiva. Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje y se analizan con el estadístico Chi cuadrado o la prueba de Fisher según sea conveniente. Las variables cuantitativas son evaluadas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para establecer su normalidad. Las variables de distribución normal son expresadas como medias y desviación estandar y son comparadas entre grupos mediante la prueba de t de Student o ANOVA para más de dos grupos. Las variables con distribución sesgada (no-normal) se expresan como mediana y rango inter-cuartil y se comparan mediante la prueba de los rangos de Wilcoxon y la prueba de Kruskal-Wallis para más de dos grupos. El nivel alfa de dos colas se estableció en 0.05. Respecto a los datos perdidos, realizamos análisis de sensibilidad para evaluar diferencias en las características demográficas y clínicas respecto a los resultados de salud.

Selección inicial de variables. Desde que se inició el funcionamiento de la UTRS del HUMS, un mínimo de variables demográfica, antropométricas y clínicas son recogidas de forma prospectiva en todos los pacientes. Para el propósito de este estudio, se han incluido en el análisis, las siguientes variables exploratorias que de acuerdo con la literatura médica pueden determinar los resultados de salud primario y secundario: edad, sexo, IMC, TAS, TAD, tabaquismo activo, hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardiaca), glucosa, colesterol total, colesterol-HDL y triglicéridos. Las variables del registro de sueño que se han incorporado al análisis han sido: IAH y porcentaje de tiempo en hipoxemia respecto al tiempo de registro de sueño (CT90).

Construcción del “índice”. La muestra inicial de 2375 sujetos que cumplía los criterios de inclusión/exclusión, fue dividida aleatoriamente en 2 grupos de tamaño similar mediante un programa de aleatorización (STATA SE v.14, Staton, Tx, EEUU). El primer grupo de 1188 fue utilizado para construir el modelo inicial (cohorte de derivación). Las variables seleccionadas fueron evaluadas en su capacidad de diferenciar entre la aparición o no del resultado de salud compuesto. Esto se realizó inicialmente con cada variable de forma individual en un análisis univariante utilizando modelos de regresión proporcional de riesgos de Cox y se expresó como tasa de riesgo (hazard ratio) con su 95% de índice de confianza.

Las variables que demostraron asociación con el resultado compuesto con una $p < 0.2$ entraron en el modelo multivariante. Previamente las variables se dicotomizaron utilizando el índice de Youden que identifica los cortes óptimos asociados al resultado o utilizando los cortes descritos previamente de variables ya descritos en la literatura. Para derivar un índice que resulte un instrumento predictor de los eventos predefinidos, se identificaron variables predictoras de mortalidad y eventos CVS. Las variables correlacionadas (por ejemplo, el índice de apnea-hipopnea y el índice de desaturación no se introdujeron simultáneamente, y sólo se introdujeron de 8 a 10 variables a la vez para evitar el modelo de "sobreajuste". Estas variables se conformaron en un índice utilizando el redondeo del coeficiente beta para asignar “puntos” a cada variable; la suma de estos puntos constituye un índice predictor. El rendimiento del modelo obtenido como predictor del resultado de salud se evaluó utilizando el área bajo la curva (ABC). La discriminación y la calibración

del modelo se evaluaron con el estadístico C calculando el área bajo la curva y prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, respectivamente.

El índice obtenido, se dicotomizó primero en tertiles de riesgo con el fin de derivar las categorías del índice en riesgo bajo, medio y alto. Los tertiles fueron entonces examinados para determinar su valor discriminante del riesgo del resultado de salud compuesto a 10 años (bajo < 10%), mediano (del 10% al 20%) y alto (> 20%). Las diferencias de supervivencia entre los 3 grupos se compararon con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Cuando se observaron diferencias significativas entre los grupos, las comparaciones post-hoc se realizaron con la prueba exacta de Fisher. Para evitar sesgos en el desarrollo del modelo, la cohorte de validación sólo se analizó después de derivar el modelo de riesgo.

Predictores de la supervivencia a largo plazo. La supervivencia a largo plazo sobre la base de la categoría del índice se estimó con métodos de Kaplan-Meier, y la supervivencia se comparó con la prueba log-rank. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó entonces para identificar correlaciones de supervivencia a largo plazo (p.e. a 5 años y 10 años) tras el diagnóstico.

Validación del modelo. Se realizará en 50% restante de la población a estudio (n= 1187). La capacidad pronóstica del índice resultante se evaluará mediante curvas ROC y el estadístico C.

3. RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PARTICIPANTES

La cohorte final de pacientes analizados fue de 2375 pacientes. De los 6860 pacientes remitidos a la UTRS para estudio de sueño en el periodo de reclutamiento comprendido entre Enero de 1998 a Diciembre de 2004, se excluyeron de entrada a 1308 sujetos por diversas razones que aparecen en el diagrama de flujo (figura 7). De los 5552 sujetos, 3177 iniciaron alguna forma

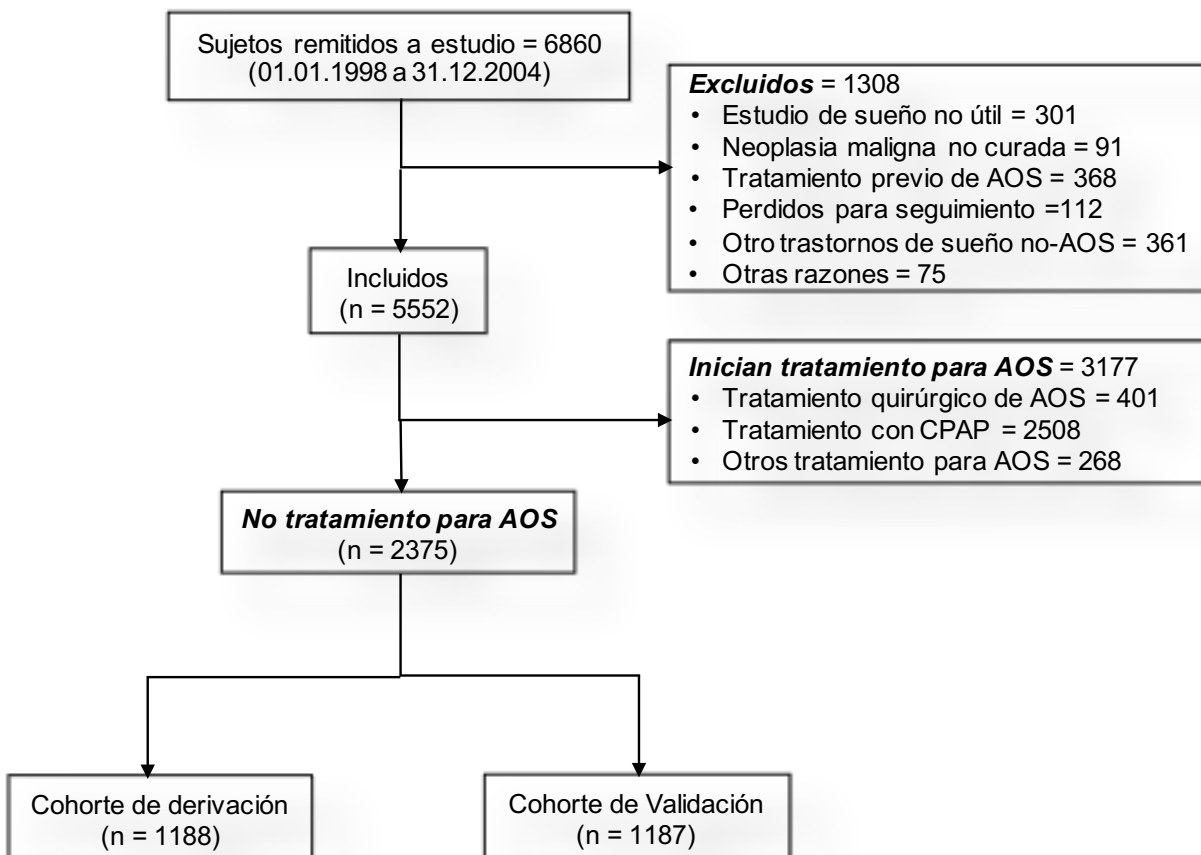


FIGURA 7. Distribución de pacientes de la cohorte

de tratamiento para la AOS y 2375 no recibieron inicialmente tratamiento. Este grupo constituye la cohorte observacional de sujetos y pacientes no tratados objeto del análisis de resultados de salud de esta tesis. Las razones para no iniciar el tratamiento fueron: a) no cumplir con los criterios de tratamiento de

AOS (n=1254) y b) el propio deseo de no recibir tratamiento por parte del paciente (n=1121). El análisis de comparación de las características de este grupo de pacientes que no deseó recibir tratamiento y del grupo que sí deseó recibir tratamiento, no mostró diferencias antropométricas, clínicas o biológicas significativas (Ver tabla 3)

Tabla 3. Principales características de los sujetos de acuerdo con el deseo de iniciar o no tratamiento para la AOS

Variable	No desearon tratamiento	Iniciaron tratamiento
	<i>Valor medio</i>	<i>Valor medio.</i>
Edad, años	52	53
IMC, kg/m²	30	31
TAS, mmHg	130	131
TAD, mmHg	75	76
Test de Epworth	9	10
Indice de Charlson	0.6	0.9
Indice apnea-hipopnea	24	26
% tiempo en SaO₂ < 90%	9	11

En la cohorte final seleccionada, 1716 fueron hombres (72,3%), y 659 mujeres (27,7%). En la tabla 4 se refleja la descripción general de la cohorte, con un tiempo de seguimiento medio de 10,4 años (tiempo mínimo de seguimiento 0,1 años y tiempo de seguimiento máximo 15,9 años). Se entiende por tiempo de seguimiento el tiempo comprendido entre la fecha de la realización del estudio de sueño, y por tanto del diagnóstico en su caso de

AOS, y la fecha de censura. Se entiende por fecha de censura, la primera de las fechas en las que se produce: a) la decisión del paciente de iniciar un tratamiento específico para su AOS, ó b) la aparición de un evento cardiovascular incluido en el resultado de salud compuesto, c) la fecha de la muerte, y d) fecha final del seguimiento de la cohorte de aquellos pacientes en los que no se había registrado alguno de los eventos anteriores. La edad media fue de 54 años (mínima de 18 años y máxima de 86 años). El IMC medio fue de 30,7 kg/m² (IMC mínimo 19,1 kg/m² e IMC máximo 63,8 kg/m²). La media en el test de Epworth fue de 11 puntos (Mínimo 0 y máximo 24 puntos). El IAH medio es de 26,7 eventos/hora con un rango entre 0 y 124.

Tabla 4. Descripción general de la población

Variable	Media	Des. Std.	Mínima	Máxima
Edad, años	54.08	11.41	18	86
Talla, metros	1.68	0.088	1.37	2
Peso, Kg	86.61	15,01	42	180
IMC, kg/m²	30.7	5.29	19.14	63.77
Cuello, cm	42.62	4,34	29	57
Cintura, cm	99.71	17.19	50	149
TAS, mmHg	131.3	15.7	90	220
TAD, mmHg	75.5	12.3	50	110
Test de Epworth	11.02	5.35	0	24
Indice de Charlson	0.67	1.14	0	11
Indice apnea-hipopnea	26.7	22.26	0	124
% tiempo en SaO₂ < 90%	10.71	16.02	0	97
Saturación mínima Oxígeno	80,88	8,11	40	96
Tiempo seguimiento, años	10.39	3.27	0.1	15.96

Las principales comorbilidades de los participantes y factores de riesgo cardiovasculares se reflejan en la tabla 5. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente con un 40%, seguida de dislipemia (18,2%), diabetes mellitus (17,6%) y eventos cardiovasculares previos (16%). El 31% de los pacientes eran o habían sido fumadores.

Tabla 5. Frecuencia de comorbilidades en el total de pacientes

	Mujeres N=659 (27,7%)	Hombres N= 1716 (72,3%)	Total N= 2375
Edad media	56,9 ± 10,7	52,9 ± 11,4	54 ± 11,4
Hipertension	315 (47,8%)	637 (37,1%)	952 (40,1%)
Diabetes Mellitus	158 (24%)	261 (15,2%)	419 (17,6%)
Dislipemia	150 (22,8%)	282 (16,4%)	432 (18,2%)
Tabaco	139 (21,1%)	597 (34,8%)	736 (31%)
Antecedentes CV	134 (20,3%)	247 (14,4%)	381 (16%)

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS COHORTES DE DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN

La distribución de las dos cohortes (cohorte de derivación y cohorte de validación), obtenidas a partir del programa de aleatorización de STAT SE v14.2, es similar en las características basales. En la tabla 6 se comparan ambas cohortes.

Tabla 6. Descripción comparativa de las cohortes.

	<i>Cohorte de derivación</i> N = 1188	<i>Cohorte de validación</i> N = 1187	<i>P valor *</i>
Edad, años	54,41±11,44	53,74±11,38	N.S.
Hombres (%)	864 (72,7%)	852 (71,8%)	N.S.
Mujeres (%)	324 (27,3%)	335 (28,2%)	N.S.
Talla, metros	1,68±0,09	1,68±0,09	N.S.
Peso, kg	87,1±15,3	86±14,8	N.S.
IMC, kg/m²	30,88±5,38	30,53±5,21	N.S.
Cuello, cm	42,87±4,37	42,34±4,3	N.S.
Cintura, cm	100,4±17,1	98,98±17,2	N.S.
TAS, mmHg	131,44±16,17	131,16±15,3	N.S.
TAD, mmHg	75,65±12,49	75,46±12,24	N.S.
Test de epworth	11,55±5,2	10,55±5,45	N.S.
Indice apnea-hiponea	28,1±22	25,35±22,41	N.S.
%tiempo en SaO₂<90%	11,56±16,55	9,85±15,42	N.S.
SaO₂ minima	80,53±8,38	81,23±7,82	N.S.
Tiempo seguimiento, años	10,33±3,33	10,45±3,22	N.S.

