

Universitat de Lleida

Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en la identificación del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)

Gerard Torres Cortada

Dipòsit Legal: L.315-2014

<http://hdl.handle.net/10803/131229>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN
AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL
(MAPA) EN LA IDENTIFICACIÓN DEL
SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO
(SAHS)**

**Gerard Torres Cortada
2013**

UNIVERSITAT DE LLEIDA

FACULTAD DE MEDICINA

**UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN
AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL
(MAPA) EN LA IDENTIFICACIÓN DEL
SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO
(SAHS)**

Tesis presentada por Gerard Torres Cortada para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Lleida.

Dirigida por los Dres. Ferran Barbé Illa y Jacint Cabau Rubies.

Lleida, 2013.

*A las mujeres de mi vida Anna y Conchita,
no soy nada sin ellas.*

*A mis hijos Marc, Sergi y Guillem,
perdonadme por el tiempo que os he robado.*

1. AGRADECIMIENTOS

No hubiera realizado esta tesis sin la ayuda y soporte de muchas personas a las que quiero expresar mi gratitud y reconocimiento:

A los Dres. Ferran Barbé y Jacint Cabau, gracias a su experiencia en el tema tratado han sido una guía constante y fundamental para la redacción del trabajo. Agradezco su estímulo constante, su capacidad de transmitirme entusiasmo por la investigación y su paciencia conmigo. Para mí, maestros y grandes amigos para siempre.

A Montserrat Martínez y Manuel Sánchez de la Torre, por sus aportaciones y la orientación que me han prestado en todo momento ayudándome a superar todos los altibajos.

Al servicio de Neumología de la región sanitaria de Lleida i muy especialmente a los médicos y enfermeras de su unidad de sueño por su colaboración fundamental.

Al Hospital de Santa María y en especial al Dr. Oscar Sacristán, así como a todos mis compañeros y amigos del servicio de Medicina Interna, por ser un estímulo constante para el buen ejercicio de la profesión y para realizar este trabajo.

A los enfermos, a los cuales investigando intentamos diagnosticar y tratar mejor.

INDICE

AGRADECIMIENTOS

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	8
2.1. Caso clínico	9
2.1.1. ¿Cuál es el perfil de riesgo cardiovascular de este paciente?	11
2.1.2. ¿Cuál es el factor de riesgo determinante que en principio pudiera ser el precursor de todos los otros en este paciente? ¿Que complicaciones puede conllevar?	15
2.2. Un intento de ir más allá en el análisis del riesgo	19
2.2.1. ¿Podría ser el SAHS un elemento importante en el riesgo cardiovascular de este paciente?	20
- <i>SAHS e hipertensión</i>	20
1-El SAHS como causa de hipertensión (aspectos epidemiológicos y clínicos).	20
2-El SAHS y el patrón circadiano de la hipertensión	21
3-El SAHS como causa de hipertensión (aspectos fisiopatológicos)	22
- <i>SAHS y riesgo cardiovascular</i>	25
1-Aspectos fisiopatológicos	25
2-Efectos potenciales del SAHS sobre diferentes órganos	27
a/ SAHS y afectación cardiaca	27
b/ SAHS y patología vascular cerebral	30
c/ SAHS y la afectación renal	33
2.2.2. ¿Cómo debería influir esta información en la valoración clínica del caso aportado?	37
2.2.3. Instrumentos de los que disponemos en la consulta para poder sospechar el SAHS	37
2.2.4. Resolución del caso	47
2.3. ¿Podría ser la MAPA un instrumento útil para incrementar la sospecha de SAHS en hipertensos roncópatas?	48
2.3.1. La MAPA un instrumento de uso frecuente en el manejo del hipertenso	48
2.3.2. La MAPA como instrumento potencial para identificar SAHS	48

3. HIPÓTESIS	50
4. OBJETIVOS	52
5. PACIENTES Y MÉTODOS	54
5.1. Aspectos generales	55
5.2. Aspectos éticos	55
5.3. Población y métodos	56
5.3.1. Población.	56
a/ Criterios de inclusión	
b/ Criterios de exclusión	
5.3.2. Métodos. (Organización del trabajo de campo)	57
- Planning de visitas	
- Variables recogidas en historia clínica y parámetros biológicos	
- Realización de MAPA	
- Poligrafía ambulatoria	
5.4. Análisis estadístico	60
5.5. Limitaciones del estudio	63
6. RESULTADOS	65
6.1. Análisis descriptivo	67
6.2. Análisis de la utilidad de las variables de la MAPA para identificar el SAHS	73
-Nivel 1: Correlación bivariante de las variables del MAPA y el IAH	75
-Nivel 2: Correlación bivariante entre el resto de variables con el IAH	81
-Nivel 3: Correlación multivariante entre el MAPA y el IAH, y construcción de los mejores modelos posibles limitados a las variables de la MAPA	87
-Nivel 4: Correlación multivariante entre el resto de variables y el IAH, y construcción de los mejores modelos posibles con estas	90
-Nivel 5: Correlación multivariante entre la totalidad de variables y el IAH. Construcción de los mejores modelos que incluyan a todas estas	91
-Nivel 6: Sistema de puntuación para identificar SAHS moderado/severo derivado del modelo de regresión logística con la totalidad de variables	96

7. DISCUSIÓN	99
7.1. Análisis de los resultados de las variables sociodemográficas y antropométricas	100
7.2. Análisis de los resultados de la MAPA y la poligrafía	103
7.3. La MAPA como instrumento para identificar SAHS	107
7.3.1. Bases de la utilidad	107
7.3.2. Momento y condiciones	110
7.4. Análisis comparativo del modelo presentado con otros	113
7.4.1. Modelos desarrollados en pacientes remitidos por sospecha de SAHS	114
7.4.2. Modelos desarrollados en consultas de anestesia	118
7.4.3. Modelos desarrollados en atención primaria y población general	122
7.5. Una aproximación práctica	131
7.6. Ventajas del modelo propuesto	133
7.7. Limitaciones	133
<hr/>	
8. CONCLUSIONES	134
<hr/>	
9. BREVIARIO	136
<hr/>	
10. BIBLIOGRAFÍA	139

RESUMEN

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) ha sido considerado como la primera causa identificable de hipertensión, existiendo múltiples evidencias que lo relacionan con mayor prevalencia de eventos. Por tanto, disponer de instrumentos que ayuden a identificarlo puede ser útil para los médicos que manejan hipertensos.

OBJETIVOS. Definir qué parámetros de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en hipertensos roncópatas, ya sea de forma individual o combinada, pueden servir como prueba de cribaje para indicar un estudio de sueño para el diagnóstico de SAHS. Asimismo, con aquellas variables de la MAPA que en un primer análisis hayan revelado un mayor valor de screening diagnóstico y otras variables obtenidas (sociodemográficas, antropométricas, de antecedentes patológicos y parámetros biológicos) definir un modelo para identificar un SAHS moderado/severo que suponga la obtención de una curva ROC que permita disponer de una sensibilidad y especificidad adecuadas.

PACIENTES Y MÉTODOS Estudio observacional transversal que incluye una muestra de 105 pacientes, seleccionados consecutivamente entre los roncópatas derivados por su médico a realizarse una MAPA para confirmar debut de hipertensión arterial y en los que esta prueba descartó hipertensión de bata blanca. A todos los sujetos incluidos se les realiza:

- a) Historia clínica recogiendo presión arterial clínica, variables antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, perímetro cintura y cuello), grado de somnolencia con la escala de Epworth y número de horas de sueño.
- b) Análisis de sangre con determinación de glucemia, creatinina, ionograma, colesterol, Colesterol HDL, colesterol LDL y Triglicéridos.
- c) MAPA registrando variables relacionadas con el patrón circadiano, presiones diurna y nocturna, frecuencia cardíaca y sus variaciones.
- d) Poligrafía para medir el índice de apnea-hipopnea (IAH) en los 7 días posteriores.

Se llevaron a cabo diferentes niveles de análisis para evaluar la utilidad de la MAPA en la identificación del SAHS. Entre éstos se aplican modelos de regresión logística para conocer las variables que contribuyen a identificar valores de IAH ≥ 15 .

RESULTADOS Se incluyeron 105 sujetos (84 varones), hipertensos no tratados con una edad media de 49.8 ± 10.13 años. En lo que respecta a parámetros antropométricos, el IMC medio de la muestra fue de 31.16 ± 4.5 Kg/m², 67/105 sujetos (63.7%) tenían obesidad abdominal (perímetro de cintura ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres) y 69/105 (65.71%) un perímetro del cuello > 40 cm. 60/105 (57.14%) cumplían criterios de síndrome metabólico. Respecto al grado de somnolencia, el Epworth medio de la muestra fue 8.56 ± 4.36 . En la MAPA 73/105 (69.52%) eran dippers, presentando hipertensión nocturna 91/105 sujetos (86.66%). En la poligrafía 83/105 pacientes (79.04%) tenían SAHS (IAH ≥ 5).

De todas las variables clínicas y analíticas, las que contribuyeron significativamente a identificar a pacientes con un síndrome de grado moderado / severo (IAH ≥ 15), fueron el sexo y obesidad abdominal. Con estas se consigue un modelo con un área bajo la curva (AUC) de 0.617. Al incorporar la MAPA, la presión arterial media diurna, la frecuencia cardiaca media nocturna y la presión arterial diastólica valle nocturna fueron las variables que contribuyeron de forma significativa al modelo anterior, permitiendo un incremento de la AUC hasta 0.804, consiguiéndose un modelo con sensibilidad y especificidad adecuadas para identificar un síndrome de grado moderado / severo.

CONCLUSIONES Las variables de la MAPA permiten una mejor identificación de pacientes con un IAH ≥ 15 que la que se obtiene al utilizar únicamente variables clínicas y analíticas, pudiendo ser útiles para detectar SAHS moderado/severo en hipertensos roncadores no tratados.

1. RESUM

INTRODUCCIÓ. La síndrome d'apnees-hipopnees de la son (SAHS) ha estat considerada com a la primera causa identificable de hipertensió, existint múltiples evidències que la relacionen amb una major prevalença d'aconteixements cardiovasculars. És per aquest motiu que disposar d'eines que ajudin a identificar-la pot ser útil per als metges que tracten hipertensos.

OBJECTIUS. Definir quins paràmetres de la monitorització ambulatoria de la pressió arterial (MAPA) en hipertensos roncopates, ja sigui de forma individual o combinada, poden servir como prova de cribatge per indicar un estudi de son pel diagnòstic de SAHS. També, amb aquelles variables de la MAPA que en un primer anàlisi hagin revelat un valor de screening diagnòstic més gran i d'altres variables obtingudes (sociodemogràfiques, antropomètriques, d'antecedents patològics i paràmetres biològics) definir un model per identificar un SAHS moderat/sever que suposi l'obtenció d'una corba ROC que permeti disposar d'una sensibilitat i especificitat adequades.

PACIENTS i MÈTODES. Estudi observacional transversal que inclou una mostra de 105 pacients seleccionats de forma consecutiva entre els roncopates derivats pel seu metge de capçalera per fer-se una MAPA per confirmar el debut de hipertensió arterial i als que aquesta prova va descartar hipertensió de bata blanca. A tots els subjectes se'ls hi va fer:

- a) Història clínica recollint pressió arterial clínica, variables antropomètriques (pes, talla, índex de massa corporal, perímetre de cintura i coll), grau de somnolència amb l'escala d'Epworth i nombre d'hores de son.
- b) Anàlisi de sang amb determinació de glucèmia, creatinina, ionograma, colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL i triglicèrids.
- c) MAPA registrant variables relacionades amb el patró circadià, pressions diürna i nocturna, freqüència cardíaca i les seves variacions.
- d) Poligrafia per mesurar l'índex de apnea-hipopnea (IAH) als 7 dies posteriors.

Es van portar a terme diferents nivells d'anàlisi per avaluar la utilitat de la MAPA a la identificació del SAHS. Entre aquests s'apliquen models de regressió logística per conèixer les variables que contribueixen a identificar valors de IAH ≥ 15 .

RESULTATS. Van ser inclosos 105 subjectes (84 barons), hipertensos sense tractament amb una edat mitja de 49.8 ± 10.13 anys. Pel que fa als paràmetres antropomètrics, l' IMC mig de la mostra va ser de 31.16 ± 4.5 Kg/m², 67/105 subjectes (63.7%) tenien obesitat abdominal (perímetre de cintura ≥ 102 cm en barons i ≥ 88 cm en dones) i 69/105 (65.71%) un perímetre del coll > 40 cm. 60/105 (57.14%) complien criteris de síndrome metabòlica. Respecte al grau de somnolència, el Epworth mig de la mostra va ser de 8.56 ± 4.36 . A la MAPA 73/105 (69.52%) eren dippers, presentant hipertensió nocturna 91/105 subjectes (86.66%). A la poligrafia 83/105 pacients (79.04%) tenien SAHS (IAH ≥ 5).

De totes les variables clíniques i analítiques, les que van contribuir significativament a identificar a pacients amb una síndrome de grau moderat / sever (IAH ≥ 15), van ser el sexe i l'obesitat abdominal. Amb aquestes s'aconsegueix un model amb un àrea sota la corba (AUC) de 0.617. Al incorporar la MAPA, la pressió arterial mitja diürna, la freqüència cardíaca mitja nocturna i la pressió arterial diastòlica vall nocturna foren les variables que van contribuir de forma significativa al model anterior, permetent un increment de la AUC fins a 0.804, aconseguint un model amb sensibilitat i especificitat adequades per identificar una síndrome de grau moderat/sever.

CONCLUSIONS Les variables de la MAPA permeten una millor identificació de pacients amb un IAH ≥ 15 que la que s'obté mitjançant únicament variables clíniques i analítiques, podent ser útils per detectar SAHS moderat/sever a hipertensos roncadors no tractats.

1. SUMMARY

BACKGROUND. Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (SAHS) is considered the first recognizable cause of hypertension and is related with high prevalence of cardiovascular events. Having access to tools to help identify the syndrome can be useful for physicians who treat hypertensive subjects.

OBJECTIVES. To identify ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) parameters that individually or combined could be used for screening SAHS in hypertensive untreated snorers. Also, with those ABPM variables that in the first analysis were confirmed as higher screening diagnostic value and with others variables obtained (sociodemographic, anthropometric, pathological background and biological parameters), to define a model to identify moderate/sever SAHS with a area under ROC curve that report adequate sensibility and specificity.

PATIENTS AND METHODS. A total of 105 consecutive new diagnosed and untreated hypertensive snorers were included in the study and were submitted to: a) A complete clinical history including: age and sex, blood pressure (BP), anthropometric variables (abdominal circumference, body mass index (BMI), waist circumference, neck circumference) and sleepiness measured by Epworth sleepiness scale (ESS) score. b) Blood analysis including glycemia, creatinin, ionogram, cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, c) ABPM recording variables related to circadian pattern, daytime and night-time blood pressures, heart rate and its variations.d) Cardiorespiratory poligraphy in the 7 days after ABPM.

ABPM utility to identify OSAS was evaluated by different levels of analysis. A multivariate logistic regression models were performed to identify those qualitative and quantitative variables related with and AHI greater or equal to 15.

RESULTS. 105 subjects were included (84 men) with an age of (median \pm SD) 49.8 ± 10.13 years. The BMI was 31.16 ± 4.5 Kg/m², and 43 of 105 subjects (40.95%) had overweight y 56 of 105 subjects (53.33%) were obese. Abdominal fat (waist perimeter \geq 102 cm men and \geq 88 cm women), was present in 67 of 105 subjects (63.7%). 69 of 105

(65.71%) had a neck perimeter > 40 cm and 60 of 105 (57.14%) had metabolic syndrome. ESS score was 8.56 ± 4.36 . In ABPM 73 of 105 subjects (69.52%) were dippers and 91 of 105 (86.66%) had nocturnal hypertension. 83 of 105 patients (79.04%) had SAHS (IAH ≥ 5).

From all of clinical and biological variables those that had significant contribution to identify patients with apnea hypopnea index (AHI) greater or equal 15 were gender, obesity, defined as body mass index (BMI) greater or equal to 30 Kg/m^2 , and abdominal obesity (abdominal circumference higher than 88 cm in women and 102 cm in men). A model with area under curve (AUC) of 0.617 was constructed with these variables.

Mean daytime pressure, nocturnal mean heart rate and minimal diastolic nighttime pressure were the variables of ABPM who significant contribute to prior model, improving AUC to 0.804 achieving a model with adequate sensibility and specificity to identify moderate/sever SAHS.