Además de las características generales descritas arriba de la cohorte de validación, en la tabla 7 se describen las comorbilidades de los sujetos agrupadas según su género. Las mujeres tienen una mayor edad media que los hombres, y también presentan mayor prevalencia de hipertensión arterial. Por el contrario los hombres presentan mayor prevalencia de diabetes mellitus y tabaquismo. Con respecto a los antecedentes de eventos cardiovasculares no se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres, pero en el subgrupo de antecedentes de ictus si existe diferencia significativa, presentando mayor frecuencia las mujeres.

Tabla 7. Frecuencia comorbilidades según sexo (Cohorte derivación)

	Mujeres N= 324 (27,3%)	Hombres N= 864 (72,7%)	P valor *
Edad media	57,56±10,95	53,23±11,4	< 0,001
Hipertension	162 (50%)	319 (36,9%)	< 0,001
Diabetes Mellitus	82 (25,3%)	143 (36,9%)	0,001
Dislipemia	68 (21%)	156 (18,1%)	0,25
Tabaco	76 (25%)	314 (36,3%)	< 0,001
Antecedentes CV	67 (20,7%)	138 (16%)	0,056
Antecedentes ACxFA	17 (5,2%)	40 (4,6%)	0,65
Antecedentes Ictus	23 (7,1%)	36 (4,2%)	0,038
Ant. Neoplasia	12 (3,7%)	32 (3,7%)	1,0

Los factores de riesgo que presentaban los individuos de la cohorte de validación no fueron distintos a los de la cohorte de derivación.

Las características de la cohorte de derivación según el IAH se reflejan en la tabla 8. Se incluyen 106 sujetos sanos y 1082 pacientes con AOS. La

edad de los sujetos sanos es ligeramente menor a la de los pacientes con AOS. Como ha sido previamente descrito en otras cohortes, se evidencia una tendencia al aumento de la TA sistólica y diastólica con la severidad de la AOS, al igual que ocurre con la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular. Estos mismos datos también se observan en la cohorte de validación, como se refleja en la tabla 9.

Tabla 8. Características de la cohorte de derivación según el IAH

	CONTROLES IAH < 5 N=106 (8,9%)	SAOS leve IAH 5-15 N= 291 (24,5%)	SAOS moderado IAH 15-30 N= 321 (27%)	SAOS Severo IAH > 30 N= 470 (39,6%)
Edad, años	51 ± 14	53 ± 11	55 ± 11	56 ± 11
Hombres, n (%)	71 (67%)	203 (69,8%)	243 (75,7%)	347 (73,8%)
IMC, Kg/m²	28,23 ± 4,83	29,61 ± 4,63	30,1 ± 4,6	32,8 ± 5,8
Cuello, cm	40,5 ± 3,6	41,3 ± 3,7	42,2 ± 3,8	44,5 ± 4,6
Cintura, cm	93,9 ± 16,8	97,4 ± 16,1	97,8 ± 16,8	105,4 ± 16,8
TAS, mmHg	125 ± 14	130 ± 16	131 ± 16	134 ± 17
TAD, mmHg	74 ± 12	75 ± 12	76 ± 13	76 ± 13
Epworth	9 ± 5	11 ± 5	11 ± 5	13 ± 5
IAH	2,8 ± 1,3	9,3 ± 2,8	21,3 ± 4,2	50 ± 18,3
CT90 (%)	1 ± 2	3 ± 4	9 ± 12	21 ± 20
SatO₂ mínima	87 ± 5	83 ± 6	82 ± 6	76 ± 10
Hipertension, n(%)	31 (29,2%)	88 (30,2%)	130 (40,5%)	232 (49,4%)
Dislipemia, n(%)	10 (9,4%)	41 (14,1%)	61 (19%)	112 (23,8%)
Diabetes, n(%)	15 (14,2%)	43 (14,8%)	52 (16,2%)	115 (24,5%)
Tabaquismo, n(%)	22 (20,8%)	86 (29,6%)	106 (33%)	176 (37,4%)
ECV, n(%)	9 (8,5%)	31 (10,7%)	57 (17,8%)	108 (23%)
Seguimiento, años	11,88 ± 2,69	10,72 ± 2,84	10,49 ± 3,2	9,62 ± 3,63

Tabla 9. Características de la cohorte de validación según IAH

	CONTROLES IAH < 5 N=187(15,7%)	SAOS leve IAH 5-15 N= 287 (24,2%)	SAOS moderado IAH 15-30 N=303 (25,5%)	SAOS Severo IAH > 30 N= 410 (34,5%)
Edad, años	50 ± 13	54 ± 12	55 ± 10	54 ± 11
Hombres, n (%)	119 (63,6%)	200 (69,7%)	216 (71,3%)	317 (77,3%)
IMC, Kg/m²	28,95 ± 4,94	29,47 ± 4,5	30,47 ± 5,22	32 ± 5,38
Cuello, cm	41 ± 4,5	41,4 ± 3,6	41,9 ± 4,2	43,7 ± 4,3
Cintura, cm	94,2 ± 15,5	97,4 ± 16,1	97,8 ± 18,2	102,9 ± 17,3
TAS, mmHg	127 ± 15	131 ± 15	132 ± 16	133 ± 15
TAD, mmHg	73 ± 11	76 ± 12	75 ± 13	76 ± 13
Epworth	8 ± 6	10 ± 5	11 ± 5	12 ± 5
IAH	23 ± 1,4	9,22 ± 2,8	20,67 ± 4,1	50 ± 18,9
CT90 (%)	1,1 ± 1,9	2,6 ± 4,5	7,2 ± 9,5	20,5 ± 20,2
SatO₂ minima	86 ± 5	84 ± 6	81 ± 7	77 ± 8
Hipertension, n(%)	53 (28,3%)	109 (38%)	116 (38,3%)	193 (47,1%)
Dislipemia, n(%)	20 (10,7%)	50 (17,4%)	45 (14,9%)	93 (22,7%)
Diabetes, n(%)	21 (11,2%)	38 (13,2%)	50 (16,5%)	85 (20,7%)
Tabaquismo, n(%)	51 (27,3%)	71 (24,7%)	80 (26,4%)	144 (35,1%)
ECV, n(%)	13 (7%)	44 (15,3%)	54 (17,8%)	65 (15,9%)
Seguimiento, años	11,33 ± 2,82	11 ± 2,82	10,3 ± 3,35	9,7 ± 3,38

3.3 RESULTADOS DE SALUD EN LA COHORTE DE DERIVACIÓN.

A lo largo del periodo de seguimiento, fallecieron 145 personas (12.2%) con una tasa de 1.11 fallecimientos anuales por cada 100 sujetos. Utilizando los códigos del ICD-9, se agruparon las causas de fallecimiento en: cardiovasculares, cáncer, traumáticas (incluyendo suicidio) y otras. Los porcentajes correspondientes fueron: 40%, 38%, 8% y 10% respectivamente. En un 4%, no pudo establecerse la causa. Los sujetos que a lo largo del periodo observacional desarrollaron eventos cardiovasculares (ver más arriba la definición de evento cardiovascular), fatales o no fatales fueron 217 (18.3%), con una tasa anual de 1.9 eventos por cada 100 sujetos. El resultado de salud compuesto (aparición de eventos cardiovasculares fatal/no fatal o muerte por cualquier causa) apareció en 290 participantes (24.4%), con una tasa de incidencia anual de 2.38 casos por cada 100. En la tabla 10 se reflejan las principales características de los sujetos de acuerdo a la aparición o no del resultado compuesto. Como era de esperar, en la primera visita de inclusión, los pacientes que desarrollaron el evento compuesto, tenían más edad, IMC, y niveles de tensión arterial. También tenían de forma significativa, mayor prevalencia de diabetes, dislipemia y antecedentes de tabaquismo activo o pasado. Un 33% de pacientes de este grupo que padeció un resultado de salud compuesto, padecía una enfermedad cardiovascular asociada o había tenido un evento CVS con anterioridad, Esta cifra contrasta con el 12% de sujetos que tenían antecedentes CVS entre el grupo en el que no apareció un resultado compuesto a lo largo del seguimiento. Finalmente, es de interés comprobar, cómo pese a una alta diferencia entre los grupos a nivel del IAH y el CT90 como variables de severidad de la AOS, el valor del test de Epworth no fue

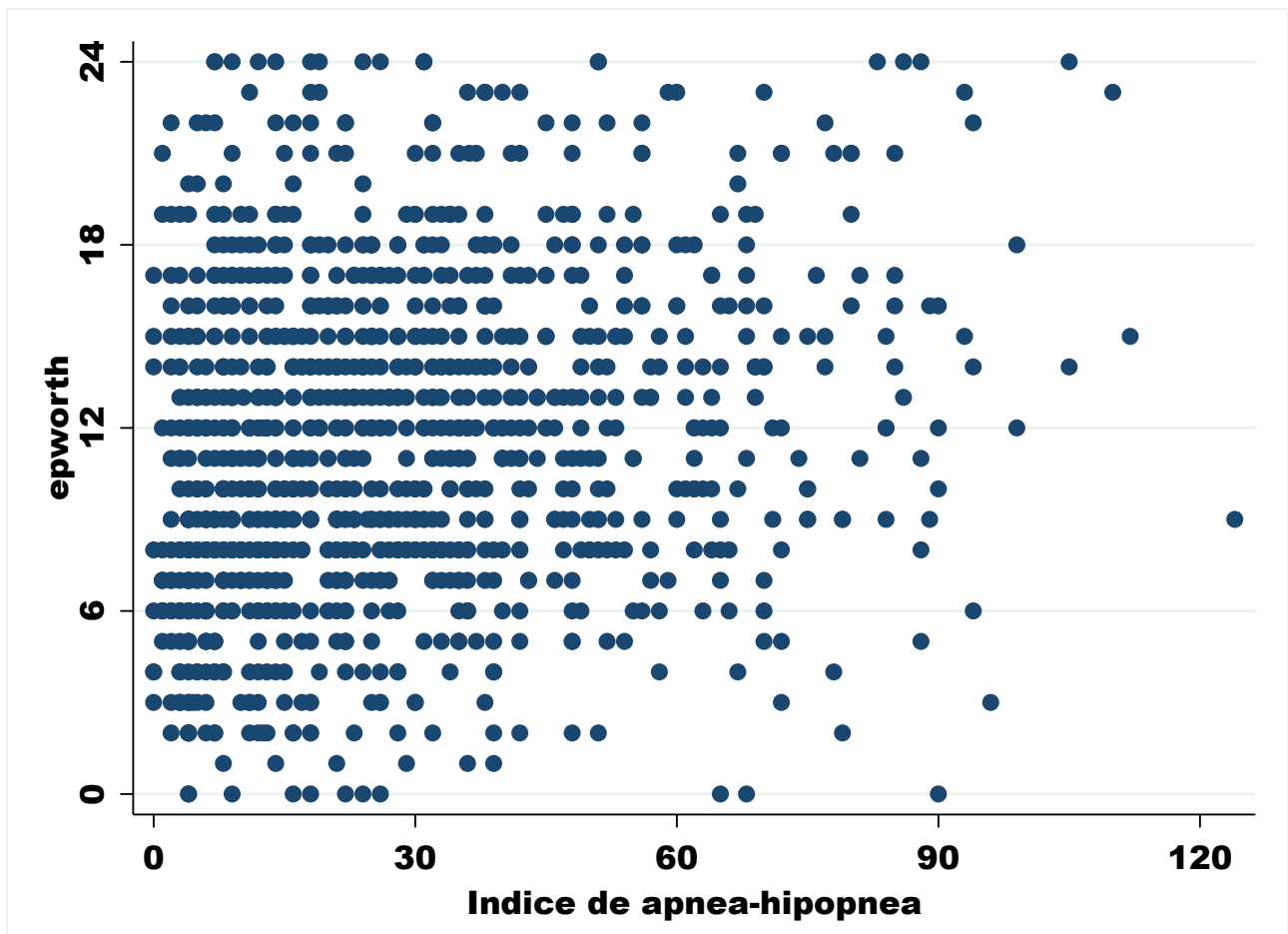
diferente entre ambos grupos en el momento del diagnóstico. Ello sugiere una disociación entre severidad de la AOS y la somnolencia diurna como expresión clínica del AOS.

Tabla 10. Características basales de la cohorte de derivación en función de la aparición del resultado compuesto de salud.

	No desarrollaron evento compuesto N = 898	Desarrollaron evento compuesto N = 290	P valor
Edad, años	52,8 ± 11,7	59,4 ± 9,1	<0.001
Hombres (%)	864 (72,7%)	852 (71,8%)	0.012
IMC, kg/m²	30,5 ± 5,0	32,0 ± 6,2	<0.001
TAS, mmHg	130,7 ± 16,4	133,7 ± 15,2	0.006
TAD, mmHg	75,1 ± 12,6	77,3 ± 12,1	0.009
Test de epworth	11,3 ± 5,2	11,9 ± 5,1	0.063
Indice apnea-hiponea	25,8 ± 21,2	34,9 ± 23,1	<0.001
%tiempo en SaO₂<90%	10,1 ± 15,6	16,3 ± 18,3	<0.001
Glucosa, mg/dl	105 ± 19	108 ± 21	0.081
Triglicéridos, md/dl	112 ± 44	117 ± 48	0.104
Colesterol total, mg/dl	201 ± 21	205 ± 22	0.011
HDL colesterol, mg/dl	50 ± 15	48 ± 13	0.173
Hipertensión, n(%)	357 (39)	134 (46)	0.052
Dislipemia, n(%)	152 (17)	72 (24)	0.003
Diabetes, n(%)	166 (18)	71 (24)	0.028
Tabaquismo, n(%)	269 (30)	115 (40)	0.002
Indice de Charlson	0.47 ± 0.93	1.59 ± 1.57	<0.001
Enfermedad CVS previa, n(%)	109 (12)	96 (33)	< 0.001

En la figura 8, puede apreciarse esta gran variabilidad y la falta de relación entre el IAH y test de Epworth.