CONCLUSIONS. ABPM variables improve the identifications of OSA patients with AHI ≥ 15 rather than only using clinical and biological parameters. In untreated new diagnosed hypertensive snorers, ABPM could be helpful to detect moderate/severe SAHS.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Caso clínico

Paciente de 46 años fumador de 1 paquete/día sin alergias conocidas, sin antecedentes familiares de interés y con antecedentes patológicos de :

Dislipemia mixta diagnosticada hace 5 años para la que no hace tratamiento.

Obesidad de más de 10 años de evolución.

Roncopatía crónica.

Consulta por registros elevados de presión arterial objetivados en régimen ambulatorio con presiones arteriales sistólicas (PAS) superiores a 150 mmHg y presiones arteriales diastólicas (PAD) superiores a 100 mmHg (revisión de empresa y de carné de conducir).

No refiere clínica asociada de cefalea, dolor torácico, disnea de esfuerzo, palpitaciones o sofocaciones.

En la exploración física el paciente presenta un peso de 100 Kg, IMC de 37.31 Kg/m², perímetro abdominal de 114 cm y relación cintura/cadera de 0,9. La presión arterial en la consulta es de 166/104 mmHg en brazo derecho y de 143/108 mmHg en brazo izquierdo. Aporta asimismo, 2 registros más realizados en otra visita de 146/105 y 150/98 mmHg obtenidos en el brazo control derecho, mostrando una media de 3 determinaciones en consulta de 154/102.33 mmHg. También aporta 3 registros de presión ambulatoria cuya media es 156/107.33 mmHg.

El resto de la exploración física es anodina. Los pulsos son simétricos, no hay soplos carotídeos. La auscultación cardiopulmonar es normal. El abdomen es globuloso, no doloroso a la palpación sin visceromegalias ni soplos. El fondo de ojo es normal.

En los análisis de sangre presenta una glucemia en ayunas de 110 mg/dl, creatinina de 0,70 mg/dl con filtrado glomerular superior a 60 estimado por MDRD, Na 142 mEq/l, K 4,35 mEq/l, colesterol total de 240 mg/dl, LDL colesterol 167 mg/dl, HDL colesterol 47 mg/dl y Triglicéridos (TG) 260 mg/dl, AST (GOT) 56 U/L, GPT (ALT) 36 U/L, GammaGT 55 U/l.

El electrocardiograma muestra un ritmo sinusal, eje a -30 con frecuencia cardiaca de 70 por minuto, sin criterios de hipertrofia ventricular izquierda.

En el análisis de orina el cociente albúmina / creatinina es de 10 mg/g de creatinina.

Ante un caso como éste el médico de cabecera o especialista en hipertensión se plantea sistemáticamente las siguientes cuestiones:

1/ ¿Cuál es el perfil de riesgo cardiovascular de este paciente?

2/ ¿Cuál es el factor de riesgo determinante que en principio pudiera ser el precursor de todos los otros en este paciente? ¿Qué complicaciones puede conllevar?

2.1.1. ¿Cuál es el perfil de riesgo cardiovascular de este paciente?

Teniendo en cuenta la media de los registros de presión arterial en consulta y a nivel ambulatorio que no difieren significativamente, ya que no es un paciente que presente efecto bata blanca, y basándose en la clasificación de los grados de HTA de las guías de la ESC/ESH de 2007 (1), se trata de un paciente con HTA de grado II, es decir, con presión arterial sistólica (PAS) entre 160 y 179 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) entre 100 y 109 mmHg. Si, asimismo, tomamos como base las directrices que marcan dichas guías para la estratificación del riesgo, basadas en el grado de presión arterial, los factores de riesgo cardiovascular concurrentes con la hipertensión (edad, tabaquismo, dislipemia, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, obesidad abdominal, diabetes), lesión de órganos diana y los procesos clínicos asociados (ver tabla I), se trataría de un paciente que presenta una hipertensión de grado II asociada a 3 factores de riesgo como son tabaquismo, dislipemia mixta y obesidad abdominal con un IMC de $37,31 \text{ Kg/m}^2$ (superior a 30) y perímetro abdominal de 114 cm (límite diagnóstico superior a 102 cm). Ello nos lo haría estratificar en un perfil de riesgo añadido alto (ver figura 1).

Tabla I. Variables a utilizar para estratificar el riesgo.

<p>Factores de riesgo</p> <p>Niveles de presión sistólica y diastólica. Niveles de presión de pulso. Edad varones >55 años; mujeres >65 años. Tabaquismo. Dislipemia. -Colesterol total > 190 mg/dl o -LDL-C > 115 mg/dl o -HDL-C < 40 mg/dl en varones , < 46 mg/dl en mujeres o -Triglicéridos > 150 mg/dl. Glucemia en ayunas entre 102-125 mg/dl. Test anormal de intolerancia a la glucosa. Obesidad abdominal: perímetro de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres. Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones a edad de < 55 años y mujeres a edad inferior a 65 años).</p>
<p>Diabetes Mellitus</p>
<p>Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl en determinaciones repetidas. Test de sobrecarga de glucosa > 198 mg/dl.</p>
<p>Daño orgánico subclínico</p>
<p>Hipertrofia ventricular izquierda por ECG (Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2440 mm). Hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma (IMV \geq 125 g/m² en varones y \geq 110 g/m² en mujeres). Índice íntima media carotídeo (GIM) > 0.9 mm o placa. Onda de pulso > 12 m/s. Elevación discreta de creatinemia (varones 1,3-1,5 mg/dl; mujeres 1,2-1,4 mg/dl). Filtrado glomerular (FG) bajo < 60 ml/min/1,73 m². Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina \geq 22 mg/g creatinina en varones o \geq 31 mg/g creatinina en mujeres.</p>
<p>Enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal</p>
<p>Enfermedad cerebrovascular: Ictus isquémico; hemorragia cerebral; accidente isquémico transitorio. Enfermedad cardiaca: Infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria; insuficiencia cardiaca. Enfermedad renal: neuropatía diabética; daño renal (creatinina sérica > 133 mmol/l en varones y superior a 124 mmol/l en mujeres); proteinuria (>300 mg/24 h). Arteriopatía periférica. Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila.</p>

Presión arterial (mmHg)					
Otros factores de riesgo, LOS o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	En el límite alto de la normalidad PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LOS o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
Enfermedad CV o nefropatía establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

Figura 1. Estratificación del riesgo cardiovascular. Guías ESC/ESH.

-CV: Cardiovascular; HTA: Hipertensión arterial; PAD: presión arterial diabólica; PAS: presión arterial sistólica; LOS: lesión orgánica subclínica; SM: síndrome metabólico.

-El término añadido se emplea para recalcar que, en todas las categorías, el riesgo relativo es mayor que el riesgo medio.

-En color gris el riesgo atribuido a nuestro paciente.

El tener un riesgo añadido alto se traduce en riesgo de morbimortalidad cardiovascular durante los 10 años siguientes y es análogo en cierta medida al calculado por modelos como el de Framingham (2) y de más interés como el SCORE (3), al ser este último europeo. En relación al SCORE riesgo alto supone una mortalidad cardiovascular del 5-8% en el período de tiempo antes mencionado.

No estaríamos ante una situación excepcional en la práctica clínica sino todo lo contrario. Según el estudio DICOPRESS realizado en población española en el ámbito de atención primaria y que incluye una amplia muestra de 22639 pacientes (4), el 72.6% de los pacientes hipertensos visitados en atención primaria tienen un perfil de riesgo alto o muy alto.

Superada la polémica de los diferentes criterios diagnósticos que establecían las diferentes sociedades científicas para el diagnóstico del síndrome metabólico (5,6) y que diferían esencialmente en su sensibilidad para el diagnóstico de resistencia insulínica, si atendemos a los criterios diagnósticos de síndrome metabólico establecidos en un consenso de varias sociedades científicas internacionales (tabla 2) (7), el paciente presenta esta condición al agregar perímetro abdominal aumentado (superior a 94 cm), hipertrigliceridemia superior o igual a 150 mg/dl, hipertensión arterial y glucemia en ayunas superior o igual a 100 mg/dl.

Tabla II. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.

Medida	Puntos de corte
Circunferencia abdominal aumentada.	Definición específica según población o área geográfica. (hombre \geq 94 mujer \geq 80)
TG elevados (alternativamente tratamiento farmacológico para TG elevados).	\geq 150 mg/dl.
HDL bajo (alternativamente tratamiento farmacológico para HDL bajo).	< 40 mg/dl en varones. < 50 mg/dl en mujeres.
PA elevada (alternativamente tratamiento farmacológico antihipertensivo en un paciente con historia de hipertensión).	PAS \geq 130 mmHg. y/o PAD \geq 85 mmHg.
Glucemia basal alterada (alternativamente tratamiento farmacológico para glucemia elevada).	\geq 100 mg/dl.

*3 de 5 factores de riesgo ya es diagnóstico de síndrome metabólico.

2.1.2. ¿Cuál es el factor de riesgo determinante que pudiera ser el precursor de todos los otros en este paciente? ¿Qué complicaciones puede conllevar?

El factor de riesgo que podría considerarse determinante por la relación que establece con los otros es la obesidad abdominal que presenta el paciente. Como es sabido la grasa abdominal es muy activa metabólicamente y genera una gran cantidad de ácidos grasos libres que vía vena porta llegan al hígado. Éste sintetiza con ellos triglicéridos (TG) que lanza al torrente sanguíneo. La sobrecarga de ácidos grasos que recibe el hígado en condiciones de obesidad abdominal potencia la síntesis de partículas de TG que aparecen en exceso en plasma, favoreciéndose la aparición de un perfil lipídico desfavorable como el que presenta el paciente. Este exceso de TG también se deposita a nivel hepático

produciendo esteatosis en este órgano. Ésta última podría ser la causa de las alteraciones de la bioquímica hepática que presenta nuestro enfermo.

La relación entre obesidad e hipertensión es bien conocida. De hecho todas las guías internacionales del tratamiento de la hipertensión insisten en las modificaciones del estilo de vida y en la reducción de peso dentro de su primer escalón terapéutico. Está bien establecido que por cada reducción de 10 Kg de peso puede conseguirse una reducción asociada de presión arterial sistólica (PAS) de 5 a 20 mmHg (8,9).

La obesidad también condiciona resistencia insulínica periférica a través del aumento de ácidos grasos libres en el plasma. Estos tienen un efecto directo sobre hígado y músculo que repercute en el receptor de la insulina (10), favoreciendo la aparición de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. La primera expresión detectable en un análisis de sangre convencional de esta alteración es la aparición de una glucemia elevada en ayunas que, como es sabido, empieza a tener lugar años después de que este proceso fisiopatológico se ponga en marcha.

La obesidad, especialmente la troncular, también determina la aparición de otras enfermedades que pueden afectar de forma importante la calidad de vida del individuo. Una de estas es el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) (11,12). El SAHS, en base a la definición de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) (13), consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación al paso de aire durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatómico funcional de la vía aérea superior que conduce a su colapso, provocando descensos de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos. Existen otras definiciones revelantes del síndrome como la de la Academia Americana de Sueño (14). Ésta sociedad científica basa su definición en el resultado del estudio de sueño que permite calcular el

índice de alteración respiratoria (IAR) y, además, la asociación de somnolencia diurna o 2 o más de los siguientes síntomas; asfixias durante el sueño, despertares frecuentes, torpeza al despertar, fatiga durante el día o dificultad de concentración. El IAR se define como la suma del índice apnea-hipopnea (IAH) más los esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares, siendo el IAH el número de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño o registro, en función de si el estudio de sueño es una polisomnografía o poligrafía, (valor anormal superior a 5-10). La prevalencia de SAHS en obesos, incluidos obesos mórbidos, es el doble que en individuos con normopeso. En pacientes ya diagnosticados de SAHS ligero, un incremento del 10% del peso en relación al basal supone un incremento del riesgo de progresión del SAHS de hasta seis veces. En un sentido contrario, una pérdida equivalente de peso puede resultar en una mejoría del 20% de la severidad del síndrome (15). El mecanismo por el que la obesidad facilita el SAHS es doble. Por un lado, parece ser que el depósito de tejido adiposo en los tejidos alrededor de la vía aérea superior resulta en un estrechamiento de su luz y en un aumento de la facilidad de colapso de la misma, hechos que predisponen a la apnea. En segundo lugar, el depósito de grasa en la pared del tórax compromete su distensibilidad (figura 2).

El SAHS una vez presente puede afectar notablemente a la calidad de vida (16) sobre todo si asocia toda una constelación de síntomas nocturnos como son episodios asfícticos, movimientos anormales, diaforesis, sueño agitado, despertares frecuentes, pesadillas, reflujo gastroesofágico e insomnio; y diurnos, entre los que el principal es la somnolencia excesiva, además de cansancio, apatía, irritabilidad, depresión, pérdida de memoria y de capacidad de concentración. Estos últimos se han relacionado con un incremento del riesgo de accidentes de tránsito.

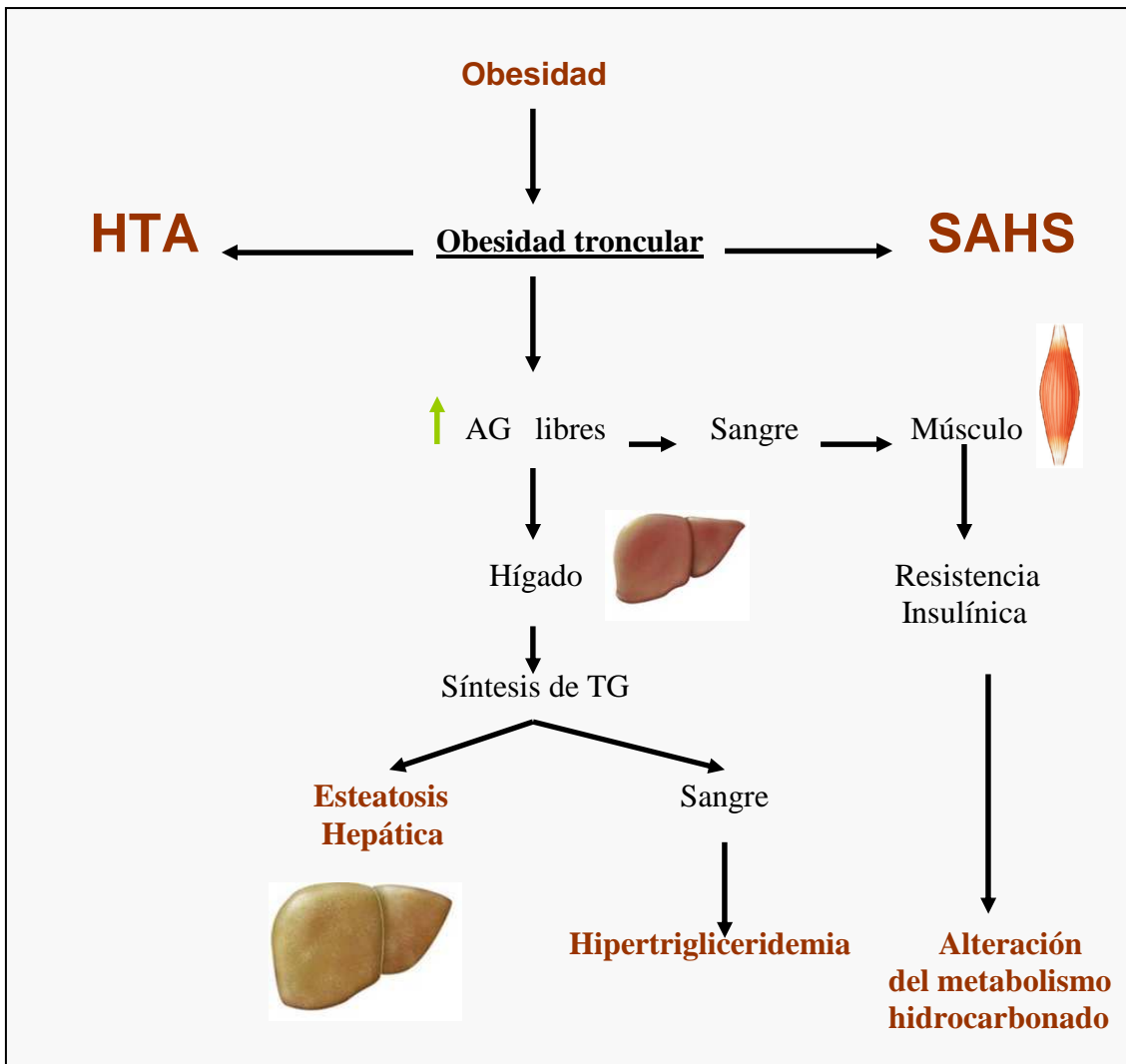


Figura 2. La obesidad y su relación fisiopatológica con otros factores de riesgo cardiovascular y el SAHS.

2.2. Un intento de ir más allá en el análisis del riesgo

Pero intentando ir más allá deberíamos plantearnos también las siguientes preguntas:

1/ ¿Podría ser el SAHS un elemento importante en el riesgo cardiovascular de este paciente?