Figura 8. Relación del índice de apnea-hipopnea y el grado de somnolencia



3.4 DESARROLLO DEL INDICE OSA EN LA COHORTE DE DERIVACION

Utilizando modelos de regresión aleatoria proporcional de Cox, se han evaluado las tasas de riesgo (“hazard ratio” – HR-) de las características basales que mostraron asociación con el resultado primario tal como se refleja en la tabla 10.

Tabla 11. Análisis univariante de riesgo del resultado primario en la cohorte de derivación.

Variable	HR (95% IC)	Valor P
Hombre vs mujer	1.4 (1.06 – 1.91)	0.016
Edad, años	1.05 (1.04 – 1.06)	<0.001
IMC, kg/m²	1.05 (1.03 – 1.07)	<0.001
TAS, mmHg	1.01 (1.0 – 1.01)	0,039
TAD, mmHg	1.01 (1.003 – 1.02)	0.009
IAH, eventos/h	1.01 (1.01 – 1.02)	<0.001
CT90, %	1.01 (1.01 – 1.02)	<0.001
Epworth, #	1.02 (0.99 – 1.04)	0.065
Glucosa, mg/dl	1.006 (1.0 – 1.01)	0.045
Triglicéridos, md/dl	1.003 (1.0 – 1.005)	0.61
Colesterol total, mg/dl	1.009 (1.003 – 1.01)	0.003
HDL colesterol, mg/dl	0.99 (0.98 – 1.004)	0.253
Fumador activo vs no fumador	1.44 (1.14 – 1.82)	0.002
Dislipemia vs no dislipemia	1.58 (1.2 – 2.08)	0.001
Hipertensión vs no hipertensión	1.33 (1.06 – 1.66)	0.014
Diabetes vs no diabetes	1.46 (1.12 – 1.92)	0.005
Indice de Charlson	1.50 (1.43 – 1.58)	<0.001
ECVS previos vs ausencia de eventos	3.14 (2.45 – 4.02)	<0.001

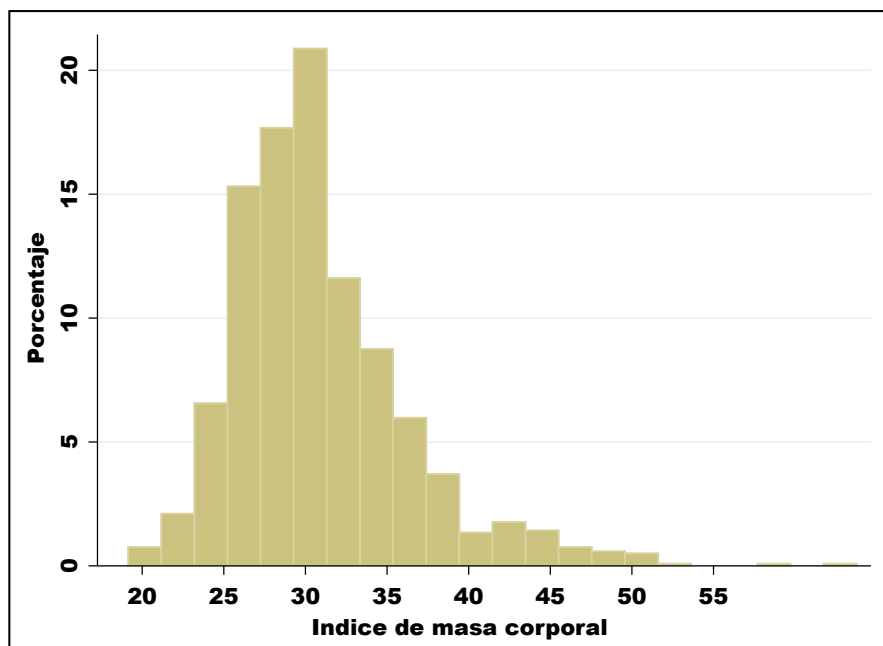
En la tabla 11 se enumera el HR para desarrollar el evento compuesto con su índice de confianza al 95% de cada variable basal de interés. Una

historia de enfermedades cardiovasculares prevalentes o haber padecido previamente un evento cardiovascular es la variable dicotómica con más riesgo de aparición del evento compuesto subsiguiente.

Dado que se desea desarrollar un índice pronóstico, ante todo sencillo de recordar y aplicar, las variables continuas, tales como el índice de masa corporal y del índice de apnea-hipopnea del sueño, fueron dicotomizadas. El IMC expresado en kg/m^2 , define el nivel de estado nutricional en sujetos delgados ($\text{IMC} < 21$), normo-nutridos ($\text{IMC} 21\text{-}25$), con sobrepeso ($25\text{-}30$), con obesidad tipo I ($30\text{-}35$), con obesidad tipo II ($35\text{-}40$) y con obesidad mórbida.

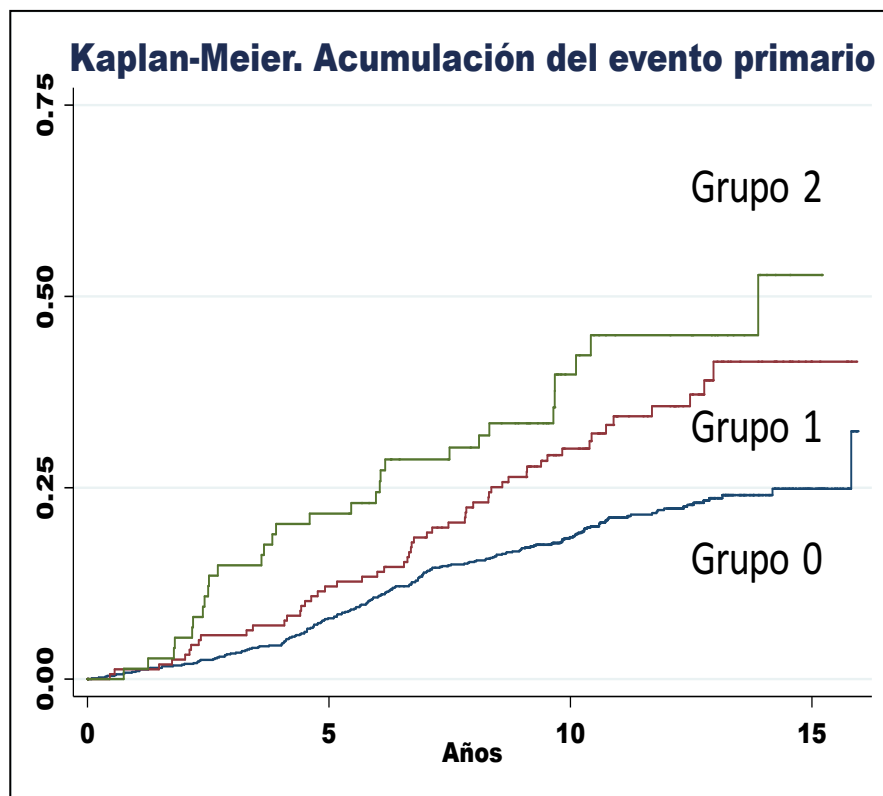
En la figura 9 puede apreciarse la distribución del IMC en la cohorte de derivación. Un 52% de los sujetos presenta un IMC de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. De hecho la media de IMC en los pacientes que desarrollaron el resultado compuesto, era de $32 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Figura 9



Decidimos por sentido clínico categorizar la variable en 3 grupos: grupo 0, con sujetos con un IMC < 35 kg/m² y por tanto que incluyen a personas con obesidad tipo I, grupo 1, con sujetos en obesidad tipo II y grupo III con sujetos en obesidad mórbida. El análisis de Kaplan-Meier indicó que las curvas de incidencia acumulada del evento primario se diferenciaban razonablemente (figura 10). Por otra parte, esta agrupación del estado nutricional tiene claras implicaciones en la práctica clínica. Por ejemplo, en los sujetos con un IMC > 40, existe una indicación para cirugía bariátrica y en los sujetos con un IMC de 35 a 40 kg/m² también hay indicación si el enfermo padece además síndrome metabólico.

Figura 10



El enfoque para categorizar la variable continua del índice de apnea-hipopnea (IAH) fue diferente. De acuerdo con la literatura, la mayoría de

autores, siguiendo nuestra clasificación inicial ⁽¹⁹⁾, coinciden en clasificar a los pacientes con AOS en leves (IAH > 15), moderados (IAH de 15 a 30) y severos (> 30). Siguiendo este planteamiento, agrupamos nuestra cohorte en cuatro grupos: grupo control (IAH < 5), grupo con AOS leve (IAH 5 a 15), grupo con AOS moderada (IAH 15 a 30) y grupo con AOS severa (IAH > 30). Con esta división se obtienen curvas de riesgo de Kaplan-meir razonablemente bien separadas (ver figura 11). El cálculo de riesgo de Cox no ajustado para las variables IMC y IAH, ahora categorizadas aparece en la tabla 12. Los pacientes con obesidad tipo 2 y mórbida, presentaron un riesgo no ajustado del resultado primario de 1.73 y 2.45 veces respecto a los sujetos con un IMC inferior a 35 kg/m². Respecto a la agrupación del IAH, a medida que aumenta la severidad de AOS por grupos, el riesgo de evento primario aumenta claramente, de forma que los pacientes con AOS leve, moderada y severa presentan un riesgo 2.43, 3.21 y 4.75 veces respecto a los sujetos controles (Log-Rank < 0.001).

Figura 11.

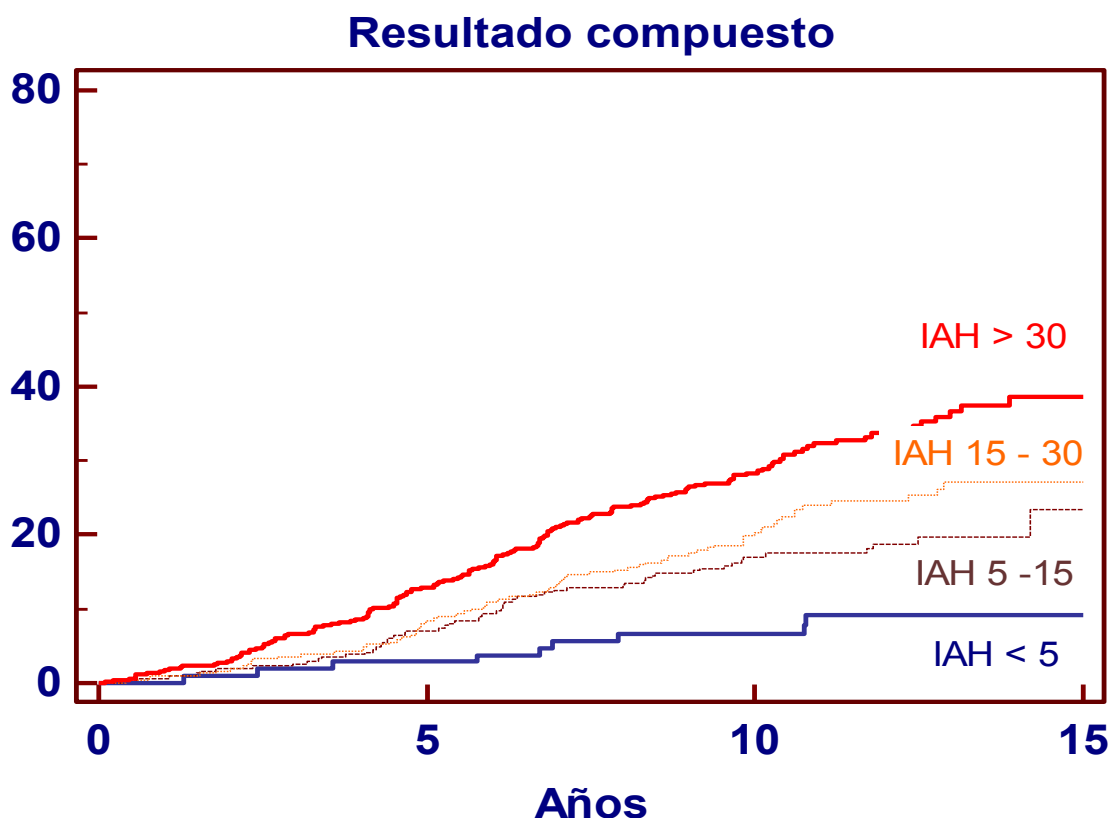


Tabla 12. Análisis univariante no ajustado de riesgo del resultado primario en la cohorte de derivación para el IMC e IAH categorizados en grupos.

<i>Variable</i>	<i>HR (95% IC)</i>	<i>Valor P</i>
IMC,		
Grupo 0 (IMC < 35 kg/m²)	<i>Referencia</i>	
Grupo 1 (IMC 35 – 40 kg/m²)	1.73 (1.28 – 1.91)	<0.001
Grupo 2 (IMC ≥ 40 kg/m²)	2.45 (1.67 – 3.61)	<0.001
IAH		
Grupo 0 (IAH < 5)	<i>Referencia</i>	
Grupo 1 (IAH 5 a 15)	2.43 (1.20 – 4.91)	0.013
Grupo 2 (IAH 15 a 30)	3.21 (1.60 – 6.41)	0.001
Grupo 3 (IAH ≥ 30)	4.75 (2.42 – 9.32)	< 0.001

El análisis multivariante requiere de la existencia de datos para todas las variables de cada paciente, la ausencia de datos en alguna variable, restringió el análisis a 1098 casos (92% de la cohorte). No existió sin embargo diferencias entre las características basales o los resultados de salud de los pacientes con todos los datos de las variables, respecto a los pacientes con variables con datos no disponibles. Tras la exclusión de variables con baja prevalencia o que demostraron multicolinealidad, (p.e. cuello, cintura e IMC; o IAH con CT90), 14 variables que demostraron tener una asociación pronóstica en el análisis univariante con un valor de $p < 0.20$, fueron incluidas en el modelo multivariante (tabla 13). Siete variables se mantuvieron en el modelo como predictores independientes de resultados de salud: edad, genero hombre, tensión arterial diastólica, colesterol total, IMC, IAH y padecer enfermedades cardiovasculares. En este análisis, no mantuvieron su valor

pronóstico, la tensión arterial sistólica, el test de Epworth, el nivel de glucosa y la coexistencia de diabetes, hipertensión, dislipemia o historia de tabaquismo.