2/ ¿Cómo debería influir esta información en la valoración clínica del caso aportado?

2.2.1. ¿Podría ser el SAHS un elemento importante en el riesgo cardiovascular de este paciente?

Hace años en las consultas de los médicos que trataban pacientes hipertensos no existía el hábito de interrogar de manera sistemática si el paciente roncaba y si, asociados a este hecho, presentaba los síntomas derivados anteriormente mencionados. Esta conducta ha ido cambiando en vista de la avalancha de evidencias que se han ido acumulando que relacionan al SAHS con la hipertensión y, en términos generales, con el riesgo cardiovascular.

- SAHS e hipertensión

1- El SAHS como causa de hipertensión (aspectos epidemiológicos y clínicos).

Estudios epidemiológicos han revelado que la prevalencia de SAHS a nivel de la población general adulta de edad media oscila entre el 15-25% de hombres y en un 9-26% de mujeres y, se ha estimado que sus formas graves, afectan en torno al 4-6% de hombres y 2-4% de mujeres en edades comprendidas entre 30 y 70 años (11,17). En cambio, en la población hipertensa la prevalencia de SAHS es mucho mas alta alcanzando 30-50% (18), y, en sentido inverso, hasta un 63% de los pacientes con SAHS presentan hipertensión (19). En contra de la idea equivocada de que esta alta proporción de hipertensión entre los pacientes con SAHS era explicada por la concurrencia de obesidad, los estudios de Peppard y Nieto (20,21) establecieron de forma definitiva que esta relación era independiente de este y otros factores de confusión. Otros trabajos han aportado datos clínico-epidemiológicos sobre como se comporta la relación entre el SAHS y la hipertensión. Así, parece existir un efecto dosis respuesta, es decir, cuanto más severo es el SAHS mayor es la prevalencia observada de hipertensión (22). Bixler et al.(23), en un

estudio realizado con 741 varones y 1000 mujeres de edades comprendidas entre 20 y 100 años constataron que la fuerza de la relación entre SAHS y hipertensión se atenuaba con la edad. Estudios posteriores han confirmado asimismo este hecho estableciendo un punto de corte de 60 años de edad, límite a partir del cual cae la fuerza de la asociación (24). La somnolencia podría ser otro factor que modula esta relación, Kapur et al. (25) evidenciaron que esta asociación era mayor en aquellos individuos que referían somnolencia diurna evaluada mediante la autoescala de Epworth. Finalmente, parece ser que la asociación es más evidente en varones que en mujeres (26).

La relación SAHS e hipertensión cobra especial importancia y fuerza en un aspecto clínico tan importante de esta última entidad como es la hipertensión resistente. Logan et al. (27) hallaron SAHS en el 83% de los pacientes de una muestra de individuos afectados de esta entidad. Pedrosa et al. (28) en una serie de 125 sujetos afectados de hipertensión resistente en los que investigaron todas las posibles causas de ésta, evidenciaron que el SAHS era la condición que más frecuentemente se asociaba a esta patología, hallándola en un 64% de casos, muy por delante de la segunda más frecuente que fue el hiperaldosteronismo primario con un 5,6%. Este hecho ha sido reconocido de forma relevante en las guías de manejo de la hipertensión arterial de la ESH/ESC del 2007 (1), así como por el Professional Education Committee of Council for High Blood Pressure Research de la American Heart Association (AHA) en su consenso de hipertensión resistente (29).

2-El SAHS y el patrón circadiano de la hipertensión

El SAHS no solo es causa de hipertensión, sino que también afecta de forma determinante al patrón circadiano de comportamiento de la presión arterial y este hecho puede tener implicaciones adicionales sobre el pronóstico cardiovascular. Verdecchia et al. (30)

constataron que aquellos individuos hipertensos que en la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) atenuaban el descenso fisiológico de la presión arterial al pasar de período diurno a nocturno (*nondippers*), tenían más afectación de órganos diana y mayor morbimortalidad cardiovascular. Existen además evidencias que se desprenden de estudios clínicos como el estudio Dublín (31). En este trabajo, la presión nocturna fue la que mostró mayor validez pronóstica sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular a 5 años si se comparaba con la presión clínica diurna obtenida en la consulta o la media diurna obtenida mediante la misma monitorización. Pues bien, el SAHS se ha relacionado con un patrón circadiano desfavorable. Estudios iniciales de casos y controles revelaron que el patrón desfavorable *nondipper* es mucho más frecuente entre los individuos con SAHS que entre los que no lo tienen (32). En el mismo sentido, otros trabajos realizados con posterioridad en pacientes con SAHS ligero a severo no tratados revelaron que hasta un 84% de pacientes eran no *dippers* (33). Ancoli-Israel et al. (34), en un estudio realizado con 140 sujetos constataron que la dipping ratio (DR), definida como la presión arterial media nocturna dividida por la presión arterial media diurna (*dippers* tienen $DR < 0,9$), era mayor en los individuos con apnea del sueño e hipertensión.

3-El SAHS como causa de hipertensión (aspectos fisiopatológicos).

Los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre el SAHS y la hipertensión en términos generales son dobles siendo determinantes la activación simpática y la disfunción endotelial.

➤ Activación simpática.

Durante los episodios de apnea e hipopnea se desencadenan fenómenos de hipoxia intermitente que activan quimiorreceptores arteriales que, a su vez, median descargas simpáticas. Este aumento de actividad simpática en el SAHS se ha constatado por

diferentes estudios (35,173) y es proporcional al aumento de la presión arterial que provoca, siendo más pronunciado en el contexto de otras alteraciones metabólicas como obesidad y diabetes (188). Estudios realizados con pacientes con SAHS muestran que estos tienen mayor actividad simpática al despertar y mayores incrementos de actividad simpática y presión arterial nocturnos (173). En relación al aumento de la actividad simpática se desencadena una vasoconstricción sistémica, aumento del gasto cardiaco y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, hechos que se relacionan con el desarrollo de hipertensión.

➤ Disfunción endotelial.

Por otro lado, la hipoxia intermitente, la activación simpática, y el estrés oxidativo aumentado, fruto de los radicales libres generados por los fenómenos isquemia-reperfusión asociados a las apneas, acaban por lesionar el endotelio con su consiguiente disfunción lo que también facilita hipertensión. En los pacientes con SAHS se han evidenciado niveles disminuidos de NO producido por el endotelio, perdiéndose su potencial acción vasodilatadora (36). Paralelamente, se ha descrito elevación de los niveles de sustancias vasoconstrictoras producidas asimismo por el endotelio, como la endotelina y la angiotensina II (37) (figura 3).

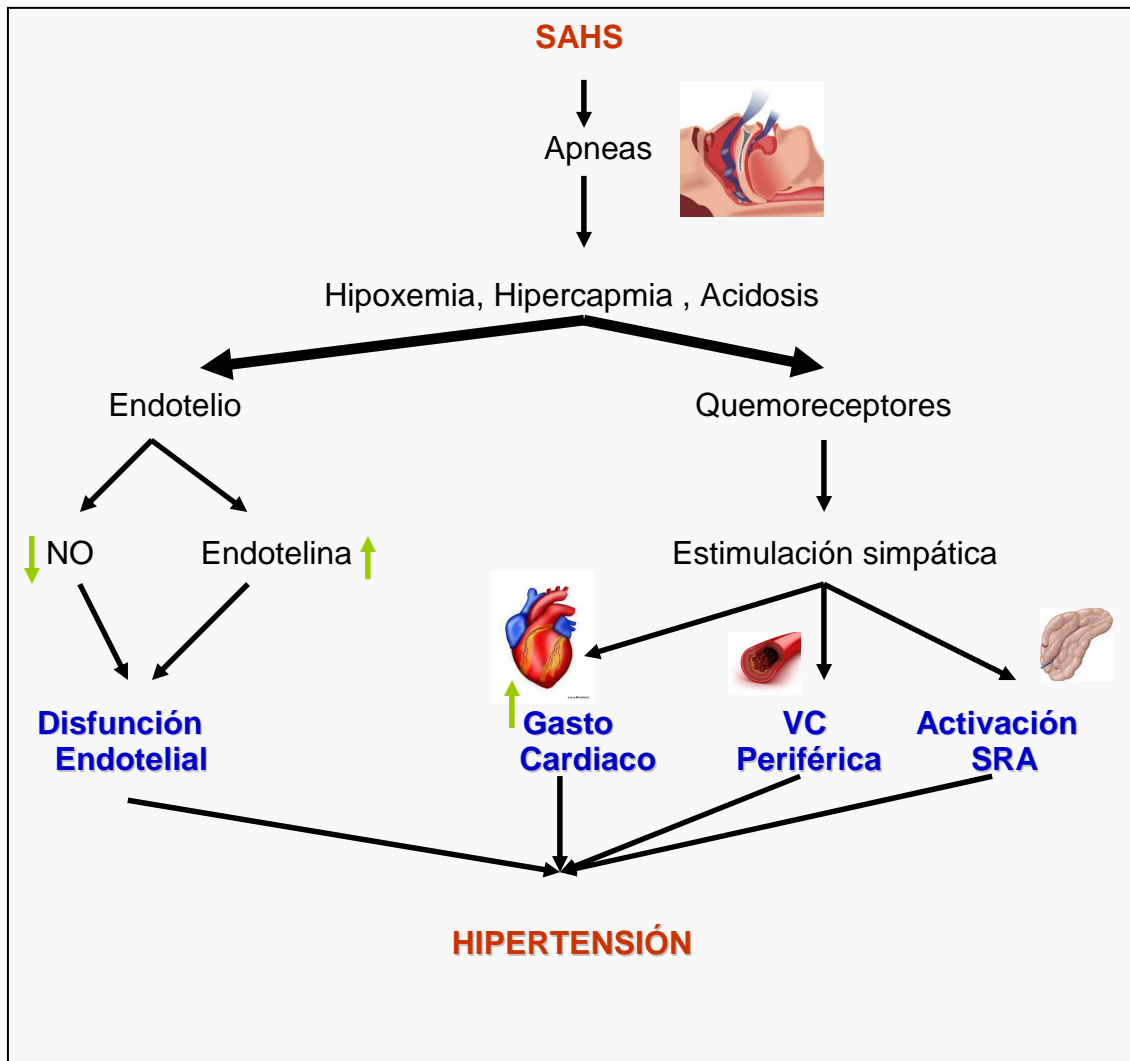


Figura 3. Aspectos fisiopatológicos de la relación SAHS con hipertensión.

Finalmente, cabe mencionar que muestra del reconocimiento de la trascendencia de todas estas evidencias clínicas y fisiopatológicas a favor de la relación independiente entre el SAHS y la hipertensión, el Joint National Committee (JNC), en su VII informe, sitúa al SAHS en un lugar destacado dentro de las causas identificables de hipertensión (38) (tabla III).

Tabla III. Causas identificables de hipertensión según el JNC VII.

Apnea del Sueño.

Causas inducidas o relacionadas con fármacos.

Enfermedad Renal Crónica.

Aldosteronismo Primario.

Enfermedad Renovascular.

Corticoterapia crónica y Síndrome de Cushing.

Feocromocitoma.

Coartación de Aorta.

Enfermedad Tiroidea o Paratiroidea.

- SAHS y riesgo cardiovascular

En términos de afectación de órganos diana de la hipertensión y en forma general de presentación de eventos, todo parece indicar que el SAHS tiene una evidente influencia en un aumento de incidencia.

1/ Aspectos fisiopatológicos.

El mecanismo por el cual el SAHS induce la lesión de la pared vascular y la aterogénesis va más allá de los efectos que se producen por ser causa de hipertensión. Como consecuencia de las apneas se producen fenómenos de hipoxia intermitente a nivel de los órganos que tienen efectos similares a fenómenos repetitivos de isquemia-reperusión,

generándose una gran cantidad de radicales libres (superóxido). El organismo, en principio, tiene capacidad de tamponarlos, pero en el SAHS, la gran cantidad de radicales libres que se produce satura esta capacidad de tamponamiento, con lo cual éstos ejercen su efecto lesivo. Schulz et al. (39) evidenciaron concentraciones aumentadas de radicales libres en la apnea del sueño. Estos radicales libres aumentados, por un lado, producen lesión de las células endoteliales provocando disfunción endotelial, y por otro, interaccionan con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos produciendo peroxidación de los mismos. Las consecuencias de la peroxidación de los ácidos nucleicos, es que ésta induce la transcripción de factores como el factor nuclear (NF)-Kappa B y del factor hipoxia inducible (HIF)-1. La transcripción del (NF)-Kappa B media la síntesis de TNF-alfa y otras citocinas, como la interleukinas 6 y 8 (IL-6,IL-8). Minogutchi et al. (40) documentaron niveles de TNF-alfa elevados en los pacientes con SAHS. El efecto de este aumento del TNF-alfa es que éste induce la expresión de moléculas de adhesión en las células, que a su vez, median la adhesión entre linfocitos, monocitos y endotelio. A parte, se activa el potencial lesivo de linfocitos y monocitos sobre la pared vascular. Estos hechos favorecen la puesta en marcha de los fenómenos que llevan a la formación de la placa de ateroma. El HIF-1, por su lado, induce angiogénesis, remodelado y reactividad vascular. El marcador que expresa la actividad de todas estas vías es la proteína C reactiva, cuya síntesis hepática se halla aumentada como consecuencia de la acción de la IL-6 (41). Asimismo, la PCR tiene, como sabemos, un importante valor pronóstico en la morbimortalidad cardiovascular.

A parte de todo esto, existen evidencias de que el SAHS desencadena anomalías en los procesos de la coagulación, aumentando la viscosidad plasmática y la activación plaquetaria (42).

El SAHS se ha relacionado también con insulinresistencia independientemente de la concurrencia de obesidad (43), fenómeno metabólico que además es proporcional al grado de hipoxia nocturna (44,45,46). Ésto deriva en gran parte del aumento de actividad simpática que genera el síndrome que, a su vez, supone un potente estimulador de la lipólisis con génesis de gran cantidad ácidos grasos libres. Los efectos metabólicos de estos ácidos grasos a nivel hepático y sobre el perfil lipídico que se vuelve más desfavorable, los citamos con anterioridad, pero además, a éstos hay que añadir que reducen la captación de glucosa por parte del músculo esquelético. El estado de insulinresistencia podría facilitar la aparición de diabetes. Botros et al. (47), en un estudio observacional realizado con 1233 pacientes, evidenciaron que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes. Otros estudios, asimismo, han relacionado el síndrome de forma independiente con el desarrollo de diabetes (48,49). La insulinresistencia y la hiperinsulinemia resultado de ésta tienen sabidos efectos vasculares desfavorables que contribuyen al desarrollo de enfermedad cardiovascular.

2-Efectos potenciales potenciales del SAHS sobre diferentes órganos.

a/ SAHS y afectación cardiaca

- Hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica.

La vasoconstricción sistémica, fruto del aumento de la actividad simpática, supone un aumento de la postcarga del ventrículo izquierdo. La distensión de la caja torácica con la vía aérea superior cerrada que ocurre durante las apneas, genera una presión negativa intratorácica, que aumenta el retorno venoso hacia la aurícula derecha aumentando, en consecuencia, la precarga. Estos aumentos de precarga y postcarga desencadenan el remodelado ventricular facilitando la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (50) y la disfunción diastólica (DD) (51,52). El SAHS no sólo podría ser un elemento potenciador

de la HVI asociada a la HTA, sino que se ha constatado que los pacientes con SAHS muestran tendencia a presentar HVI incluso en la ausencia de concurrencia de hipertensión (53). La HVI es un factor predisponente para morbimortalidad cardiovascular y, por tanto, un marcador de riesgo cardiovascular (54).

No sorprende el hecho de que los individuos con SAHS muestren mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca tanto diastólica como sistólica clínicas (51, 55, 56), si tenemos en cuenta que la HVI y la DD ecocardiográficas son las alteraciones estructurales y funcionales que preceden a estos procesos en su desarrollo. El mecanismo fisiopatológico por el que el SAHS facilita el desarrollo de insuficiencia cardiaca es múltiple. Participan sus efectos sobre el tono simpático, la precarga y la postcarga, así como el incremento en el riesgo de infarto de miocardio (57) con sus consiguientes secuelas sobre la función ventricular. Una vez presente la insuficiencia cardiaca se establece un peligroso círculo vicioso, ya que al parecer, con el deterioro de la función ventricular, se añaden a las apneas obstructivas apneas centrales (58). Ello se debe al desarrollo paralelo al de la enfermedad de una inestabilidad ventilatoria relacionada con una reducción del control neurológico de la musculatura faríngea y diafragmática. En términos generales, de un 11-53% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan apnea del sueño (59,60).

- Cardiopatía isquémica y muerte súbita.

Los estudios de Pecker et al. (61, 62, 63) relacionaron de forma independiente al SAHS con el desarrollo de cardiopatía isquémica. El mecanismo por el cual se produce la lesión de las arterias coronarias parece estar relacionado con la hipoxia e hipercapnia durante las apneas nocturnas. Éstas, por un lado, inducen activación simpática y, por otro, hipoxia orgánica y estrés oxidativo que causan inflamación y disfunción endotelial. Los hallazgos de Marin et al. (57) en SAHS severos no tratados con CPAP que presentaban un incremento de infartos de miocardio fatales y no fatales en un seguimiento a 10 años,

parecen coherentes con estos datos. No sólo el síndrome parece relacionarse clínicamente con la enfermedad coronaria, sino que su concurrencia en un individuo ya diagnosticado de ésta parece empeorar su pronóstico (64). Sin duda, ello se debe a las consecuencias fisiopatológicas de las apneas que desencadenan episodios de angina en estos pacientes. En este sentido, Hanly et al. (65), evidenciaron un incremento de incidencia en cambios en el segmento ST durante el sueño en pacientes con SAHS y enfermedad coronaria, cambios que correlacionaban con la severidad de los eventos respiratorios. Ello también podría explicar porque el 50% de las muertes súbitas en los pacientes con SAHS tiene lugar durante las horas de sueño, de 20.00 a 6.00h, en contraposición a lo que suele ocurrir en el resto de población que suelen ser en horas más tardías, de 6.00 a 11.00h, en el llamado periodo ventana de vulnerabilidad cardiovascular (66). No obstante, esta evidencia podría deberse a la relación del síndrome con arritmias.

De la misma manera que los hallazgos derivados del Sleep Heart Health Study parecen puntualizar la relación entre el SAHS y la Hipertensión (24), también parecen hacerlo en lo que respecta a la relación del síndrome con la insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Así, Gottlieb et al. (67), en un estudio prospectivo con un tiempo de seguimiento medio de 8,7 años, que incluyó 1927 varones y 2495 mujeres con edades superiores o iguales a 40 años, evidenciaron dos hechos destacables; el primero era que la asociación del SAHS con la enfermedad coronaria no era tan fuerte como se pensaba y, el segundo, que esta asociación puede atribuirse a varones de edades entre 40 a 70 años pero no en mujeres, poco representadas en estudios previos al respecto. Los mismos hallazgos respecto al sexo ocurrían cuando el análisis se llevaba a cabo con respecto a insuficiencia cardíaca (67).

- Arritmias.

Si el SAHS se relaciona con un notable incremento de la actividad simpática, no es de extrañar que se haya documentado en este un aumento en la incidencia de taquiarritmias. En el Sleep Heart Health Study se evidenció un aumento de 4 veces de la prevalencia de fibrilación auricular en los pacientes con SAHS e IAH ≥ 30 , así como extrasistolia ventricular y taquicardias ventriculares (68). Estudios posteriores como el MrOS Sleep Study, realizado con individuos de más de 65 años, orientan a que la asociación de la apnea del sueño con la fibrilación auricular, como ocurriría con la hipertensión, parece perder fuerza con la edad. Este mismo trabajo realizado en individuos de edad avanzada relaciona más las apneas obstructivas con la extrasistolia ventricular y las apneas centrales con la fibrilación auricular (69). Vista la fisiopatología del síndrome parecería que todo lo esperable serían taquiarritmias. Es por esto que lo que en principio sí puede sorprender es la mayor incidencia de bradiarritmias registradas (bloqueos auriculoventriculares) en el síndrome (70). Este hecho llega hasta tal punto que algunos hayan sugerido realizar una polisomnografía antes de plantearse la implantación de un marcapasos. Estas bradiarritmias quizá sean la expresión de respuestas reflejas parasimpáticas inducidas por las apneas.

b/ SAHS y patología vascular cerebral.

- El SAHS como causa de ictus.

El SAHS y la patología vascular cerebral parecen relacionarse de forma bidireccional. La prevalencia del síndrome entre los pacientes que han sufrido un ictus supera el 60% (71, 72). Un metaanálisis que incluía 2343 pacientes con diferentes tipos de patología vascular cerebral (ictus isquémico, hemorrágico o accidentes isquémico transitorio) evidenció que la frecuencia de apnea del sueño definida como un IAH superior a 5 fue del 72%, y hasta un 38% de sujetos presentaban IAH superior a 20. Además, en la gran mayoría de los

casos en estos individuos las apneas eran de tipo obstructivo (73). Estos hallazgos no despejan la incógnita de si el SAHS en estos pacientes era sólo una consecuencia o también podía postularse como causa. Afortunadamente disponemos de estudios observacionales de cohortes que confirman al SAHS como factor de riesgo independiente de patología vascular cerebral. Yaggi et al. (74), en un estudio realizado con 1022 pacientes de los cuales 687 tenían SAHS en base a los resultados de la polisomnografía a los que se realizó un seguimiento que fue de media de 3.4 años en el grupo de casos y 3.3 años en el grupo de controles, evidenciaron que el SAHS, tras ajustar potenciales factores de confusión como edad, sexo, raza, tabaquismo, consumo de alcohol, IMC, presencia o ausencia de diabetes, hiperlipidemia, fibrilación auricular e hipertensión, se asocia de forma independiente con ictus o muerte. Otros estudios realizados con pacientes de entre 30 a 60 años demostraron que tener al inicio del seguimiento un IAH ≥ 20 , aumentaba de forma independiente la odds ratio para ictus (3,83; 95% CI) cuando se compara con tener un IAH < 5 en la polisomnografía (75). Más evidencias confirman esta relación específicamente en población española de edad más avanzada (70-100 años) y con SAHS severo (IAH ≥ 30) (76).

De la misma forma que ocurre en las relaciones SAHS e hipertensión y SAHS enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca, el análisis de los datos derivados del Sleep Heart Health Study también puntualizan la relación SAHS e ictus en lo que respecta al sexo. Así, en un trabajo realizado con 5422 participantes (2462 varones) con un periodo medio de seguimiento de 8,7 años tras el estudio de sueño, el SAHS parece relacionarse de forma más evidente con el riesgo de ictus en el sexo masculino. En varones con hallazgos en la polisomnografía basal de un IAH en un rango entre 5 y 25, por cada unidad de incremento del IAH el riesgo de ictus se incrementaba un 6%. En cambio, en mujeres, el incremento de riesgo sólo se evidenció en aquellas que tenían un IAH superior

a 25 en el estudio de sueño, restringiéndose, por tanto, sólo la asociación al SAHS severo en este sexo (77).

Los mecanismos fisiopatológicos que explicarían la relación causal entre el SAHS y el ictus incluirían múltiples aspectos. Entre éstos están cambios hemodinámicos derivados del aumento de la actividad simpática que acontecen durante las apneas (78) con reducciones paralelas de la saturación de oxígeno de la hemoglobina en el tejido cerebral durante las mismas (79), descenso en el flujo cerebral (80,81,82), embolismo paradójico (83) y estado de hipercoagulabilidad que comporta el síndrome (42,84). Además, existen otros mecanismos fisiopatológicos como el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, responsables de la generación de daño vascular. Tampoco tenemos que olvidar el aumento de riesgo de fibrilación auricular que concomitantemente comporta el síndrome (68), ya que consecuencia de este puede derivar un incremento del riesgo de embolismo cerebral.

- El SAHS y afectación de troncos supraórticos (El índice íntima media).

No solo se ha podido asociar al SAHS con un aumento del riesgo de ictus sino también con signos de afectación precoz vascular cerebral como es la afectación de índice íntima media. Numerosos estudios han demostrado la asociación del grosor íntima media con enfermedad cardiovascular, riesgo de infarto y accidente cerebrovascular (85,86).

En lo que respecta a la apnea del sueño, Suzuki et al. (87), documentaron una afectación mayor de la pared vascular en pacientes con SAHS en términos de alteración de los índices íntima media carotídeos, independientemente de la concurrencia de otros factores de confusión como la hipertensión. Más recientemente, Drager et al. (88), evidenciaron similares afectaciones del índice íntima media en pacientes con sólo SAHS que en los que presentaban sólo hipertensión, comparados con controles sin estas entidades. Los individuos con concurrencia de SAHS e hipertensión eran los que presentaban mayores índices íntima media. Paralelamente en este trabajo, no sólo se analizaban alteraciones

estructurales sino también funcionales. Así, analizando la distensibilidad carotídea por ecografía, esta afectación funcional era mayor en hipertensos y, sobre todo, en hipertensos con SAHS. Todo ello sugiere que la asociación de SAHS e hipertensión tiene efectos aditivos proaterogénicos.

- El SAHS como comorbilidad en la fase aguda del ictus

No sólo el SAHS parece ser un factor de riesgo para ictus, sino que cuando mediante polisomnografía se evalúa la presencia del síndrome en individuos que han sufrido un evento cerebrovascular, ya sea isquémico o hemorrágico, éste se presenta con una alta frecuencia de forma significativa. Johnson et al. (89), en un metaanálisis que incluía 2343 individuos con ictus de cualquier origen o tipo (transitorio, isquémico o hemorrágico) hallaron un 72% de pacientes tenían un IAH superior a 5 y hasta un 38% un IAH superior a 20. La gran mayoría de pacientes presentaron apneas obstructivas y solo un 7% de pacientes tenían apneas primariamente centrales. La localización del ictus y el tipo no afectaron al porcentaje de pacientes con SAHS. La presentación de SAHS fue más común en varones o en aquellos pacientes con antecedentes de recurrencia de eventos o ictus de etiología no aclarada. Asimismo, la concurrencia de un SAHS tras un ictus podría empeorar su pronóstico con mayor morbilidad, afectación funcional, hospitalización y mortalidad (90,91).

c/ El SAHS y la afectación renal

- Evidencias epidemiológicas de la relación entre enfermedad renal y SAHS.

La relación entre el SAHS y la enfermedad renal como con otras entidades, también parece ser bidireccional. Por un lado, en pacientes con enfermedad renal crónica la prevalencia de SAHS es sustancialmente más alta que en la población general. En pacientes en diálisis o insuficiencia renal terminal la prevalencia oscila entre el 30-50%

(92,93). Esta alta prevalencia podría relacionarse primariamente con la enfermedad renal, ya que un tratamiento con diálisis intensiva nocturna o el trasplante renal parece reducir drásticamente los eventos apneicos (92,94). Esta prevalencia aumentada de SAHS, aunque en menor grado, también parece tener lugar en estadios menos evolucionados de enfermedad renal. Sim et al. (95), evidenciaron en comparación con controles sin enfermedad renal una odds ratio aumentada para SAHS en pacientes con afectaciones más moderadas de la función renal. Así las odds ratio para apnea del sueño en pacientes con filtrados glomerulares de 75-89, de 60-74, de 45 a 59 y de 30-44 ml/min por 1.73 m² en relación a sujetos con función renal normal fueron de 1.22, 1.18, 1.32 y de 1.42 respectivamente. Todo ello después de ajustar por edad y sexo.

- Aspectos fisiopatológicos de la relación entre patología renal y SAHS.

Entre los mecanismos fisiopatológicos que se han postulado para explicar esta asociación en estadios avanzados de la enfermedad renal se encuentran dos. Por un lado la sobrecarga de volumen que se desplaza a tejidos faríngeos y parafaríngeos produciendo edema intersticial, hecho que contribuye al estrechamiento de la vía aérea, por otro, la uremia, que tiene una doble acción central y periférica. A nivel central inestabiliza el centro respiratorio, y a nivel periférico, la uremia produce miopatía y neuropatía que afecta a la musculatura y a la vía aérea superior facilitando su colapsabilidad. Beecroft et al. (96), en un estudio de casos y controles, constataron este estrechamiento faríngeo en pacientes con insuficiencia renal terminal. En estadios menos evolucionados de enfermedad renal, el estado inflamatorio crónico que supone la insuficiencia renal crónica puede contribuir a este edema que estrecha la vía respiratoria superior.

- El SAHS como causa de la progresión de la enfermedad renal.

Particularmente interesante es si el SAHS participa en la progresión de la enfermedad renal. Este hecho parece lógico si tenemos en cuenta los efectos del síndrome que

mencionamos con anterioridad de producir hipertensión, facilitar la aterogénesis y la disfunción endotelial mediante la acción de radicales libres. La microalbuminuria y la proteinuria se han postulado como marcadores de disfunción endotelial. No obstante, no hay que olvidar que muchos sujetos con SAHS son obesos y, la obesidad, es causa conocida independiente de hiperfiltración, crecimiento glomerular y proteinuria (97). Ello plantea la duda de si el aumento de microalbuminuria y proteinuria evidenciado en los pacientes con SAHS en algunos estudios se debe a este factor de confusión, la concurrencia de obesidad. Los hallazgos de Fallux et al. (98) en un estudio realizado con 496 sujetos con diferentes grados de severidad de SAHS van en contra de esto. En este trabajo se evidenció que tener en la polisomnografía un IAH > 30 se asocia a mayores ratios albumina/creatinina que cuando el resultado es normal IAH < 5, ello tras ajustar IMC. Estas diferencias se mantenían incluso excluyendo a sujetos con FG < 60ml/min/1.73 m². Canales TM et al. (99), en un estudio realizado con 507 individuos de edades avanzadas (67 años o más), hallaron que tener un índice de alteración respiratoria (IAR) ≥ 30 se asociaba a mayores ratios albumina /creatinina (9.35 mg/g creat.) que tener un IAR < 5 (6.72 mg/g creat.). Esta asociación sólo se explicaba, en parte, por la mayor concurrencia de hipertensión, diabetes y obesidad entre los pacientes que tenían el síndrome. Después de ajustar estos factores de confusión, el porcentaje de tiempo durante la polisomnografía que el sujeto permanecía con una saturación inferior al 90% (CT90) se asoció de forma independiente con mayor excreción urinaria de albúmina. Este trabajo aporta información adicional, en el sentido de que el factor crítico para la afectación glomerular podría ser la hipoxemia. Otros estudios de menor tamaño y con otros tipos de diseño han mostrado asociación de SAHS y excreción urinaria de albúmina específicamente en hipertensos ajustando el IMC (100). El hecho de que además haya evidencias de que el tratamiento del SAHS con CPAP mejore la proteinuria en estos

sujetos, aumentaría la sospecha de la implicación del síndrome en el daño renal (101). No obstante, la ausencia en otros trabajos de hallazgo de relación entre el SAHS y proteinuria (102), o de una relación independiente del IMC (103), hace que todavía exista cierta incertidumbre sobre el efecto del síndrome en la excreción urinaria de albúmina, aunque estos últimos estudios sean de menor envergadura.

A pesar de todo ello, podríamos considerar que el SAHS como causa definida de hipertensión podría ser un factor de riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica, ya que la hipertensión está bien definida como un importante factor en este sentido (104). Una vez se deteriora la función renal, en base a aspectos fisiopatológicos y resultados de estudios clínicos anteriormente mencionados, aumentaría la prevalencia y severidad del síndrome, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad renal, estableciéndose así nuevamente un peligroso círculo vicioso (figura 4).

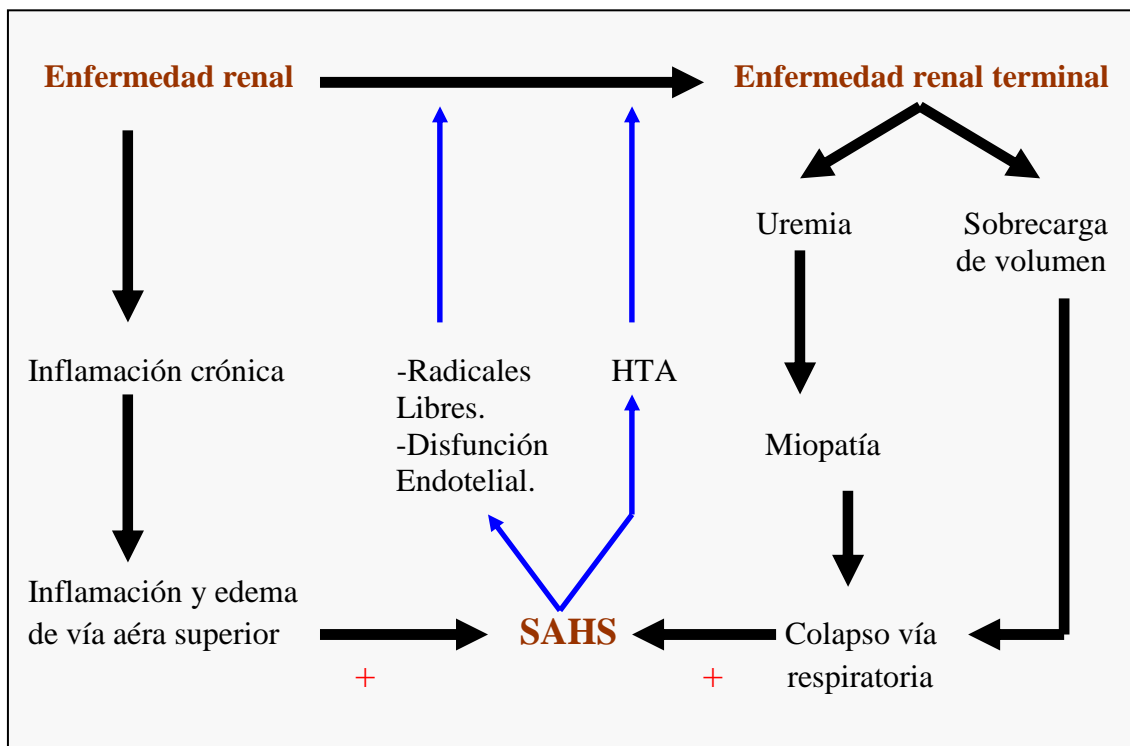


Figura 4. Aspectos fisiopatológicos de la relación SAHS y enfermedad renal.