Tabla 13. Análisis multivariante de Cox ajustado de riesgo del resultado primario en la cohorte de derivación.

Variable	HR (95% IC)	Valor P
Hombre vs mujer	1.43 (1.08 – 1.90)	0.011
Edad, años	1.04 (1.02 – 1.07)	0.001
IMC,		
Grupo 0 (IMC < 35 kg/m ²)	<i>Referencia</i>	
Grupo 1 (IMC 35 – 40 kg/m ²)	1.48 (1.09 – 2.02)	0.012
Grupo 2 (IMC ≥ 40 kg/m ²)	2.08 (1.37 – 3.45)	0.002
TAS, mmHg	1.00 (0.98 – 1.01)	0,139
TAD, mmHg	1.00 (1.00 – 1.01)	0.049
IAH		
Grupo 0 (IAH < 5)	<i>Referencia</i>	
Grupo 1 (IAH 5 a 15)	1.49 (1.20 – 3.91)	0.023
Grupo 2 (IAH 15 a 30)	1.89 (1.60 – 4.41)	0.010
Grupo 3 (IAH ≥ 30)	3.05 (1.52 – 6.32)	0.001
Epworth, #	1.00 (0.98 – 1.03)	0.365
Glucosa, mg/dl	1.00 (0.99 – 1.01)	0.145
Colesterol total, mg/dl	1.01 (1.00 – 1.02)	0.045
Fumador activo vs no fumador	1.15 (0.88 – 1.52)	0.219
Dislipemia vs no dislipemia	1.16 (0.84 – 1.59)	0.351
Hipertensión vs no hipertensión	1.33 (1.06 – 1.66)	0.064
Diabetes vs no diabetes	1.16 (0.84 – 1.59)	0.115
Eventos cardiovasculares previos vs ausencia de eventos	2.26 (1.68 – 3.03)	<0.001

Las siete variables que mantuvieron su valor pronóstico independiente, fueron incluidas en un nuevo modelo multidimensional en orden descendiente a su significación en base al valor del estadístico Wald chi-cuadrado. Dado que la TAD y el colesterol total, mostraron una relación débil y que no mostraron un claro valor de corte con el estadístico C (p.e. un área bajo la curva > 0.6), fueron excluidas del modelo final (Tabla 14).

Tabla 14. Asignación final de puntos en el modelo final del índice OSA

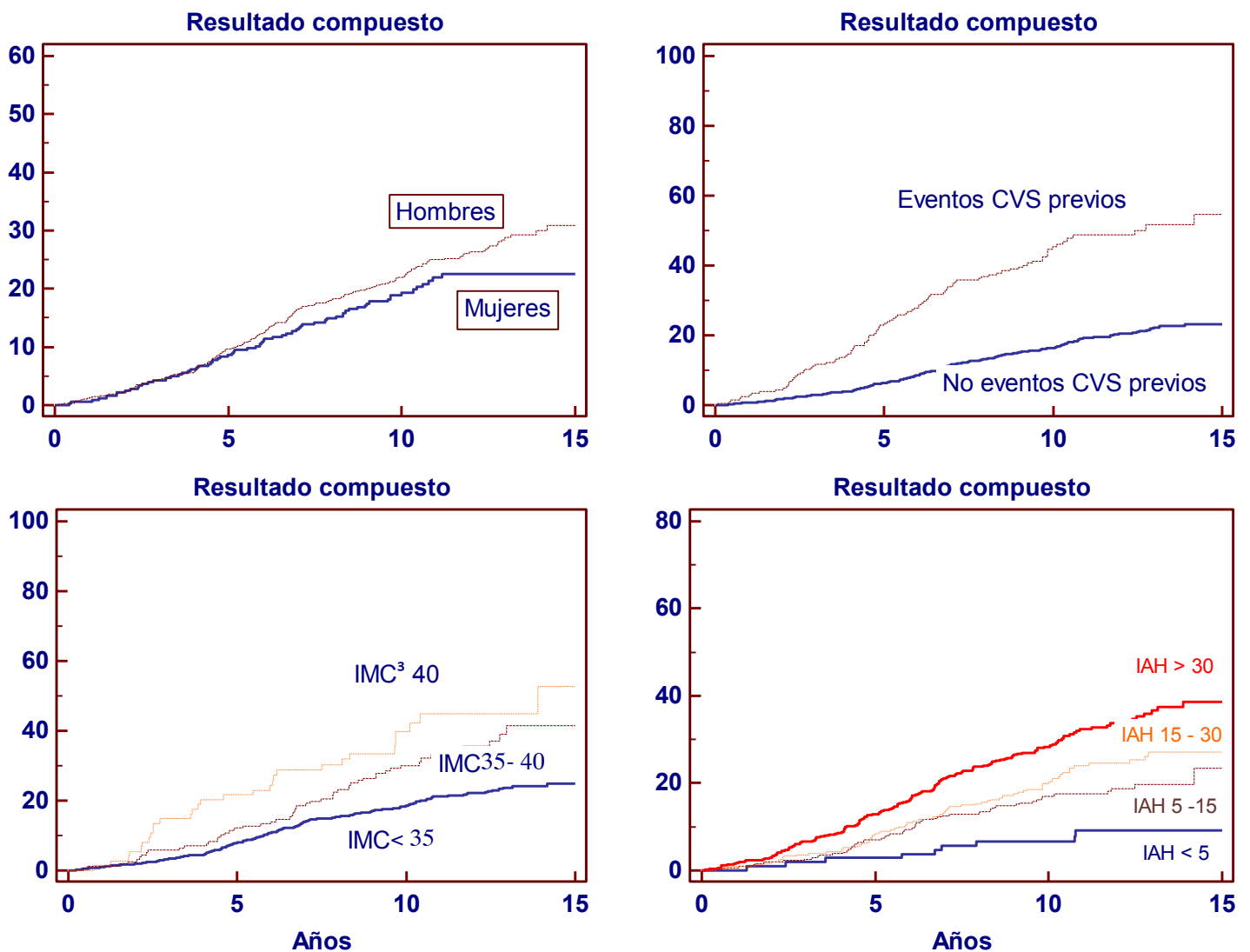
Variable de riesgo	HR (95% IC)	Valor P	Coefficiente β	Puntos
IAH				
Grupo 0 (IAH < 5)	<i>Referencia</i>			0
Grupo 1 (IAH 5 a 15)	1.49 (1.20 – 3.91)	0.023	0.39	1
Grupo 2 (IAH 15 a 30)	1.89 (1.60 – 4.41)	0.010	0.64	2
Grupo 3 (IAH \geq 30)	2.85 (1.52 – 6.32)	0.001	1.06	3
IMC,				
Grupo 0 (IMC < 35 kg/m ²)	<i>Referencia</i>			0
Grupo 1 (IMC 35 – 40 kg/m ²)	1.48 (1.09 – 2.02)	0.012	0.39	1
Grupo 2 (IMC \geq 40 kg/m ²)	2.08 (1.37 – 3.45)	0.002	0.73	2
Enfermedad cardiovascular				
No	<i>Referencia</i>			0
Si	2.26 (1.68 – 3.03)	<0.001	0.81	2
Sexo				
Mujer	<i>Referencia</i>			0
Hombre	1.43 (1.08 – 1.90)	0.011	0.36	1

Dado que la edad es el determinante principal de mortalidad en cualquier población general y en cualquier enfermedad crónica, consideramos que debe ser una variable de ajuste del modelo en vez de formar parte del propio índice ya que el médico en la práctica clínica, no debe tomar la “edad” en sus decisiones terapéuticas. En todo caso, una vez construido el modelo, éste se validará en rangos de edades diferente. En la tabla se reflejan las tasas de riesgo, su intervalo de confianza, su significación, el coeficiente beta y los puntos asignados. La asignación de puntos a a los factores de riesgo se basó

en la transformación lineal del correspondiente coeficiente beta. El coeficiente de cada variable se dividió por 0.36 (el menor valor de coeficiente beta correspondiente a “sexo hombre” y luego se redondeó al valor entero más próximo. El índice final tiene un valor entre 0 (mínimo) y 8 (máximo) (Tabla 14)

Cada una de las 4 variables contenidas en el índice mantienen de forma independiente su valor pronóstico tras el análisis multivariante (figura 12).

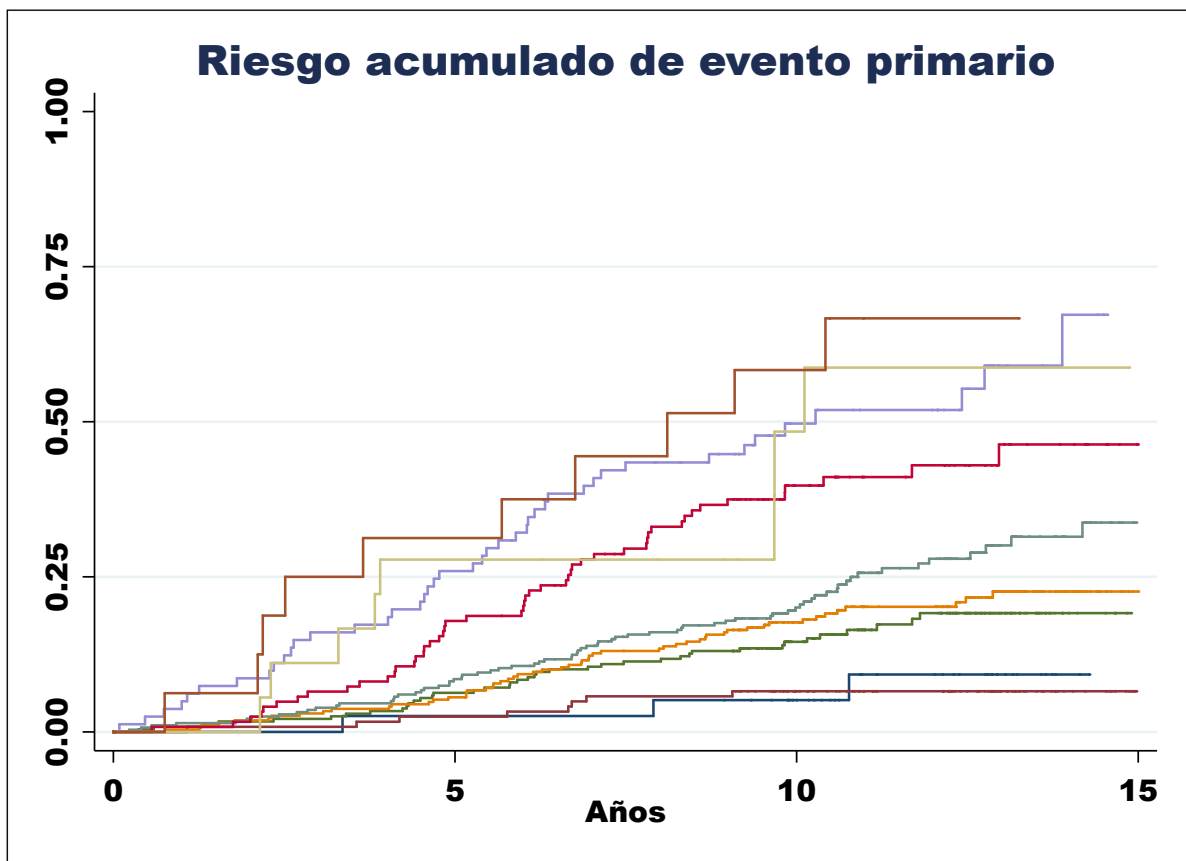
Figura 12



3.5. CLASIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL INDICE OSA

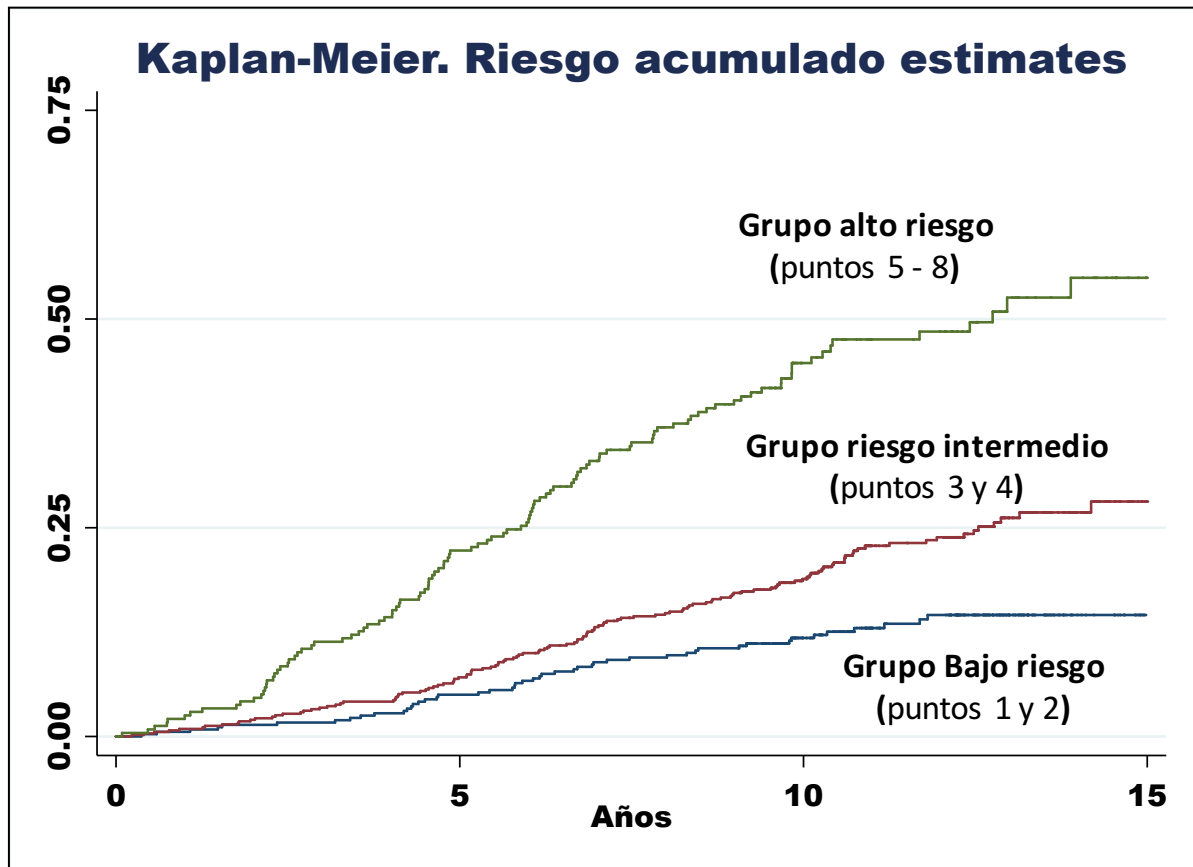
Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos de acuerdo a los puntos obtenidos tras observar el comportamiento de la acumulación de eventos del resultado primario en el análisis de Kaplan-Meier (Figura13).