2.2.2. ¿Cómo debería influir esta información en la valoración clínica del caso aportado?

Volviendo al caso clínico, queda claro que a pesar de parecer un detalle intrascendente en la historia, el hecho de roncar, no debe pasar inadvertido en un paciente que nos consulta por hipertensión. Lejos de ésto, parece fundamental para el abordaje integral del riesgo vascular profundizar en este aspecto para descartar un SAHS. Ya hemos visto que el síndrome no sólo es causa de hipertensión, sino que puede dificultar su control, potenciar la afectación de órganos diana de la misma, tanto a nivel cerebral, cardíaco, como probablemente renal. Asimismo, también puede empeorar aspectos metabólicos que asocian los pacientes hipertensos como el perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonato, presentes en nuestro paciente. El SAHS parece tener por tanto un impacto muy significativo en la morbimortalidad cardiovascular. Deberíamos pues en nuestro paciente profundizar en el diagnóstico, utilizando todos los instrumentos de los que disponemos en la consulta que nos pueden ayudar a mejorar el screening diagnóstico.

2.2.3. Instrumentos de los que disponemos en la consulta para poder sospechar el SAHS

Superada con amplias evidencias la cuestión de si el SAHS es importante en el riesgo cardiovascular del paciente, queda clara la necesidad en la práctica clínica de disponer de instrumentos útiles que permitan identificarlo precozmente y, asimismo, seleccionar mejor a los pacientes candidatos a la realización de un estudio de sueño (polisomnografía o poligrafía), pruebas con una notable demanda y demora en la realización en muchos centros.

Sería pues interesante plantear que instrumentos o información clínica de uso potencial en las unidades de hipertensión y en el ámbito de la atención primaria nos pueden ayudar en el diagnóstico del SAHS.

Perímetro del cuello

Kushida et al. (105), en un estudio clásico, evidenciaron que un perímetro del cuello superior a 40 cm tenía una sensibilidad del 61% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de SAHS independientemente del sexo. Varios trabajos confirman que de diferentes variables antropométricas como el IMC, perímetro de cintura y perímetro del cuello, es justamente esta última la que tiene mayor valor predictivo para SAHS (106, 107, 108). Respecto al punto de corte de perímetro de cuello para estimar SAHS, aunque se establece en términos generales en base a resultados de los trabajos más determinantes que es de 40 cm, éste puede variar en función de la población estudiada y del punto de corte de IAH a estimar. Así, en sujetos remitidos a nivel hospitalario para cirugía bariátrica para estimar un IAH superior o igual a 15, se ha descrito un límite de 43 cm con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 83% (109). El valor predictivo del perímetro de cuello respecto al SAHS no parece modificarse con el IMC, manteniéndose incluso en sujetos muy obesos (110).

IMC, perímetro abdominal y cociente cintura cadera.

Los resultados respecto al valor predictivo de estas variables muestran menos impacto y mayor variabilidad según el estudio. En el trabajo que en principio revestiría mayor interés por estar realizado en población general, Caffo et al. (106), hallaron que el IMC era la segunda variable más importante con una influencia relativa significativamente menor que la del perímetro del cuello. Con todavía menor impacto se encontraba el

perímetro de cintura, por detrás de otras variables como perímetro de cuello, IMC, edad, frecuencia con que se ronca.

Respecto al IMC, aunque existen estudios que documentan el valor predictivo para diagnóstico de SAHS en ámbitos diferentes del de la población general como es el de sujetos remitidos a una unidad de sueño (107,108), parece que esta variable falla al intentar establecer una correlación entre la misma y la severidad del SAHS (110, 111, 112). En el mismo sentido, otros trabajos realizados en nuestra área geográfica, específicamente con individuos remitidos a unidad del sueño, tampoco hallaron correlación entre IMC y severidad del SAHS (113).

El hallazgo de un valor predictivo superior para SAHS del perímetro del cuello en relación al IMC parece revelar que más que el grado de sobrepeso, el factor que es crítico es la distribución de la grasa a nivel corporal. Una distribución troncular parece ser determinante. Otras variables que expresan esta distribución troncular que parecerían tener interés respecto al SAHS son el perímetro de cintura (106, 108) o el índice cintura/cadera. Respecto a este último, en pacientes remitidos a una unidad del sueño, tener un cociente cintura/cadera superior a 1 en varones y superior a 0.85 en mujeres se asocia a un riesgo 2.6 veces mayor de tener SAHS.

Escala de Epworth

La escala de Epworth (114) es un autotest de 8 preguntas en relación a situaciones de la vida diaria. Sirve para estimar excesiva somnolencia diurna, no para estimar SAHS. Se puntúa de 0 a 24 puntos y ha sido validada en población española (115). Aunque a nivel general se considera anormal cuando la puntuación del test es superior o igual a 10 puntos, los estudios realizados en población española apuntan a que una puntuación de 12 podría ser el límite superior de la normalidad (116). La Escala de Epworth puede ser útil

en la elaboración de modelos predictivos de SAHS que combinan varias variables clínicas y epidemiológicas.

Grados de Mallanpati y Friedman

La exploración de la vía aérea superior puede ser un elemento fácil y sencillo que puede realizarse en la consulta y que nos puede permitir estimar la posibilidad de SAHS en un paciente dado. No obstante, pese a su sencillez, los médicos que tratan a pacientes hipertensos no suelen estar avezados en su realización. Mallanpati et al. (117), publicaron un trabajo en el cual utilizaban la posición del paladar blando en relación a la lengua al abrir la boca y sacarla con el paciente sentado como indicador de intubación endotraqueal difícil. Los estudios realizados para evaluar el valor diagnóstico de esta escala para establecer riesgo de SAHS ofrecen resultados variables. Liistro et al. (118), en un estudio realizado con 202 sujetos remitidos a una unidad de sueño para descartar SAHS, evidenciaron que grados altos de la escala, que justamente son los que revelan más obstrucción, eran un factor predisponente para SAHS sólo si se asociaban a obstrucción nasal. Controvertidamente, un metaanálisis de varios estudios realizados sobre el valor diagnóstico de la escala de Mallanpati en pacientes con sospecha de SAHS concluyó que no era un instrumento de valor diagnóstico añadido para descartar el síndrome (119).

Esta escala fue modificada con posterioridad a su descripción por Friedman et al. (120) en base a dos conceptos. El primero, era explorar sin hacer sacar la lengua al paciente ya que durante el sueño, en las apneas, el paciente no tiene la lengua en posición protuida; observamos por tanto su posición natural. El segundo, es establecer una clasificación en 4 grados en base a la posición del paladar blando en esta situación (tabla IV).

Tabla IV. Clasificación de Friedman.

Grado	Visualización anatómica
Grado I	Visualización de la úvula entera y amígdalas y pilares.
Grado II	Visualización de la úvula pero no las amígdalas.
Grado III	Visualización del paladar blando pero no de la úvula.
Grado IV	Solo visualización del paladar duro.

Esta clasificación parece ser un indicador clínico de SAHS. Barceló et al. (121), en un estudio realizado en el entorno de una unidad de sueño con 301 pacientes en el que a parte del grado de Friedman se recogían otras variables antropométricas como IMC, perímetro de cuello, y no antropométricas como edad y sexo, hallaron que sólo el grado de Friedman mostró una relación relevante con la severidad del SAHS evidenciada en el estudio de sueño.

Cuestionarios clínicos

Se han desarrollado diversos cuestionarios clínicos con el objetivo de constituirse como instrumentos fáciles, rápidos y sencillos que ayuden a los médicos de diferentes especialidades a aumentar el grado de sospecha diagnóstica de SAHS. Estos cuestionarios han sido desarrollados y validados en diferentes poblaciones y ámbitos asistenciales, como son consultas de preoperatorios de anestesia, atención primaria y unidades de sueño. Estos entornos de desarrollo y validación, heterogéneos entre unos trabajos y otros, hacen

que muchas veces los resultados de un estudio con un cuestionario determinado no sean generalizables. La mayoría no se utilizan en atención primaria ni en consultas de riesgo cardiovascular, ya sea por falta aplicabilidad en las poblaciones que se tratan en estos ámbitos, falta de tiempo o escaso conocimiento de los mismos por los profesionales implicados, o porque a pesar de todo, no son instrumentos tan sencillos y rápidos como se pretende, es decir poco factibles. Entre estos cuestionarios cabe destacar los cuestionarios Berlin, SDQ (sleep disorders questionnaire), ARES, Wisconsin, STOP, STOP-Bang, Haraldsson, Apnea Score y ASA checklist, entre otros. A continuación destacamos los siguientes por ser los más estudiados:

1-Cuestionario Berlín (tabla V). Es un cuestionario de 11 items que incluye aspectos clínicos relacionados con el SAHS como roncar, somnolencia diurna, fatiga, obesidad o hipertensión (122). Es un instrumento validado para identificar individuos con riesgo de tener SAHS en diferentes ámbitos asistenciales entre el que se encuentra atención primaria. Según el entorno en el que se aplique, su sensibilidad oscila entre el 54 y el 86% y su especificidad entre el 43 y el 87 % (122, 123,124).

Tabla V. Cuestionario Berlín.

Categoría 1

- 1/ ¿Ronca usted?
- 2/ Si ronca, ¿Cuánto de fuerte es?
- 3/ ¿Con que frecuencia ronca?
- 4/ ¿Ha molestado su ronquido a otra gente?
- 5/ ¿Alguien le ha dicho que deje de respirar mientras duerme?

Categoría 2

- 6/ ¿Con que frecuencia se siente cansado o fatigado después de dormir?
- 7/ ¿Durante su tiempo de vigilia, se ha sentido cansado, fatigado o no estar a la altura?
- 8/ ¿Ha cabeceado o se ha dormido durante la conducción de un vehículo?
- 9/ Si la respuesta es sí, ¿con qué frecuencia ocurre ello?

Categoría 3

- 10/ ¿Tiene la presión arterial alta?

Respuestas

-Ítems 1,4,8,10:

si=1, no=0, no se=0

-Ítem 2:

Algo más fuerte que respirar=0, tan fuerte como hablar=0, más fuerte que hablar=1, muy fuerte- puede oírse en habitaciones adyacentes=1

-Ítems 5,6,7,9:

Casi cada día=1, 3-4 veces a la semana=1, 1-2 veces a la semana=0, 1-2 veces al mes=0, nunca o casi nunca=0.

Puntuación

Categoría 1 es positiva si la puntuación total es ≤ 2

Categoría 2 es positiva si la puntuación total es ≤ 2

Categoría 3 es positiva si la respuesta al ítem 10 o si el IMC es superior a 30 Kg./ m².

Alto riesgo de SAHS: 2 o más categorías puntuadas como positivas.

Bajo riesgo de SAHS: solo 1 o ninguna categoría puntuada como positiva.

2-Cuestionario ARES. Es un cuestionario que combina ítems del cuestionario Berlín (122), índice de Flemons (125) y escala de Epworth (114). El índice de Flemons es una regla de predicción basada esencialmente en el perímetro del cuello. La circunferencia del cuello en centímetros se ajusta al alza si el paciente padece hipertensión (se añaden 4 cm), es roncador habitual (se añaden 3 cm), o si se documentan crisis asfícticas por la noche

(se añaden 3 cm). En este índice, la probabilidad se estratifica en 3 niveles según el resultado final ajustado de perímetro del cuello. La probabilidad es baja si el resultado es de menos de 43 cm, intermedia (43-48 cm), alta (más de 48 cm). El cuestionario ARES es un instrumento validado (126) que estratifica a los pacientes en 3 niveles de riesgo para SAHS (no significativo, bajo y alto riesgo). En el ámbito de conductores de camiones el cuestionario ARES aportó una sensibilidad del 94% y una especificidad del 79% para asignar riesgo de SAHS.

3-Cuestionario Wisconsin. Es un test sencillo de 3 preguntas sobre el hábito de roncar (habitual, extremadamente fuerte o pausas respiratorias durante el sueño). Ha sido estudiado de forma prospectiva en población general (17,127). Para screening de un IAH ≥ 5 tiene una sensibilidad del 79-95% y una especificidad del 46-64%. Para un IAH ≥ 15 la sensibilidad en el único estudio que lo valoró fue del 87% y la especificidad del 40% (17).

4-Cuestionario SDQ. Fue validado sólo en pacientes remitidos a clínicas o unidades de sueño (128). Se diseñó para screening de diferentes patologías relacionadas con el sueño como apnea del sueño, narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas y trastornos psiquiátricos del sueño. Los ítems específicos de la apnea del sueño constituyen el cuestionario SA-SDQ. Este último es un cuestionario complejo que incluye 12 ítems, a cada uno de los cuales se asigna una puntuación en base a una escala predeterminada. En su descripción original presenta una sensibilidad para SAHS del 85% en varones y del 88% en mujeres, con unas especificidades respectivas del 76 y 81%.

5-Cuestionarios STOP y STOP-Bang. El cuestionario STOP es un cuestionario simple de 4 preguntas basadas en roncar (S = snoring), cansancio diurno (T = tired), cese de respiración durante el sueño (O = observed stop), e hipertensión (P = pressure), a las que se contesta si o no. Fue desarrollado y validado en el ámbito de las consultas

preoperatorios de anestesiología en individuos de 18 o más años (129). Tiene la gran ventaja de ser un autotest que solo precisa 1 minuto para ser contestado. En este ámbito de consultas preoperatorias, en población masculina con edad superior a 50 años y IMC superior a 35, parece tener un valor predictivo positivo para SAHS con IAH superiores a 5, 15 y 30 moderado-alto con sensibilidades del 65, 74 y 79.5% y especificidades del 60, 53 y 48% respectivamente.

Con el objetivo de mejorar la sensibilidad del cuestionario STOP se desarrolló un modelo que combinaba las preguntas del STOP con el IMC, edad, género y circunferencia del cuello. Es el STOP-Bang, que puede considerarse una escala o modelo combinado de variables clínicas, antropométricas y sociodemográficas. Este modelo mejora las sensibilidades para IAH superiores a 5, 15 y 30 que llegaron a ser del 83.6, 92.9 y 100% en pacientes de preoperatorios de anestesia. Un estudio que incluía 4770 pacientes del Sleep Heart Health Study, que comparó los cuestionarios STOP, STOP-Bang y Epworth, evidenció que el STOP-Bang tenía mayor sensibilidad que el STOP para SAHS moderado (IAH>15) 87% y severo (IAH>30) 70,4%, pero el cuestionario STOP tenía mayor especificidad para este último grado de SAHS (130). En el ámbito de pacientes remitidos a una unidad de sueño para la realización de una polisomnografía diagnóstica, un estudio que incluía 1426 pacientes y que evaluó la utilidad de la escala STOP-Bang para estimar la severidad del SAHS confirmó la utilidad del uso de la misma con esta finalidad (131). Con el mismo objetivo, este cuestionario demostró también su utilidad también en población asiática (132).

A modo de resumen y, en términos generales, podemos concluir que estos cuestionarios tienen una sensibilidad adecuada, pero peor especificidad, que baja significativamente cuando se aplican en población general en la que es francamente baja. Además, una completa revisión sistemática de los mismos (133) concluía de una forma acertada que

existía mucha inconsistencia en los estudios realizados con los cuestionarios clínicos en base a la heterogeneidad en su diseño.

Modelos combinados

Las escalas combinadas suponen instrumentos que para estimar el SAHS reúnen variables clínicas y antropométricas. De hecho, muchos cuestionarios clínicos son de facto escalas combinadas, en tanto en cuanto recogen en sus preguntas información sobre datos antropométricos como el perímetro del cuello o IMC. Tal es el caso de los cuestionarios ARES, STOP-Bang, ASA Checklist o SA-SDQ.

La sensibilidad y especificidad de estos modelos varia sustancialmente en función de 3 factores críticos como son la población estudiada, si es general o pacientes remitidos a una unidad del sueño, el grado de apnea del sueño que pretenden estimar y, finalmente, la metodología seguida por el estudio en el que se basa el modelo (106,134,135,136,137).

A parte de modelos combinados que incluyen ítems clínicos y variables antropométricas, existen otros que incluyen valoración de aspectos relacionados con la anatomía de la vía aérea superior en base a la clasificaciones de Mallampati o Friedman. Tales son los modelos probados prospectivamente como el de Kushida et al (105), los obtenidos en estudios retrospectivos realizados con enfermos remitidos a unidades de sueño como el NAMES (neck circumference, airway clasification, comorbidities, Epworth scale, and snoring) (138), u otros desarrollados en nuestra área geográfica (139).

2.2.4. Resolución del caso

Nuestro paciente roncopata hipertenso tiene un perímetro de cuello de 44 cm, un IMC de 37.31 Kg/m² y un perímetro abdominal de 114 cm. En base a la información anteriormente aportada, estos datos antropométricos aumentan la probabilidad de un SAHS asociado. A pesar de ello, en su momento no se exploró la vía aérea superior, ni tan siquiera se evaluó objetivamente mediante la escala de Epworth la asociación a somnolencia. Esto es debido, esencialmente, a no ser exploraciones o evaluaciones que se realicen de forma habitual en consultas de hipertensión o de riesgo vascular. Cabe pues buscar instrumentos que, de una manera sencilla y rápida, aporten información adicional sobre la posible asociación de SAHS. Instrumentos a los que sí estén habituados los médicos que tratan hipertensos. ¿Podría ser la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) uno de estos instrumentos?.

2.3. ¿Podría ser la MAPA un instrumento útil para incrementar la sospecha de SAHS en hipertensos roncopatas?

2.3.1. La MAPA un instrumento de uso frecuente en el manejo del hipertenso

Existe un instrumento a cuya utilización sí están habituados los profesionales que tratan pacientes hipertensos y que es de uso habitual en las unidades de hipertensión y riesgo cardiovascular, así como en muchos centros de atención primaria, es la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). La MAPA se utiliza en varios momentos del proceso diagnóstico y terapéutico del paciente hipertenso, y sus indicaciones quedan bien establecidas en la guías (38). LA MAPA no sólo permite conocer con precisión el grado de hipertensión en un individuo en proceso diagnóstico o el grado de control en 24 horas de un paciente tratado, sino que más halla de estos datos, aporta variables que tienen valor pronóstico en términos de afectación de órganos diana y de morbilidad cardiovascular, como son el comportamiento del patrón circadiano de la presión arterial en 24 horas (30), es decir, si se atenúa el descenso de la presión arterial al pasar de periodo diurno a nocturno (140), o si existe hipertensión nocturna (31, 141, 142).

2.3.2. La MAPA como instrumento potencial para identificar SAHS

Como se citó con anterioridad, en el SAHS, durante las apneas, existen descargas simpáticas nocturnas que repercuten en el comportamiento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, variables que son recogidas por la MAPA. Este efecto que, en principio, podría quedar reflejado en los parámetros que aporta la monitorización podría hacer a este estudio del hipertenso útil para valorar si además tiene SAHS, ya sea de forma individual o conjunta con otras variables epidemiológicas, clínicas y antropométricas. Detectar esta comorbilidad en base a la información que con anterioridad

se ha aportado, tiene importantes implicaciones en el riesgo cardiovascular de nuestro enfermo hipertenso.

En términos generales, muy pocos estudios han planteado este objetivo hasta la fecha. En algunos trabajos realizados con pacientes con hipertensión resistente, se ha llegado a postular que algunos parámetros obtenibles por MAPA, como son la variabilidad de la FC, PAS y PAD nocturnas, pueden ser una ayuda para el diagnóstico (143). Existen otras experiencias de intento de uso de parámetros de la MAPA, como la variabilidad de la FC en el periodo nocturno respecto al diurno, como método de detección de apnea del sueño (144), pero el escaso número de pacientes incluidos o la interferencia de tratamientos farmacológicos que sesgan la información obtenida al modificar datos potencialmente críticos, patrón circadiano o la frecuencia cardíaca, hace que la utilidad y aplicabilidad de la información que aportan sea muy limitada.

Por todo ello, sería interesante plantear la realización de un estudio para identificar si en un determinado perfil de pacientes hipertensos, exactamente pacientes en proceso diagnóstico libres de la interferencia de tratamiento y roncopatas por historia clínica, la MAPA puede aportar resultados que ayuden a sospechar con sensibilidad y especificidad aceptable la existencia de un SAHS.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

En la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) el patrón circadiano más fisiológico de comportamiento de la presión arterial es aquel en el que la presión arterial sistólica y diastólica descienden más de un 10% al pasar de periodo diurno a nocturno. Ello se conoce como efecto dipper.

En el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), durante la noche, a consecuencia de las apneas e hipopneas, se producen repetidas caídas de la saturación de oxígeno que condicionan descargas simpáticas que tienen como consecuencia picos hipertensivos nocturnos y variaciones en la frecuencia cardiaca. Estos fenómenos condicionan no solo alteraciones en el patrón circadiano sino también en muchas otras variables que son registradas por la MAPA. La detección en un hipertenso no tratado, al realizar un MAPA por cualquier motivo, de estas alteraciones podría ser un buen indicativo de que el sujeto padece un SAHS significativo.

Nuestra hipótesis de trabajo es que en los hipertensos no tratados roncopatas, la prevalencia del SAHS es muy alta, probablemente superior al 70%, pudiendo existir en estos variables de la MAPA que nos pueden ayudar, con una sensibilidad adecuada, a aumentar la sospecha diagnóstica del SAHS.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Definir qué parámetros de la MAPA en hipertensos roncópatas no tratados, ya sea de forma individual o combinada, pueden servir como prueba de cribaje para determinar la indicación de un estudio de sueño de cara al diagnóstico de un SAHS. En relación a esto, definir un modelo que combinando las variables críticas de la MAPA, con variables antropométricas (perímetro de cuello, cintura e IMC), epidemiológicas (sexo y edad), antecedentes patológicos y parámetros biológicos, nos aporte la obtención de una curva ROC con una sensibilidad y especificidad adecuadas para la identificación de SAHS con IAH ≥ 15 .

- Determinar la prevalencia de hipertensión nocturna en hipertensos roncadores no tratados.

- Determinar la prevalencia de SAHS en hipertensos roncadores no tratados.

PACIENTES Y MÉTODOS

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. Aspectos generales

Estudio realizado en las unidades de Riesgo cardiovascular y de Sueño del Hospital Santa Maria de Lleida.

Todos los sujetos participantes fueron reclutados entre aquellos que acudían a los centros de Atención primaria ubicados en las áreas de referencia del hospital, en la misma unidad de riesgo vascular y a otras consultas del mismo hospital (anestesia), que fueron diagnosticados de hipertensión en consulta en base a una media superior a 140/90 mmHg de tres determinaciones en 2 visitas, y que todavía no habían recibido tratamiento farmacológico para la misma.

5.2. Aspectos éticos

Se informó a todos los pacientes participantes de la naturaleza y propósito del estudio. Los derechos de los pacientes estuvieron en todo momento protegidos por la declaración de Helsinki.

Asimismo se veló en todo momento por el cumplimiento de lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Se garantizó la total confidencialidad de los mismos y la identidad de los participantes. El protocolo del estudio, así como el consentimiento informado que se dió a los pacientes, fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro centro con el número de proyecto CEIC-918, así como por la dirección del hospital.

5.3. Población y métodos

La inclusión de los sujetos a estudio se realizó de forma no competitiva en el hospital Santa Maria de Lleida. En este centro se recibió a los pacientes remitidos desde áreas de atención primaria que tenían como centro de referencia el hospital.

5.3.1. Población

Se estudió una población de sujetos diagnosticados de hipertensión.

a/ Criterios de inclusión (debieron cumplirse todos)

Pacientes:

- 1/ Edades comprendidas entre 18 y 70 años (ambas inclusive).
- 2/ Hipertensos según las guías de la ESH/ESC (1) diagnosticados clínicamente en consulta (media 3 determinaciones \geq 140 y/o 90 mm Hg en 2 visitas) y confirmados mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) realizada con aparato SPACELABS 90207.
- 3/ No tratados farmacológicamente de su hipertensión arterial.
- 4/ Roncópatas por historia clínica.

b/ Criterios de exclusión

Pacientes:

- 1/ Que rechacen someterse al protocolo de estudio.
- 2/ En los que no pueda conseguirse un registro de MAPA que cumpla criterios de calidad (número de horas, porcentaje de lecturas satisfactorias o “calidad de sueño”).
- 3/ Que hayan recibido tratamiento empírico con CPAP.
- 4/ Que hayan presentado arritmias documentadas electrocardiográficamente con anterioridad.

5.3.2. Métodos. (Organización del trabajo de campo).

- Planning de visitas.

A todos los pacientes se les realizaron 2 visitas registrando:

a/ Primera visita

**Presiones arteriales*

-Media diagnóstica de hipertensión clínica (3 medidas en 2 visitas).

-Clasificación del grado de hipertensión según las guías de la ESH/ESC (1) (sociedades europeas de hipertensión y cardiología).

**Interrogatorio sobre el hábito de roncar al paciente y acompañante o cónyuge.*

b/ Segunda visita

Tras la primera selección los pacientes fueron remitidos a la Unidad de factores de riesgo del Hospital de Santa María. Allí se registraron las variables obtenidas a partir de la historia clínica y se realizó a los pacientes un análisis de sangre para la determinación de parámetros biológicos si este no se había realizado en los 3 meses previos a la visita. Asimismo, se les realizó una MAPA y, en aquellos sujetos en los que esta confirmó el diagnóstico de hipertensión, además una poligrafía ambulatoria.

- Variables recogidas en historia clínica y análisis de sangre (parámetros biológicos).

**Antecedentes patológicos de:*

Diabetes, dislipemia, tabaquismo, ictus o accidente isquémico transitorio, cardiopatía isquémica (angor o infarto de miocardio), enfermedad vascular periférica, EPOC, ICC (grado ACC/AHA y NYHA).

**Datos antropométricos:*

- IMC (Índice de masa corporal) Peso/talla^2 (Kg/m^2).
- Perímetro de cintura (en centímetros).

- Perímetro de cadera (en centímetros).
- Índice cintura/cadera.
- Perímetro del cuello (en centímetros).

**Clínicas:*

- Autoescala de Epworth (puntuación de 0-24 puntos).
- Número de horas de sueño:
 - días laborables.
 - fines de semana.

El número medio de horas de sueño se calculará aplicando la fórmula:

$$[(\text{n}^\circ \text{ horas sueño laborables} \times 5) + (\text{n}^\circ \text{ horas sueño día fin de semana} \times 2)] / 7.$$

Este se ha relacionado con mayor o menor prevalencia de hipertensión independientemente de otras variables (145).

**Parámetros biológicos:*

A todos los pacientes se les ofreció la posibilidad de realizar un análisis de sangre con determinación de glucemia, creatinina, ionograma, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol y triglicéridos si estas determinaciones no se habían realizado durante los 3 meses anteriores a la visita.

- Realización de MAPA

La MAPA de 24 horas se realizó con aparato SPACELABS 90207, Medical Inc., Redmon, WA, USA, usando un método oscilométrico. Se llevó a cabo como máximo en la semana siguiente al diagnóstico clínico de hipertensión. La MAPA permitió confirmar el diagnóstico de HTA y descartar a los pacientes con hipertensión de bata blanca, es decir, aquellos que se muestran hipertensos en la consulta pero que esta no se confirma con la monitorización ambulatoria. El manguito de la MAPA se seleccionó de acuerdo

con la circunferencia del brazo y se colocó en el brazo no dominante. Los pacientes fueron instruidos en no mover el brazo durante las medidas. Durante la MAPA las mediciones de PA fueron cada 20 minutos durante período diurno y cada 30 minutos durante periodo nocturno de registro. Se consideró adecuada si el porcentaje de medidas fue superior al 70% con al menos una medida realizada por hora. Se registró: hora de despertar, hora de comidas (desayuno, comida, merienda y cena), actividades y hora de acostarse. Las horas de despertar y acostarse marcaron el límite entre períodos diurno y nocturno. A todos los pacientes se les interrogó no solo sobre la duración del sueño sino sobre la calidad del mismo. Las variables de la MAPA y sus transformaciones analizadas fueron:

- PAS, PAD y PA media (PAM) y de pulso (PAP).
- PA pico y valle sistólicas y diastólicas diurnas y nocturnas.
- PAS, PAD, PAM y PAP medias y medianas nocturnas y diurnas por sujeto.
- Dipping ratio del individuo, PAM media nocturna / PAM media diurna.
- Clasificación según el "dipping ratio" en dipper ($<0,9$), nondipper [$0,9-1,0$], y riser ($>1,0$).
- Área bajo la curva de la PAS, la PAD, la PAM y la PAP nocturnas y diurnas del individuo.
- Clasificación según terciles del área bajo la curva de las diversas PA nocturnas.
- Frecuencia cardiaca (FC) media nocturna y diurna por individuo.
- Área bajo la curva de la FC diurna y nocturna por individuo.
- Clasificación según terciles del área bajo la curva de la FC nocturna.

- Poligrafía ambulatoria.

En el caso de que la MAPA confirmase que el paciente era hipertenso, en la semana siguiente a la misma, se realizó a los sujetos una poligrafía ambulatoria mediante los dispositivos validados BREAS SC20 (Breas Medical AB, Mölnlyke, Sweden). De esta prueba se registraron las siguientes variables:

- IAH (índice apnea-hipopnea).
- CT90: porcentaje del tiempo total de sueño que la saturación es inferior al 90%.
- Saturación media nocturna.
- Saturación mínima nocturna.
- Tiempo total de sueño.
- Índice de eventos con desaturación.

5.4. Análisis estadístico

-Tamaño muestral.

Para estimar la sensibilidad de los parámetros de la MAPA elegidos como prueba de cribaje y su intervalo de confianza, si se espera un valor mínimo de sensibilidad del 80%, con una confianza del 95% y una precisión del 10%, se necesitan un mínimo de 70 pacientes con diagnóstico final de SAHS. Asumiendo una prevalencia del 70% de SAHS en pacientes roncópatas y hipertensos sin tratamiento farmacológico, se estimó la necesidad de reclutar a un mínimo de 100 personas en el estudio. En previsión de un 5% de pérdidas de seguimiento, el tamaño muestral final que se estimó a reclutar fue de 105 pacientes.

-Exposición de resultados.

Los resultados de las diferentes variables numéricas serán descritos según sus valores de tendencia central y dispersión, expresados como su valor medio +/- desviación estándar y

también como su mediana y rango intercuartílico. Para las variables nominales se describieron frecuencias absolutas y relativas de sus posibles valores.

-Análisis de relación MAPA con SAHS.

El análisis de la relación bivariante entre las variables de la MAPA (expresadas en forma de media, mediana o área bajo la curva por individuo, o bien agrupadas según protocolo) y las variables poligráficas, será llevado a cabo mediante:

- Correlación lineal entre cada una de las variables numéricas poligráficas y cada una de las variables numéricas del MAPA.
- Comparaciones no paramétricas (prueba de Mann-Whitney para variables dicotómicas, prueba de Kruskal-Wallis para el resto de variables nominales) de variables poligráficas con variables del MAPA cuando una de ellas sea numérica y la otra nominal.
- Prueba exacta de Fisher para la comparación de las variables nominales o clasificatorias.

Con el mismo procedimiento se analizará la relación bivariante entre el resto de variables (sociodemográficas, antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros biológicos) y las variables poligráficas.

La mejor combinación de variables de la MAPA, se explorará mediante un análisis de regresión logística múltiple, acompañado de una estimación de la sensibilidad y especificidad, junto con su intervalo de confianza al 95%, de la combinación elegida. Para evitar la introducción de colinearidades, en lugar de las cifras diurnas y nocturnas, se introdujeron las cifras diurnas y las diferencias de las cifras nocturnas respecto a las diurnas. En el caso de que ambas presiones se asociasen a presencia de SAHS, se utilizará la PAM y la PAP en su lugar. El tipo de cifra a utilizar (media, mediana o área bajo la curva) será aquella que mejor se relacione con la presencia de SAHS.

Asimismo, construiremos modelos lineales multivariantes para explicar la variabilidad de los valores del IAH tanto utilizando de forma conjunta las variables de antecedentes patológicos, sociodemográficas, antropométricas y parámetros biológicos como incorporando también las variables de la MAPA.