Figura 13



Para facilitar una futura toma de decisiones, los 9 grupos de pacientes fueron agrupados para definir a 3 grupos con pronóstico significativamente diferente: bajo riesgo (0, 1 y 2 puntos), riesgo intermedio (3 y 4 puntos) y alto riesgo (5, 6, 7 y 8 puntos) (figura 14).

Figura 14



Las diferencias en la aparición del resultado primario evaluadas mediante la prueba de rangos lógicos (log-rank test) fueron altamente significativas ($p < 0.001$). Para establecer el riesgo que el evento primario aparezca a lo largo del seguimiento, se construyeron modelos de regresión logística proporcional de Cox. Inicialmente en el primer modelo, solo se incluyó la variable puntos de índice OSA. En un segundo modelo se incluyó edad en el momento del reclutamiento y en el modelo final se incluyó el grado de comorbilidad de los participantes a nivel basal cuantificado según el índice de Charlson. En la tabla 15 aparece el resumen del análisis. El índice OSA se mantuvo independiente como predictor de riesgo en los modelos que incluyeron edad y otras comorbilidades. Del análisis se deduce que por cada

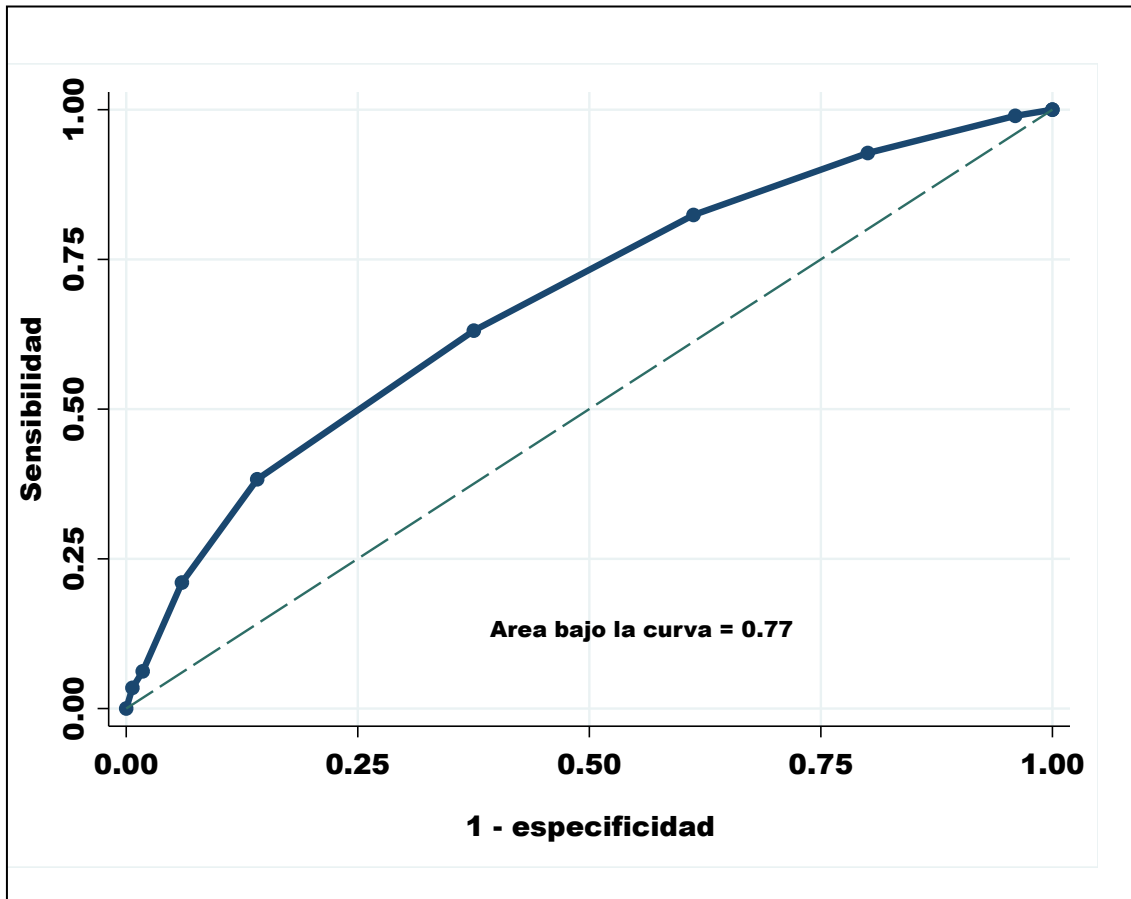
punto del índice OSA, existe de forma lineal un 25% de riesgo para que aparezca el resultado primario durante el periodo de seguimiento de 10 años..

Tabla 15

Riesgo de aparición del evento primario (compuesto)	HR (95% IC)	Valor P
Modelo I		
Puntos del índice OSA	1.43 (1.33 – 1.52)	< 0.001
Modelo II		
Puntos del índice OSA	1.38 (1.29 – 1.47)	<0.001
Edad	1.04 (1.03 – 1.06)	<0.001
Modelo III		
Puntos del índice OSA	1.25 (1.17 – 1.35)	<0.001
Edad	1.03 (1.02 – 1.04)	0.001
Indice de Charlson	1.30 (1.21 – 1.39)	<0.001

El rendimiento del modelo como predictor del resultado de salud compuesto, fue evaluado utilizando el área bajo la curva ROC (receiver operator curve”). El valor del área bajo la curva (ABC) fue de 0.77 (0.73 – 0.81), indicando un buen nivel predictivo. Los datos de predicción del modelo arriba reseñados hacen referencia a un seguimiento de 10 años. Para evaluar la bondad del modelo en un periodo más corto, realizamos un sub-análisis con resultados de salud a 2 y 5 años del periodo de inclusión. Por ejemplo los datos de los resultados de salud de las visitas anuales de los participantes incluidos en el año 1998, fueron evaluados en el año 2000 y en el 2003 respectivamente. El ABC para este periodo en el resultado compuesto fue de 0.79 (0.75 – 0.83) y 0.77 (0.74 – 0.83). Esto indica que el “índice OSA” funciona de forma similar a corto o a largo plazo.

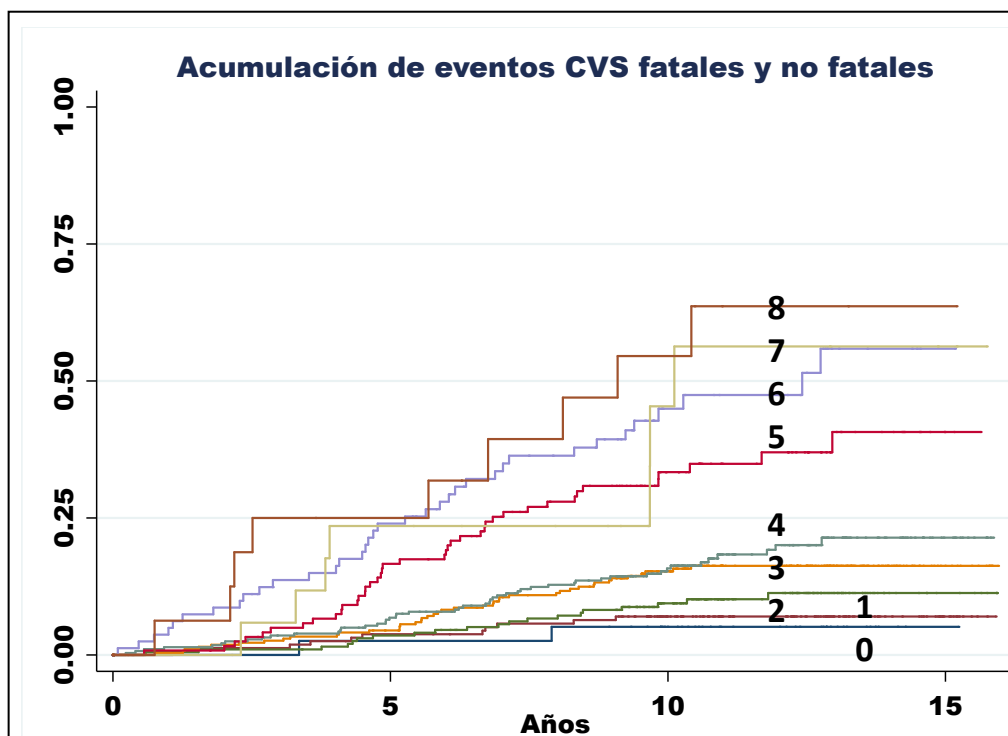
Figura 15



3.6 INDICE OSA COMO PREDICTOR DE EVENTOS CARDIOVASCULARES FATALES Y NO FATALES Y MORTALIDAD TOTAL

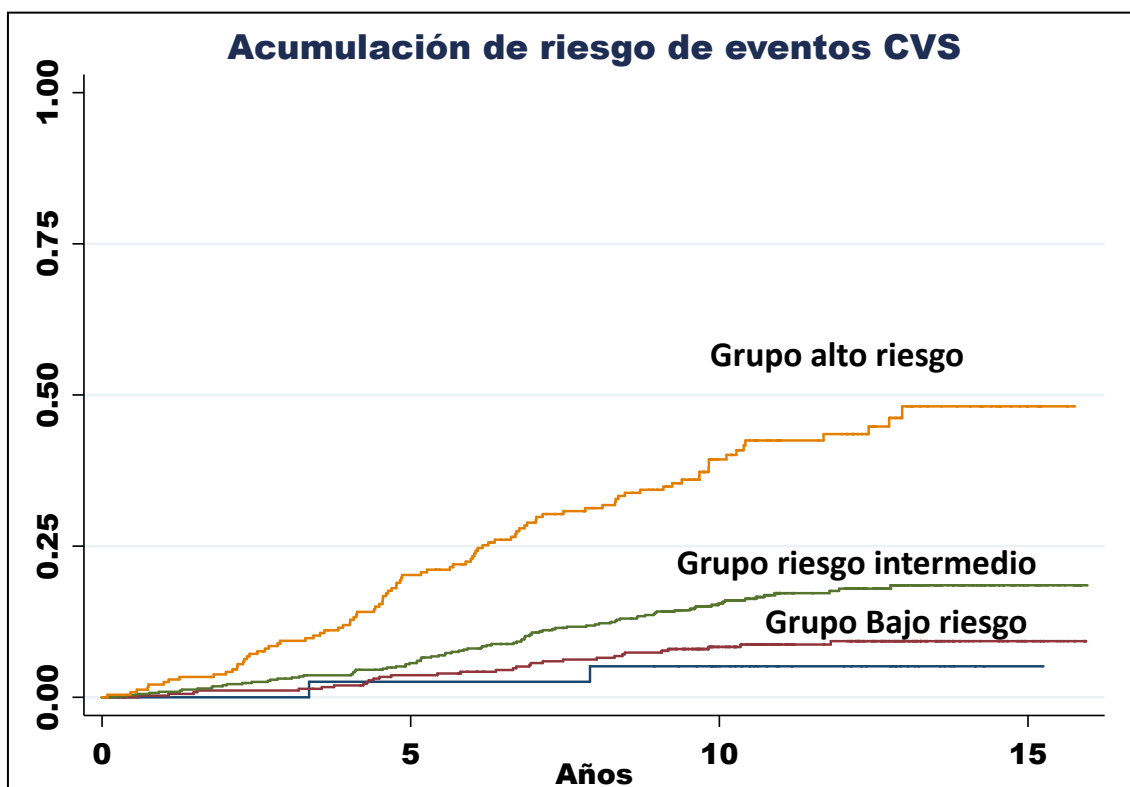
En un análisis secundario, se evaluó el rendimiento del “índice OSA” como predictor de aparición de eventos cardiovasculares mortales y no mortales. En el conjunto de la cohorte, 217 pacientes desarrollaron al menos un evento cardiovascular fatal o no fatal (18.3%), con una tasa anual de 1.9 eventos por cada 100 sujetos. Se registraron 32 pacientes que al menos registraron 2 eventos CVS y 7 pacientes que registraron 3 eventos. Los eventos más frecuentes fueron: infarto agudo de miocardio (n = 76), ACVA de cualquier tipo (n = 70), ingreso por angor inestable asociado a revascularización quirúrgica o percutánea (n = 45) e insuficiencia cardiaca no valvular (n = 24). En la figura 16 aparece el riesgo acumulado de eventos CVS representados en curva de Kaplan-Meier para cada punto de “índice OSA”.

Figura 16



En la figura 17 se reflejan las curvas de Kaplan-Meier agrupadas según el riesgo bajo, moderado o alto tal como se describió más arriba. La significación del riesgo es evidente con un Log-Rank <0.001 . El análisis visual de las curvas evidencia que los pacientes de riesgo bajo e intermedio aun siendo diferentes entre sí, muestran un riesgo mucho menor de eventos CVS respecto a los pacientes del grupo “Alto riesgo” según el estadístico Log-Rank (0.002 y <0.001), respectivamente.

Figura 17



El área bajo la curva del índice OSA para predicción de eventos CVS a 2 años, 5 años y 10 años fue de 0.82 (0.78 – 86), 0.80 (0.77 – 0.83) y 0.84 (0.80 – 0.88) respectivamente. Esto indica que el índice funciona todavía mejor como predictor de eventos CVS que como predictor del resultado compuesto.

Como se indicó más arriba, 145 personas fallecieron a lo largo del seguimiento (12.2%) con una tasa de 1.11 fallecimientos anuales por cada 100 sujetos. En las figuras 18 y 19 se reflejan las curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier para el riesgo de muerte agrupadas por puntos del índice o por grupos de riesgo tal como se ha descrito más arriba. El estadístico Log-Rank para este último análisis es significativo para diferenciar a los pacientes agrupados como “alto riesgo” ($p < 0.001$) y moderado riesgo ($p = 0.002$) respecto al grupo control. No hay diferencias entre grupo control (no AOS) y grupo de bajo riesgo. El área bajo la curva del índice OSA para predicción de mortalidad por todas las causas a 2 años, 5 años y 10 años fue de 0.70 (0.68 – 0.74), 0.69 (0.67 – 0.73) y 0.72 (0.70 – 0.76) respectivamente.

Figura 18

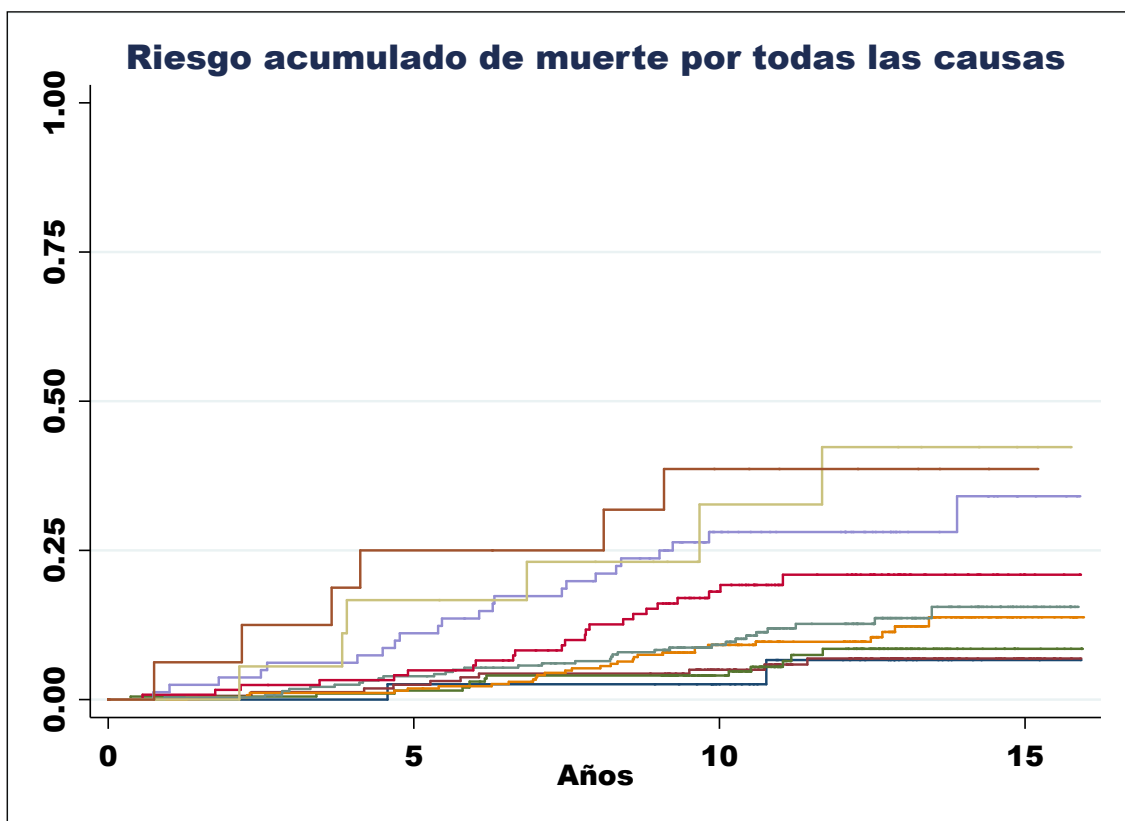
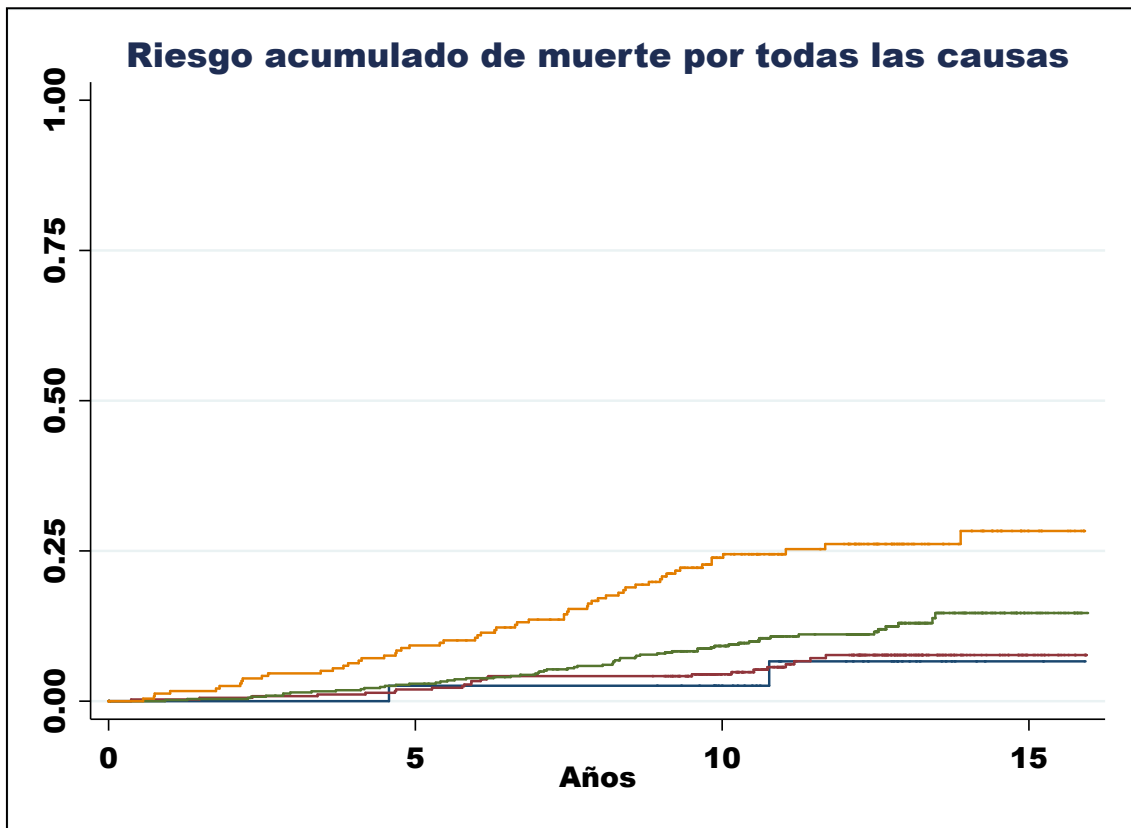


Figura 19



3.7 VALIDACION DEL INDICE OSA.

Las características basales de la sub-cohorte de validación (n = 1187) se describen en la Tabla 6. Por definición las características antropométricas, biológicas y funcionales de los componentes de la cohorte de validación son similares a las de los componentes de la sub-cohorte de derivación. A lo largo del periodo de seguimiento, fallecieron 148 personas (12.5%) con una tasa de 1.18 fallecimientos anuales por cada 100 sujetos. Utilizando los códigos del ICD-9, se agruparon las causas de fallecimiento en: cardiovasculares, cáncer, traumáticas y otras. Los porcentajes correspondientes fueron: 41%, 37%, 6%, y 11% respectivamente. En un 5%, no pudo establecerse la causa. Los eventos cardiovasculares fatales o no fatales fueron 219 pacientes (18.4%), con una tasa anual de 1.9 eventos por cada 100 sujetos. El resultado de salud compuesto apareció en 294 (24.7%), con una tasa de incidencia anual de 2.40 casos por 100. En la figura 20 aparece el porcentaje de eventos para cada punto del índice. Se aprecia el progresivo incremento del resultado primario con el aumento de puntuación del índice. En la figura 21 se refleja el porcentaje de eventos según la agrupación de riesgo “leve”, “moderado” y “alto”. Por ejemplo, a 10 años, los porcentajes de eventos primarios aparecieron en un 13% de pacientes con bajo riesgo (puntos 1 y 2) y en 47% en pacientes con alto riesgo (casi 3 veces más).

El análisis del estadístico C con el cálculo del área bajo la curva ROC para el resultado primario fue de 0.76 (0.72 – 0.80), confirmando el buen poder discriminativo del índice OSA como predictores de resultados de salud potentes.

Figura 20

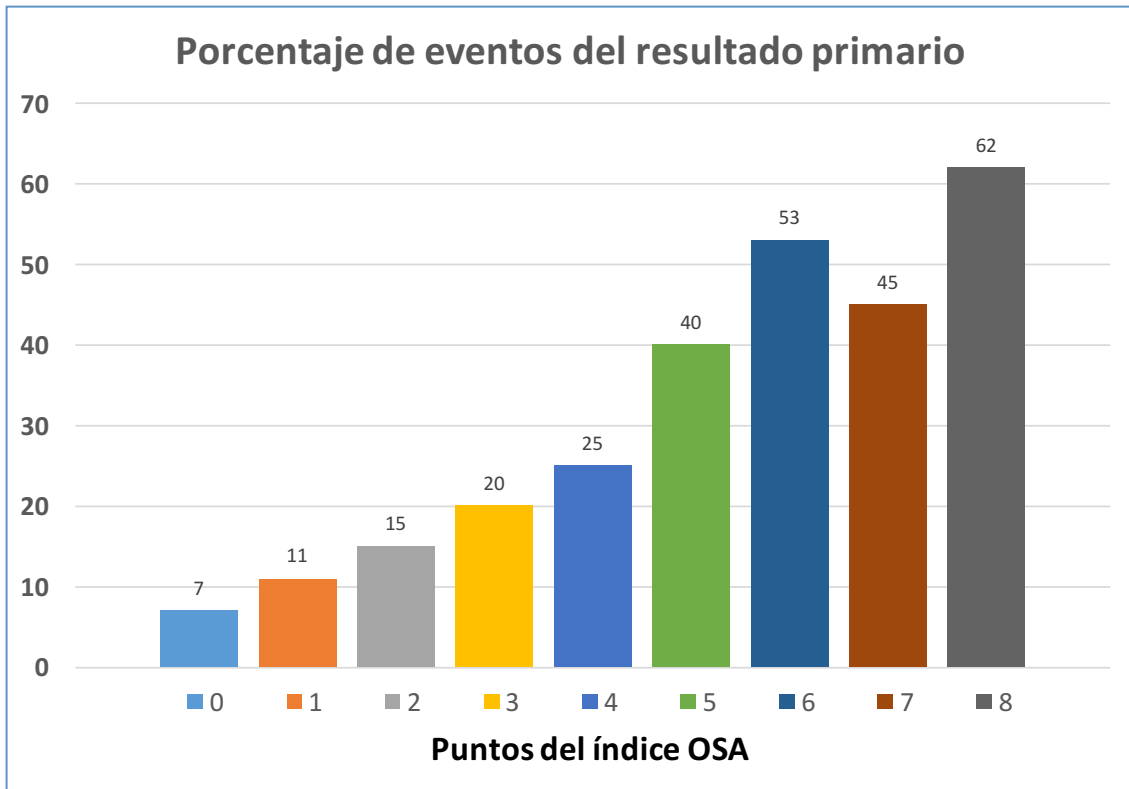
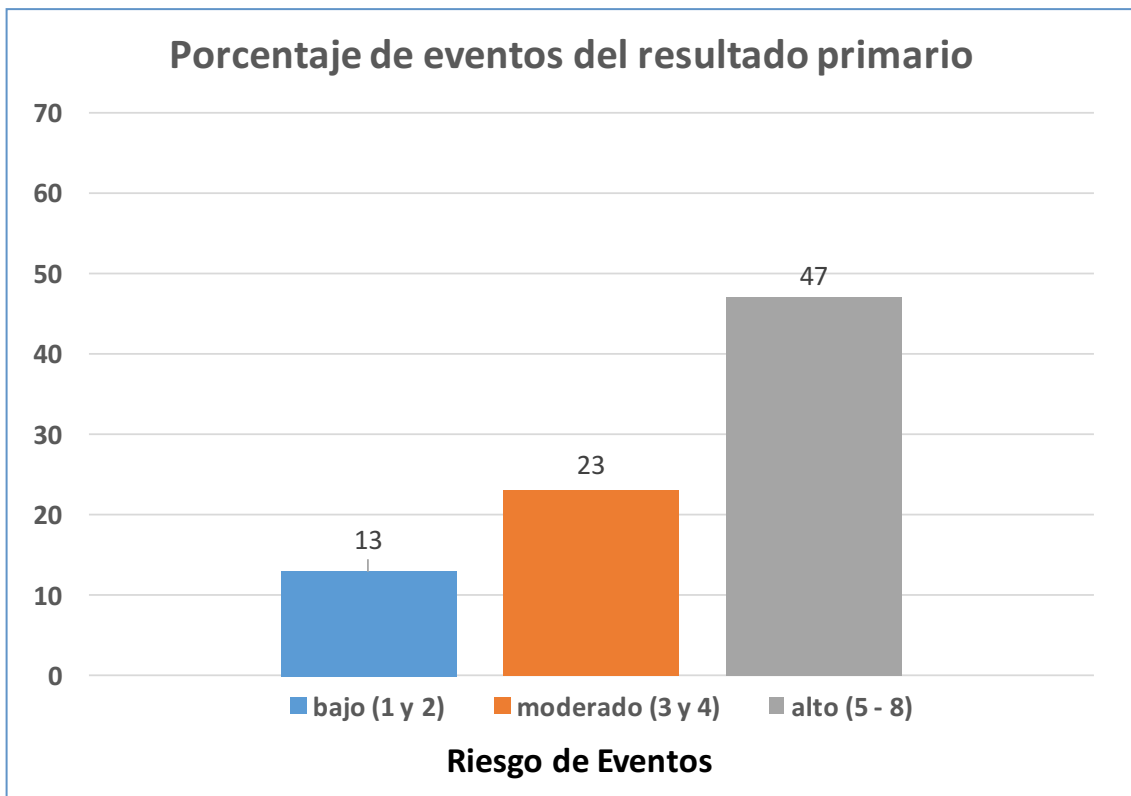