Mediante un modelo de regresión logística multivariante identificaremos las variables cualitativas y cuantitativas de antecedentes patológicos, sociodemográficas, antropométricas y de parámetros biológicos relacionadas con un índice apnea-hipopnea (IAH) ≥ 15 . La razón de verisimilitud (likelihood Ratio, LR) se utilizará para decidir su inclusión en caso de una contribución significativa. Con las variables de este análisis que muestren contribución significativa construiremos el mejor modelo posible en base al resultado del área bajo la curva (AUC). Posteriormente, se utilizará la misma metodología de análisis incorporando además las variables de la MAPA, buscando tras la incorporación de las mismas el mejor modelo posible en base al resultado del área bajo la curva (AUC). Se realizará también un análisis de regresión logístico ordinal (polinomial) para los grados de IAH <5 , 5-14, 15-29, ≥ 30 utilizados en la práctica clínica, utilizando también el mismo proceso basado en LR .

En base al modelo de regresión logística optimizado final obtenido con todas las variables (incluidas las de la MAPA) que logran identificar, con contribución estadísticamente significativa, a los pacientes con IAH igual o superior a 15, se construye un sistema de puntuación. Este sistema permite, mediante la suma simple de valores, la aplicación clínica del modelo logístico de forma sencilla. Su construcción se realiza en base a los coeficientes del modelo, de manera que el orden establecido por la suma de puntuaciones se corresponda exactamente con el orden de las probabilidades estimadas por el modelo de regresión logística. Posteriormente, se ha procedido a la aproximación de los valores de puntuación al valor entero más próximo, manteniendo así al máximo el orden de

probabilidades estimadas sin disminuir en ningún caso el área bajo la curva del sistema de puntuación redondeado obtenido.

Se utilizará el programa R en su versión 2.15.2 y sus librerías para la descripción y análisis de los datos. Se aplicará un nivel de significación estadística de 0.05 en todos los análisis.

5.5. Limitaciones del estudio

La inclusión de 105 pacientes roncopatas con hipertensión de nuevo diagnóstico se preveió muy lenta, por lo que no se contempló recoger una muestra de validación externa antes de comprobar si es posible alcanzar el objetivo del estudio. Alcanzado el objetivo, será necesario reclutar una muestra de validación externa, independiente de la primera, para confirmar la capacidad de los modelos como posible instrumento de cribado para el SAHS.

(Reclutamiento en consulta)

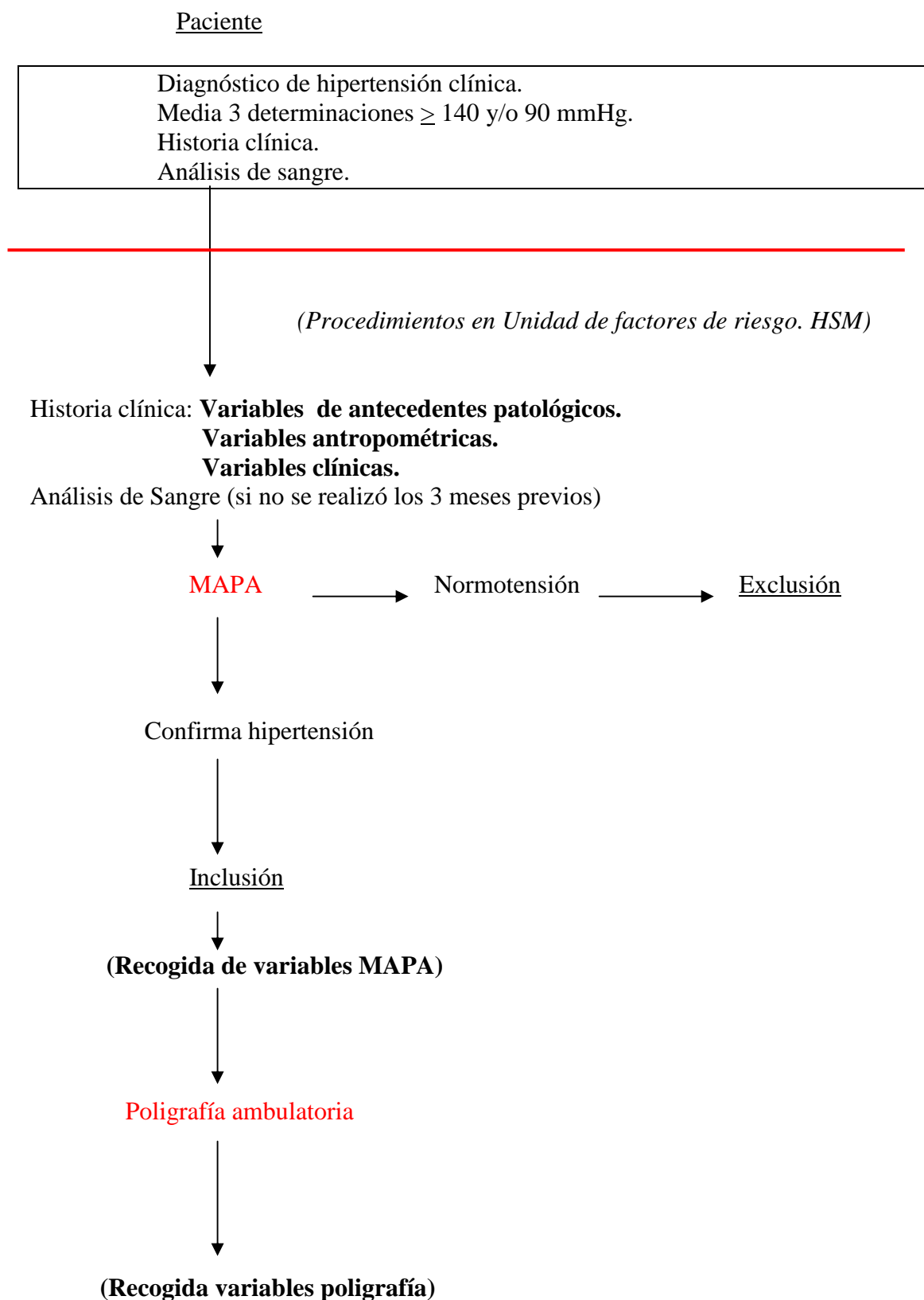


Figura 5. Esquema de metodología del estudio.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de abril de 2007 a 1 de octubre de 2011, a todos los pacientes consecutivos que fueron remitidos a la unidad de factores de riesgo cardiovascular del hospital de Santa Maria de Lleida desde las consultas de referencia (atención primaria y anestesia) con el diagnóstico de hipertensión realizado en base a presión en consulta (media de 3 determinaciones ≥ 140 y/o 90 mmHg en 2 visitas), no tratados farmacológicamente y roncópatas, se les realizó MAPA para confirmar el diagnóstico de hipertensión. El objetivo era llevar a cabo un reclutamiento de 105 pacientes. Un total de 139 pacientes fueron remitidos, confirmándose hipertensos por MAPA 106. De estos 1 paciente rechazó continuar con el estudio. A todos los 105 restantes se les realizó poligrafía ambulatoria completando el protocolo establecido.

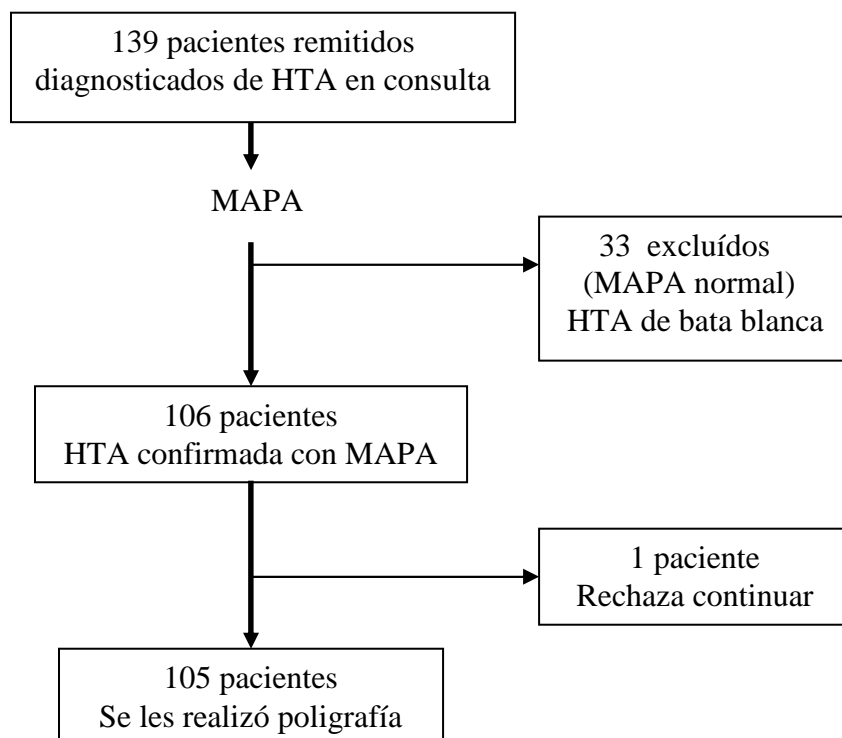


Figura 6. Pacientes estudiados.

6.1. Análisis descriptivo

La edad media de los 105 individuos finalmente incluidos fue de $49,8 \pm 10,13$ años de los que 84 (80%) eran varones y 21 (20%) mujeres.

La relación de antecedentes patológicos de los pacientes incluidos queda expuesta en la tabla VI.

Tabla VI. Antecedentes patológicos de los pacientes incluidos.

Antecedentes	Número de pacientes
Tabaquismo	35/105 (33.3%)
Diabetes o glucemia basal alterada	16/105 (15.23%)
Dislipemia*	41/105 (39.04%)
EPOC**	2/104 (1.92%)
Cardiopatía isquémica	1/104 (0.9%)
Ictus isquémico	1/104 (0.9%)
Insuficiencia cardiaca ***	2/103 (1.92%)
Enfermedad vascular periférica	4/101 (3.8%)

* *Hipercolesterolemia, dislipemias mixtas o hipertrigliceridemias, tratadas farmacológicamente o no.*

** *Grados I en base a la clasificación de la GOLD.*

*** *Clases funcionales II de la New York Heart Association (NYHA).*

En lo que respecta a los parámetros antropométricos, el peso medio de los individuos de la muestra fue de 89.143 ± 14.21 Kg y el IMC medio de 31.16 ± 4.5 Kg/ m². Solo 6/105 sujetos (5.71%) tenían un IMC normal (20-24.9 Kg./m²), el resto de sujetos estaba en rango de sobrepeso (IMC 25-29.9) 43/105 (40.95%) o obesidad (IMC \geq 30) 56/105

(53.33%). Entre los obesos 37/105 (35.23%) eran obesos de grado I (IMC 30-34.9), 13/105 (12.38%) de grado II (IMC 35-39.9) y 6/105 (5.71%) de grado III o mórbidos (IMC \geq 40) en base a la clasificación de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) (147) (figura 7).

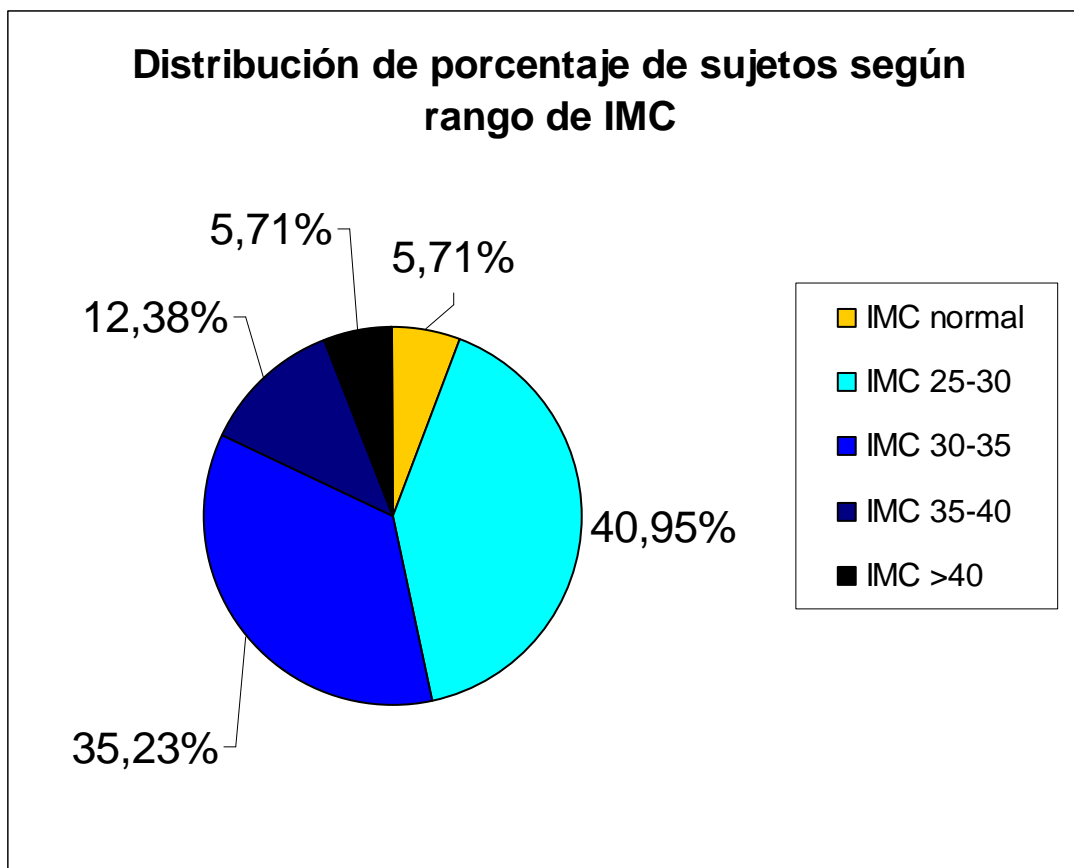
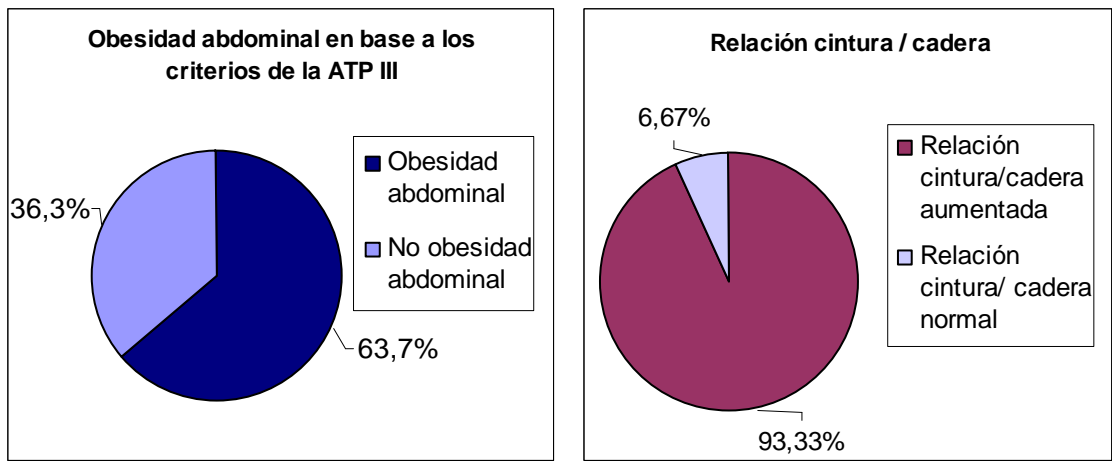


Figura 7. Distribución del IMC en la muestra.

En base a los criterios diagnósticos de síndrome metabólico de la ATP III (5) que establecen como límite para diagnóstico de obesidad abdominal un perímetro abdominal superior o igual a 102 cm en varones y superior o igual a 88 cm en mujeres, el porcentaje de sujetos que cumplían esta condición así como el porcentaje con relación cintura cadera aumentada se exponen en la figura 8.