Figura 21



4. DISCUSIÓN

Este estudio es el primer trabajo, que nosotros sepamos, realizado hasta la fecha para construir y validar un instrumento multidimensional predictor de resultados de salud en apnea obstructiva del sueño. Hemos derivado el índice OSA en la mitad de un estudio de cohorte prospectiva a lo largo de 10 años y lo hemos validado en la otra mitad de la cohorte, seguida durante el mismo periodo. En conjunto, este estudio evaluó 2375 sujetos con estudio poligráfico de sueño seguidos anualmente a lo largo de un mínimo de 10 años. El índice OSA aquí desarrollado y validado estratifica de forma adecuada el riesgo de mortalidad por todas las causas, el riesgo futuro de eventos cardiovasculares fatales y no fatales y el resultado conjunto de ambos resultados de salud.

La mayoría de enfermedades respiratorias disponen de instrumentos de evaluación de la severidad del proceso, diseñados para guiar el tratamiento o estratificar el riesgo de complicaciones ^(185,188-190). No existe este instrumento en apnea del sueño. Existen diversos tratamientos para AOS, tales como CPAP, cirugía de la vía aérea superior, cirugía de obesidad, estimulación eléctrica de músculos del cuello, o dispositivos de avance mandibular, etc.... Sin embargo, no está establecido de forma adecuada en las guías de manejo clínico el tipo de tratamiento específico para cada paciente. Aun admitiendo la mayoría de guías que la CPAP es el tratamiento de elección ^(1,2,44,62), no está establecido la estratificación de riesgo de morbi-mortalidad de cada paciente con CPAP. La decisión de tratar con CPAP, en general se establece de acuerdo a la sintomatología diurna del paciente y específicamente al nivel de somnolencia.

Existe una importante ausencia de correlación entre el grado de somnolencia y en grado de severidad de la AOS. El médico inicia tratamiento con CPAP en pacientes con AOS y somnolencia diurna significativa (p.e. Test de Epworth > 10), en la hipótesis de que si esta somnolencia es debida a la AOS, desaparecerá con el tratamiento. En nuestro estudio y en otros muchos se ha demostrado que la relación entre severidad de la AOS y el nivel de somnolencia diurna es débil.

Enfocar solo el tratamiento en función de la somnolencia tiene el inconveniente añadido de que éste síntoma es multifactorial. En un porcentaje importante de pacientes, estudios prospectivos han demostrado que hasta un 20-30% de pacientes en tratamiento con CPAP con una buena adherencia al mismo (con 7 o más horas de tratamiento por noche) todavía refieren somnolencia excesiva (Tes de Epworth > 10) tras al menos 3 meses de tratamiento con CPAP o con otro tipo de procedimiento terapéutico ⁽¹⁹¹⁾. Dado que la severidad de la AOS no suele variar en el tiempo si las características antropométricas no cambian, sería deseable disponer de instrumentos que ayudasen al médico práctico a establecer el riesgo de mortalidad o de desarrollar eventos de salud importantes. Estos instrumentos han demostrado ser útiles en otras patológicas neumológicas y su cuantificación estratifica no solo el riesgo de resultados de salud sino que orienta al tratamiento. Por ejemplo, el índice BODE (valores de 0 a 10) tiene una excelente relación con la mortalidad total y la mortalidad por causas respiratorias en pacientes con EPOC. Por otra parte un determinado corte, p.e. >6, indica que el paciente debe valorarse como candidato a trasplante pulmonar.

El índice aquí desarrollado permite estratificar a los pacientes no tanto por su sintomatología, sino por el riesgo de desarrollar nuevos eventos cardiovasculares y/o mortalidad cardiovascular y por todas las causas. El índice ha demostrado su consistencia cuando se le evalúa en términos de resultados de salud a 2, 5 y 10 años. De esta forma al identificar a los pacientes en grupos de alto riesgo y bajo riesgo, los pacientes con AOS pueden beneficiarse de un tratamiento más agresivo y/o un seguimiento más estrecho, frente a pacientes con bajo riesgo que pueden ser manejados de forma más conservadora. Se deduce de esta estrategia, que el índice muestra un valor costo-beneficio en términos de sanidad pública, al priorizar tratamientos, establecer frecuencia de seguimientos e identificar a los sujetos con mayor riesgo de desarrollar problemas mayores de salud.

Desde el punto de vista de la investigación, el índice propuesto permite comparaciones de resultados de salud entre cohortes de pacientes con AOS. Dada la simplicidad de las variables incluidas y su facilidad de cálculo, el índice puede aplicarse en cualquier cohorte observacional, en estudios controlados y en ensayos terapéuticos. Las variables incluidas en el índice son obtenidas fácilmente por cualquier médico que maneje enfermos con AOS. Además, cada variable individual contenida en el índice es un predictor independiente de resultados de salud. El IAH, se puede obtener con cualquier polígrafo que disponga de un sensor de flujo (bien vía sensor de presión o termistor) o a partir de un estudio polisomnográfico completo. El IAH se considera la variable que define la presencia de la enfermedad (p.e. $IAH > 5$) y la variable que define la severidad de la misma. Los otros 3 componentes del índice (sexo, índice de

masa corporal y prevalencia de enfermedades cardiovasculares) se obtienen en la historia clínica en el momento de la primera visita. El IMC es universalmente considerado como surrogato de estado nutricional. En la población general, el IMC muestra una relación en “U” con la mortalidad, de forma que sujetos con $IMC < 21 \text{ kg/m}^2$ muestran una elevada mortalidad respecto a los sujetos con IMC entre 21 y 30 kg/m^2 . Por encima de 30 kg/m^2 , la mortalidad va incrementándose linealmente. En nuestra serie hemos categorizado a los paciente con obesidad tipo I (entre 30 y 35 kg/m^2) incluyéndolos con el resto de pacientes sin obesidad dado que este subgrupo no mostro incremento de la morbi-mortalidad. La variable sexo masculino, ha mostrado un incremento de riesgo ajustado por la edad, es decir, independientemente de los rangos de edad de las mujeres (p.e. antes de los 50 frente a después de los 50), estas muestran menor riesgo de los resultados de salud aquí evaluados. Finalmente, el antecedente de haber tenido un evento cardiovascular previo (p.e. un IAM) resulta un potente predictor de morbi-mortalidad cardiovascular. Este hecho no es de extrañar dado que los pacientes aquí evaluados no habían sido tratados con CPAP. Como ya demostró en su día nuestro grupo, este tratamiento reduce la mortalidad en pacientes con SAOS precisamente por el carácter protector de CPAP respecto a eventos cardiovasculares ⁽¹⁹⁾.

El índice ha sido ajustado por otras variables que predicen mortalidad y eventos cardiovasculares de forma independiente. Por ejemplo, se incluyo en el análisis multivariante de desarrollo del índice datos analíticos como los niveles de colesterol total, HDL-colesterol y glucemia. Estas variables son predictoras

de enfermedades cardiovasculares y mortalidad ⁽¹⁹²⁻¹⁹⁶⁾. De igual forma la tensión arterial sistólica y diastólica basal también están relacionadas con la morbi-mortalidad cardiovascular y fueron incluidas en los modelos de desarrollo del índice. Entendemos que cualquier índice predictor de resultados de salud a medio y largo plazo podría potencialmente incluir estas variables, sin embargo, para enfermedades no estrictamente metabólicas como las neumopatías, se prefiere no incluirlos en modelos predictores en la idea de la simplificación. En todo caso en nuestra cohorte, las variables analíticas y los parámetros de tensión arterial, fueron excluidos de los modelos, cuando se incluyeron predictores más potentes como IMC, IAH, sexo hombre y antecedentes cardiovasculares. Entre las variables categóricas asociadas a morbi-mortalidad cardiovascular, en la clínica diaria se recogen habitualmente los antecedentes de tabaquismo, diabetes, hipertensión y dislipemia. En nuestro estudio estas comorbilidades se registraron de forma protocolizada tras la confirmación de su presencia mediante la prescripción de medicación específica. Los cuatro antecedentes fueron incluidos en los modelos desarrollados y fueron rápidamente excluidos en términos de variables independientes al incluir “antecedentes cardiovasculares” en el desarrollo del índice. Alcanzar un valor discriminante mayor de 0.8 como predictor del resultado compuesto en el área bajo la curva del estadístico C, convierte al índice OSA en “útil para la práctica clínica”. Que su rango de valor se encuentre entre 0 y 8, facilita su cuantificación para el clínico. Finalmente, agrupar a los pacientes en “bajo”, “medio” y “alto” riesgo de morbi-mortalidad, facilita la toma de decisiones.

Una fortaleza a destacar del índice OSA, es que sus componentes predictores se obtienen fácilmente en cualquier consulta y que no requieren pruebas sofisticadas para su obtención. Las cohortes de derivación y validación incluyen un amplio espectro de severidad de AOS, desde pacientes con AOS leve a muy severa y con severidad variable de semiología diurna en términos de somnolencia. En realidad, creemos que los pacientes analizados son un reflejo de los sujetos que se remiten para estudio por sospecha de AOS en las unidades de sueño.

Nuestro estudio puede presentar algunas limitaciones que no creemos que hipotequen la generalización de los resultados. Hemos utilizado el "IAH" y no el "índice de desaturación de O₂" (IDO). Algunos autores británicos usan el IDO como variable representativa de la severidad de AOS. El IDO se obtiene mediante oximetría nocturna y tiene por tanto la ventaja de su simplicidad y de registrar una variable fundamental de AOS como es la desaturación de O₂ asociada a las apneas. Sin embargo, muchos eventos obstructivos no se acompañan de desaturación de O₂ y sí de microdespertares cerebrales, cambios de presión arterial sistémica y pulmonar y aumento de la descarga simpática central. Estos cambios fisiológicos están a su vez asociados a estrés oxidativo y disfunción endotelial y por tanto son considerados mecanismos intermedios favorecedores de inflamación sistémica y aterosclerosis acelerada. Por tanto, y siguiendo la mayoría de la literatura médica sobre el tema, hemos preferido utilizar IAH en vez de IDO como expresión de severidad de AOS.

En este estudio se excluyeron pacientes que habían recibido o estaban recibiendo tratamiento activo para la AOS (p.e. cirugía o CPAP). Obviamente, se esperaría que la aplicación del índice OSA en este tipo de pacientes, clasificara el riesgo de cada sujeto a nivel basal, pero que el resultado final no fuera el previsto respecto al grupo sin tratamiento. Esta hipótesis es factible dados nuestros hallazgos previos sobre el efecto del tratamiento con CPAP en pacientes con AOS severa ⁽¹⁹⁾. Por último, el índice aquí desarrollado deberá validarse en otras cohortes nacionales e internacionales para establecer su grado de reproducibilidad.

5. CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado y validado por primera vez un índice multidimensional que llamamos “índice AOS” para establecer el riesgo de morbi-mortalidad en pacientes con apnea obstructiva del sueño.
2. El índice AOS recoge 4 dimensiones fácilmente identificables: sexo, antecedentes cardiovasculares previos, índice de masa corporal e índice apnea-hipopnea.
3. El índice AOS adopta puntuaciones de “0” (mínimo valor) hasta “8” (máximo valor).
4. El índice muestra alto valor predictivo para determinar el riesgo de aparición de un resultado de salud compuesto (eventos cardiovasculares fatales y no-fatales y muerte por todas las causas)
5. El valor predictivo del índice se ha validado en una cohorte independiente.
6. La categorización del índice AOS en bajo, medio y alto riesgo, permite disponer de un instrumento objetivo en la priorización del tratamiento de pacientes con apnea obstructiva.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Wetchester, IL: American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
2. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J, el Grupo Español de Sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:1–110
3. Hernández C, Durán-Cantolla J, Lloberes P, González M. Innovations in the epidemiology, natural history, diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Suppl 1:3-10.
4. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997;20(9):705-6.
5. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009;33:907–14
6. Hrubos-Strom H, Randby A, Namtvedt SK, Kristiansen HA, Einvik G, Benth J, et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *J Sleep Res* 2011;20:162–70.
7. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med.* 1980;69(1):75-9
8. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2009;10(10):1075-84.

9. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of Sleep Apnea: Rationale, Design, and Major Findings of the Wisconsin Sleep Cohort Study. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2009;108(5):246.
10. Fuhrman C, Fleury B, Nguyen XL, Delmas MC. Symptoms of sleep apnea syndrome: High prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med*. 2012;13:852-58.
11. Durán-Cantolla J, Mar J, de La Torre Muñecas G, Rubio Aramendi R, Guerra L. The availability in Spanish public hospitals of resources for diagnosing and treating sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(6):259-67.
12. Marín JM, Gascón JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997;26:381-386.
13. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. octubre de 2005;99(4):1592-9.
14. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care* 2010;55:1155–67.
15. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893–900.
16. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-2041.

17. 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(8):1071-8.
18. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med*. 1999;340:847-51.
19. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Longterm cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-1053.
20. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, et al; Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):718-726.
21. Marin JM, Agusti A, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbe F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *JAMA*. May 23/30, 2012; 307 (20); 2169-76.
22. Villar I, Izuel M, Carrizo S, Vicente E, Marin JM. Medication adherence and persistence in severe obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2009;32(5):623-628.
23. Lavie P. *Restless Nights: understanding Snoring and Sleep Apnea*. New Haven, CT: Yale Univ Press, 2003.
24. Dickens CJH. *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*. London: Chapman and Hall, 1837.

25. Cheyme J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was connected to fat. *Dublin Hospital Report*. 1818;2: 216-223.
26. Stokes W. *The diseases of the heart and Aorta*. Dublin: 1854.
27. Bickelmann Ag, Burwell CS, Robiun ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956;21: 811-818.
28. Bulow K. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1963;209: 1-110.
29. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwickian syndrome. *Brain Res*. 1966;1: 167-186.
30. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Brignani F. Effect of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1971;30: 373-374.
31. Phillipson EA, Murphy E, Kozar LF. Regulation of respiration in sleeping dogs. *J Appl Physiol*. 1976;40: 688-693.
32. Skatrud LB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol*. 1983;55: 813-822.
33. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*. 1978;44: 931-938.
34. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1: 862-865.

35. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC, Unger T. Repetitive episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension*. 1992;19: 555-561.
36. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
37. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1036-46.
38. Monahan K, Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):541-7.
39. Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2008;105(6):1852-7.
40. Muñoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006;37(9):2317-21
41. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447-51.
42. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1159-64.

43. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685–689.
44. Epstein LJ, Kristo D, Strollo Jr 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.
45. Berry R.B. 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(5):597-619
46. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1181-1185.
47. Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, Hert R, de Maine JB, Sullivan SD, et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(6):749-55.
48. George CF, Smiley A. Sleep apnea & automobile crashes. *Sleep*. 1999;22(6):790–795.
49. Barbé, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):18–22.
50. Leger D, Bayon V, Laaban JP, Philip P. Impact of sleep apnea on economics. *Sleep Medicine Reviews*. 2012;16:455-62.
51. Findley LJ, Levinson MP, Bonnie RJ. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992;13(3):427-35

52. Alonderis A, Barbé F, Bonsignore M, Calverley P, De Backer W, Diefenbach K, et al. Medico-legal implications of sleep apnoea syndrome: driving license regulations in Europe. *Sleep Med.* 2008;9(4):362-75
53. Mulgrew AT, Nasvadi G, Butt A, Cheema R, Fox N, Fleetham JA, et al. Risk and severity of motor vehicle crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea. *Thorax.* 2008;63(6):536-41.
54. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):337-40.
55. Sjosten N, Vahtera J, Salo P, Okansen T, Saaresranta T, Virtanen M, et al. Increased risk of lost workdays prior to the diagnosis of sleep apnea. *Chest* 2009; 136:130-6
56. Global Status Report On Road Safety 2013: Supporting a decade of action. World Health Organization. 2013.
57. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4):1407-12.
58. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax.* 2001;56(7):508-12.
59. Barbé F, Sunyer J, de la Peña A, Pericas J, Mayoralas LR, Antó JM, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the risk of road accidents in sleep apnea patients. *Respiration.* 2007;74(1):44-9.
60. Turkington P, Sircar M, Saralaya D, Elliott M. Time course of changes in driving simulator performance with and without treatment in patients with sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004; 59(1):56-59.

61. Antic NA, Catchside 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;34(1):111-9.
62. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(3):143-56.
63. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
64. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gállego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(3):183-8.
65. 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(19):1378-84.
66. Kohli P, Balachandran JS, Malhotra A. Obstructive sleep apnea and the risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(2):138-46.
67. Chami HA, Resnick HE, Quan SF, Gottlieb DJ. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation*. 2011;123(12):1280-6.
68. Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1300-8.

69. Cormican LJ, Williams A. Sleep disordered breathing and its treatment in congestive heart failure. *Heart*. 2005;91(10):1265-1270.
70. Butt M, Khair OA, Dwivedi G, Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58:417–424.
71. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990;21(4):637-76.
72. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1433-9.
73. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meehan T, Weatherall M, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*. 2005;128(4):2116-22.
74. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1233-41.
75. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.

76. Ramar K, Surani S. The relationship between sleep disorders and stroke. *Postgrad Med.* 2010;122(6):145-53.
77. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034–2041.
78. Grote L. Stroke alert: sleep disordered breathing predicts survival? *Eur Respir J.* 2004;24(2):195-6.
79. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation.* 2008;118(9):955-60.
80. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O’Cononor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in US communities. *Sleep Breath* 2002;6:49-54.
81. Lam JCM, Sharma SK, Lam B. Obstructive sleep apnoea: Definitions, epidemiology and natural history. *Indian J Med Res.* 2010;131:165-170.
82. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143.
83. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995;18:425–432.
84. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486–495.

85. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* 2006;119:72.e9–72.e14.
86. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra A. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007;131:1702–1709.
87. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608–613.
88. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:722–726.
89. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003;7:377–389.
90. Jordan AS, McEvoy RD, Edwards JK, Schory K, Yang CK, Catcheside PG, *et al.* The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnoea in humans. *J Physiol* 2004;558:993–1004.
91. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, ellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*. 1999; 54 : 323-28.
92. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, *et al.* Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186–1192.

93. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1459–1465.
94. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685–689.
95. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284:3015-21.
96. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289:2230–2237.
97. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408–2413.
98. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:159–163.
99. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978;299:969–973.
100. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000; 4:583-602.

101. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:453–463.
102. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology* 1996;1:167–174.
103. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219–2224.
104. Khoo SM, Tan WC, Ng TP, Ho CH. Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic Asian population: a population-based study. *Respir Med* 2004;98:557–566.
105. Ekici M, Ekici A, Keles H, Akin A, Karlidag A, Tunckol M, et al. Risk factors and correlates of snoring and observed apnea. *Sleep Med* 2008; 9 : 290-6.
106. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981;71:240–245.
107. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:353–359.
108. Remmers JE. Obstructive sleep apnea. A common disorder exacerbated by alcohol. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:153–155.
109. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:517–520.

110. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1175–1180.
111. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002;3:401–404.
112. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyypä MT, Kronholm E, Viikari J, Kantola I. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1994;236:177–181.
113. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988;85:775–779.
114. Simsek G, Yelmen NK, Guner I, Sahin G, Oruc T, Karter Y. The role of peripheral chemoreceptor activity on the respiratory responses to hypoxia and hypercapnia in anaesthetised rabbits with induced hypothyroidism. *Chin J Physiol* 2004;47:153–159.
115. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep* 2005;28:1299–1305.
116. Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001;120:1448–1454.
117. Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J* 2006;27:321–327.

118. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol rev.* 2010;90:47-112.
119. Morrison DL, Launois SH, Isono S, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 148: 606– 611, 1993.
120. Nguyen ATD, Yim S, Malhotra A. Pathogenesis In: *Obstructive Sleep Apnea*, edited by Kushida CA. New York: Informa Healthcare USA, 2007.
121. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:16–30.
122. Del Ben M, Fabiani M, Loffredo L, Polimeni L, Carnevale R, Baratta F, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med.* 2012;12:36.
123. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):325-31.
124. Westbrook PR. Sleep disorders and upper airway obstruction in adults. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990;23(4):727-43.
125. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465-84.
126. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 2nd Edition: Diagnostic and coding manual.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

127. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103 (1): 30-36.
128. Izquierdo-Vicario Y, Ramos-Platon MJ, Conesa-Peraleja D, Lozano-Parra AB, Espinar-Sierra J. Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. *Sleep* 1997;20(8):676-677.
129. Kushida CA, Litner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé D, Owers J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;38:499-521.
130. Peces-Barba G, Mena MJ, Rguez-Nieto MJ, Garcia Lopez JJ, Dueñas Y, Glez-Mangado N. Hypopnea Evaluation In Obstructive Sleep Apnea. *Eur REsp J* 1999;14, s30,407.
131. Motserrat JM, Farre R, Ballester E, Felez MA, Pasto M, Navajas D. Evaluation of nasal prongs for estimating nasal flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:211-215.
132. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992; 339:347-350.
133. Hudgel D, Anderson WM, Boehlecke, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al., Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*.2007;3:737-47.

134. Centres for Medicare & Medicaid Services. Decision memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA). (CAG-00093R2). March 13, 2008.
135. Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:387-92.
136. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Egea C, Pedraza N, Rubio R, González C, et al. Validez de un sistema supersimplificado (ApneaLink™) para el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). Resultados preliminares. (Abstract). *Arch Bronconeumol.* 2009; 45(suppl):248.
137. Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Intern Med J.* 2009;39:757-62.
138. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamame M, Nishida M, Arai T et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med.* 1997;241(1): 11-8.
139. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep.* 1996;19(2):104-15.
140. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax.* 2006;61(11):945-5.

141. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):533-40.
142. Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J, Hert R, Sandblom RE, Psaty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1379-83.
143. Abad Fernandez A, de Miguel Diez J. Therapeutic alternatives to CPAP in the sleep apnea-hypopnea síndrome. Scientific evidence. *Rev Clin Esp.* 2009;209(9):433-8.
144. Keymel S, Kelm M, Randerath WJ. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: an overview. *Pneumologie.* 2013;67(1):50-7.
145. Weaver TE, Chasens ER. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults. *Sleep Med Rev.* 2007;11(2):99-111.
146. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor JT et al. Sleep-disordered breathing and mortality. A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000132.
147. Masa JF, Jimenez A, Duran J, Capote F, Monasterio C, Mayos M et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure a large multicenter study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;170:1218-24.
148. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep.* 1992;15(6):514-8.
149. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P. Metabolic syndrome and sleep apnea. *Hippokratia.* 2008;12(2):81-6.

150. Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, Sanchez-de-la-Torre M, Paternó A, Duran-Cantolla J, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1136-43
151. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1746-52.
152. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479-82.
153. Shepertycky MR, Banno K, Kriger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005; 28:309-14.
154. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:361-6
155. Lyons OD, Bradley TD. Heart Failure and Sleep Apnea. *Can J Cardiol*. 2015;31:898-908.
156. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112:2660-7.
157. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359(9302):204-10.

158. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011;57(3):549-55.
159. Hui DS, To KW, Ko FW, Fok JP, Chan MC, Ngai JC, et al. Nasal CPAP reduces systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and mild sleepiness. *Thorax*. 2006;61(12):1083-90.
160. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebocontrolled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167:757-64.
161. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet*. 1991;338(8781):1480-4.
162. Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, Khair OA, Lip GYH. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):226-33.
163. Bitter T, Fox H, Gaddam S, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias. *Can J Cardiol*. 2015;31:928-934.
164. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of auricular fibrillation. *Circulation*. 2003; 107:2589-94.

165. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910-6.
166. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:19-25.
167. Brown DL, Lisabeth LD, Zupancic MJ, Concannon M, Martin C, Chervin RD. High prevalence of supine sleep in ischemic stroke patients. *Stroke.* 2008;39(9):2511-4.
168. Dzewas R, Hopmann B, Humpert M, Ritter M, Dittrich R, Schäbitz WR, et al. Positional sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Neurol Res.* 2008;30(6):645-8.
169. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 1992;47(2):101-5.
170. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):269-77.
171. Martínez-García M-A, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña J-J, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat J-M. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2012;39(4):906-12.

172. Jennett B, Teasdale G, Knill-Jones RP: Predicting outcome after severe head injury. *J Roy Coll Physicians Lond.* 1975;9: 231-237.
173. Charlson Me, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A New method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5): 373-383.
174. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primare care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240.
175. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* 1974; 139 (1): 69–81.
176. Agarwal N, Pitchumoni CS. Simplifid prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas.* 1986;1:69.
177. Larvin M, McMahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201.
178. Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ, Benjamin EJ, Lanier KJ, Levy D, D'Agostino RB, Kannel WB, Vasan RS. A Risk Score for Predicting Near-Term Incidence of Hypertension: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):102-10.
179. Fine MJ, Auble TE, Yaely DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.

180. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-382.
181. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350(9094):1795-8.
182. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041–1046.
183. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008;100:943-948.
184. Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Brown KK, Wells AU, Schmidt SL, Martinez FJ, Flaherty KR. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Gender-Age-Physiology Index Stage for Predicting Future Lung Function Decline. *Chest*. 2016;149:491-498.
185. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.

186. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G, Celli B. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Care Med*. 2012;186(2):155-61.
187. Green SB. How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. *Mul Res Beh* 1991;26:499-510.
188. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, Nordestgaard BG. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:975–981.
189. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, Wood V, Hill AT. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:878–883
190. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Raghu G, Sahn SA, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459–466.
191. Neil Freedman. Positive Airway Pressure Treatment for Obstructive Sleep Apnea. En: Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. 2017. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6 ed. Philadelphia, Elsevier. Pp 1125-1137.
192. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(11):1933-40.

193. Schrutka L, Distelmaier K, Hohensinner P, Suizgruber P, Lang IM, Maurer G, Wojta J, Hülsmann M, Niessner A, Koller L. Impaired High-Density Lipoprotein Antioxidative Function is Associated with Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(12).
194. Weiss A, Beloosesky Y, Schmilovitz-Weiss H, Grossman E, Boaz M. Serum total cholesterol: a mortality predictor in elderly hospitalized patients. *Clin Nutr* 2013; 32(4):533-7.
195. Port SC, Boyle NG, Hsueh WA, Quiñones MJ, Jennrich RI, Goodarzi MO. The predictive role of blood glucose for mortality in subjects with cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163(4):342-51.
196. Capes Se, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.