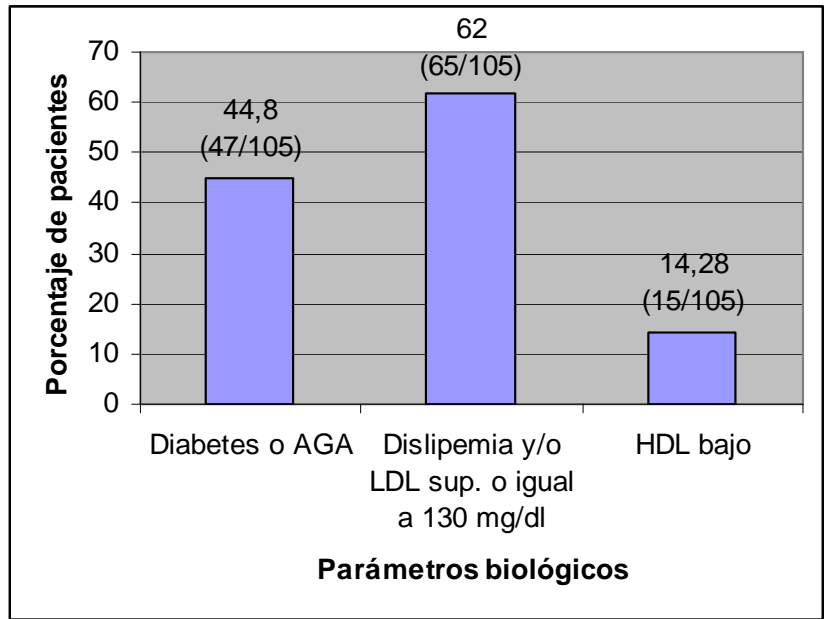


- Obesidad abdominal: 49 varones y 18 mujeres.

Figura 8. Relación de pacientes con obesidad abdominal y relación cintura/cadera aumentada.

En lo que respecta al perímetro del cuello 69/105 sujetos (65,71%) tenían un perímetro de cuello superior a 40 cm.

Los resultados del análisis de los parámetros biológicos cabe analizarlos con cautela ya que un porcentaje significativo de pacientes recibían tratamiento para diabetes o dislipemia. Teniendo en cuenta esta salvedad quedan expuestos en la figura 9.



AGA: Glucemia basal alterada.
 HDL Bajo: varones inferior a 40 mg/dl (11/85) y mujeres inferior a 50 mg/dl (4/21).

Figura 9. Resultados de parámetros biológicos.

En relación al grado de hipertensión en base a la clasificación del consenso de la ESC/ESH (1), la mayoría de individuos 55/105 (52.38%) eran hipertensos de grado I (figura 10).

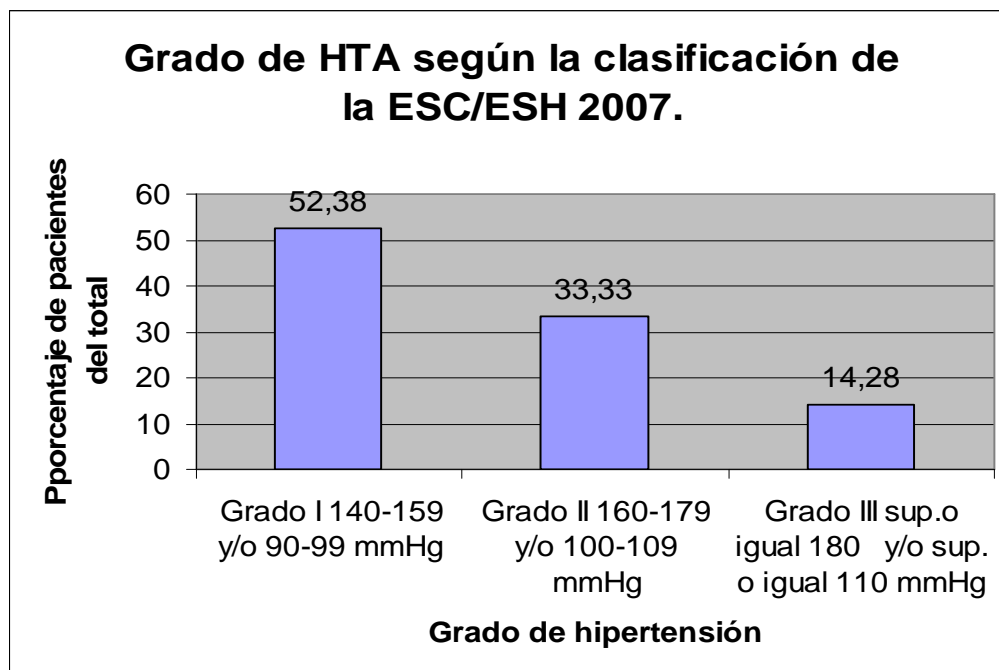


Figura 10. Distribución de pacientes en base al grado de HTA. Clasificación ESC/ESH.

En lo que respecta a la agregación con otros factores de riesgo, aplicando los criterios diagnósticos de síndrome metabólico de la ATP III actualizados en 2005 por la American Heart Association y el Nacional Heart, Lung and Blood Institute, un total de 49/105 pacientes (46.66%) cumplían los criterios diagnósticos que establecen. Por el contrario, si aplicamos criterios diagnósticos más recientes como los establecidos en el consenso internacional de varias sociedades científicas de 2009 (7) 60/105 pacientes (57.14%) cumplían criterios diagnósticos del síndrome.

En lo que atañe a la estratificación del riesgo asociado a la HTA en base a la guías de la ESC/ESH, 68/105 pacientes (64.76%) presentaban antes de realizar es estudio de sueño un riesgo añadido alto o muy alto (figura 11).

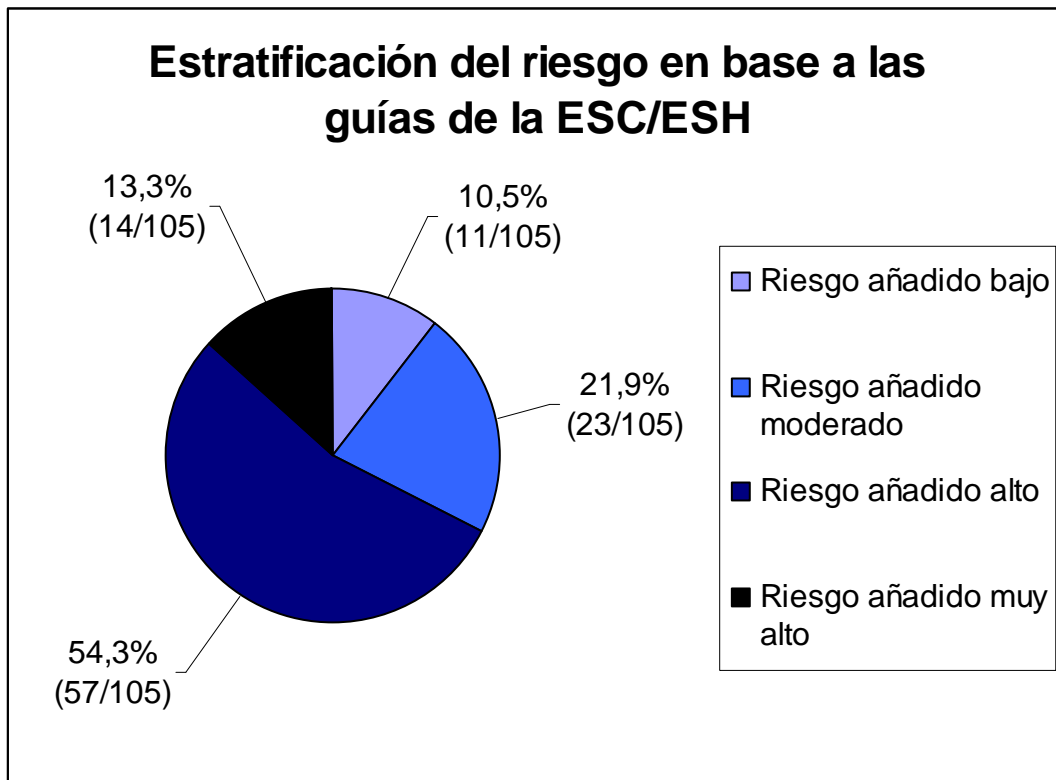


Figura 11. Estratificación del riesgo en base a las guías de la ESC/ESH.

En lo que hace referencia al grado de somnolencia, el Epworth medio de la muestra fue de 8.56 ± 4.36 . Un total de 43 sujetos (40.95%) tenían una puntuación de la escala superior a 10 y 25 sujetos (23.80%) esta era superior a 12, este último punto de corte considerado como significativo de somnolencia específicamente en población española (116). Las horas medias de sueño de los individuos participantes fueron de 7.35 ± 1.31 horas. Considerando que el número normal de horas de sueño sería de 8 horas, 31 sujetos (29.52%) dormían de media menos de 7 horas, 38 (36.19%) de 7 a 8 horas, el resto 36 (34.28%) 8 o más horas.

En relación a las variables relacionadas con la MAPA, en lo que respecta al patrón circadiano, 73/105 (69.52%) sujetos tenía una dipping ratio (DR) inferior a 0.9 y 32/105 (30.47%) esta fue superior a 0.9, presentando por tanto estos últimos patrón nondipper o riser. En términos generales, 60/105 (57.14%) presentaron patrón dipper, 30/105 (28.5%)

nondipper, 13/105 (12.38%) dipper extremo o ultradipper y 2/105 (0.019%) riser (figura 12).

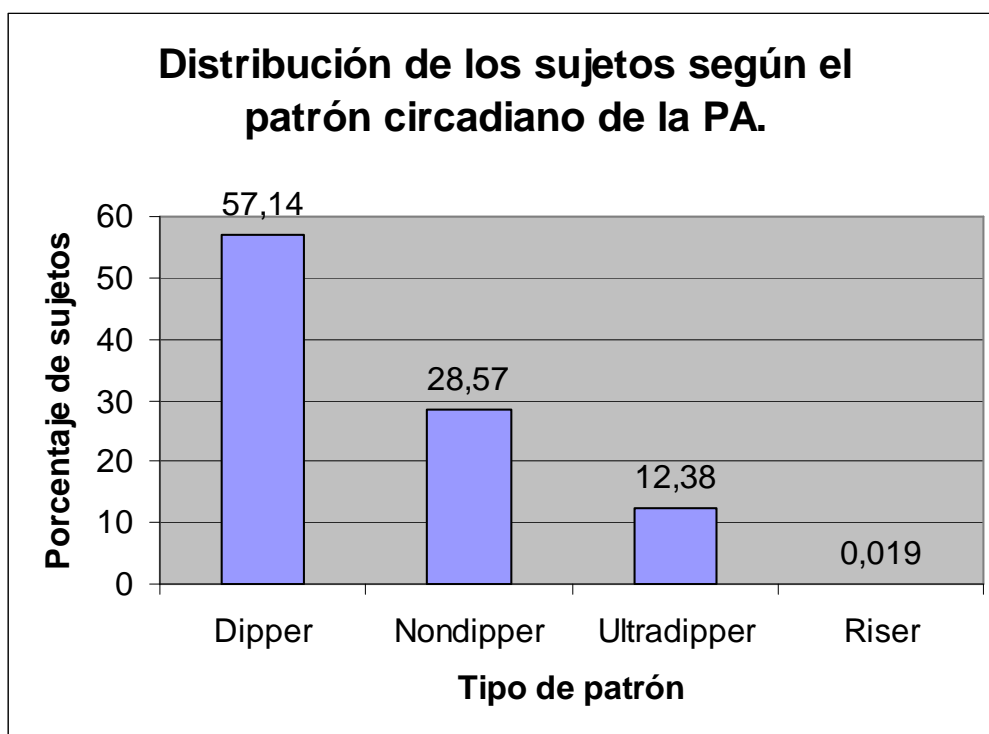


Figura 12. Distribución de los sujetos según el patrón circadiano.

Dada la importancia pronóstica respecto al riesgo cardiovascular de la hipertensión nocturna (31, 140, 141, 142), cabe destacar que una alta proporción de participantes la presentaron. En este sentido 91/105 (86.66%) sujetos presentaron en la MAPA valores de PAS nocturna superior a 120 mmHg y/o PAD nocturna superior a 70 mmHg.

En relación al resultado de la poligrafía, el índice apnea hipopnea (IAH) medio de la muestra fue de 22.04 ± 21.38 . Un total de 22/105 (21%) sujetos tuvieron un IAH < 5 y, en términos generales, un total de 83/105 pacientes (79.04%) tenían SAHS (IAH ≥ 5). De estos 34/105 (32.4%) tenían un SAHS ligero (IAH 5-14.9), 22/105 (20.9%) un síndrome de grado moderado (IAH de 15 a 30) y 27/105 (25.7%) tenían uno de grado severo (IAH >30) (figura 13).

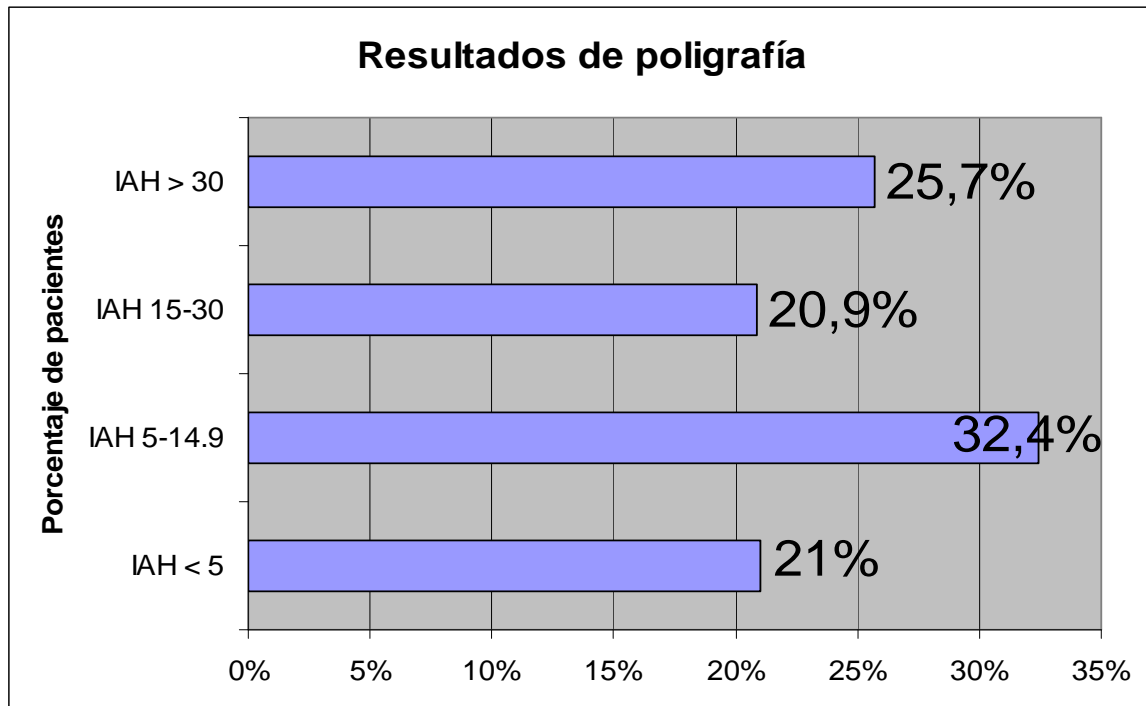


Figura 13. Resultados de la poligrafía.

6.2. Análisis de la utilidad de las variables de la MAPA para identificar el SAHS

El análisis de la utilidad de las variables de la MAPA para identificar el SAHS se ha realizado en base a sus posibilidades de relación con la variable principal de la poligrafía, el IAH. Este se ha llevado a cabo en diferentes niveles:

- Nivel 1: Correlación bivariante de las variables del MAPA y el IAH.
 - 1a-Correlación lineal bivariante entre variables de la MAPA y el IAH continuo.
 - 1b-Relación logística bivariante entre variables de la MAPA y IAH<15 versus IAH \geq 15.
- Nivel 2: Correlación bivariante entre el resto de variables (sociodemográficas, antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros biológicos) con el IAH.
 - 2a-Correlación lineal bivariante entre el resto de variables con el IAH continuo.

2b-Relación logística bivalente entre el resto de variables con IAH <15 versus IAH \geq 15.

- Nivel 3: Correlación multivalente entre el MAPA y el IAH, y construcción de los mejores modelos posibles limitados a las variables de la MAPA.

3a-Modelo lineal multivalente (restringido a las variables de la MAPA) para el IAH.

3b-Modelo logístico multivalente (restringido a las variables de la MAPA) para un IAH \geq 15 versus IAH < 15.

- Nivel 4: Correlación multivalente entre el resto de variables (sociodemográficas, antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros biológicos) y el IAH, y construcción de los mejores modelos posibles con estas.

4a- Modelo lineal multivalente entre el resto de variables para el IAH .

4b-Modelo logístico multivalente entre el resto de variables para un IAH \geq 15 versus IAH < 15.

- Nivel 5: Correlación multivalente entre la totalidad de variables (sociodemográficas, antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros biológicos y de MAPA) y el IAH, y construcción de los mejores modelos que incluyan a todas estas.

5a-Modelo lineal multivalente con la totalidad de variables para el IAH.

5b-Modelo logístico multivalente con la totalidad de variables para un IAH \geq 15 versus IAH < 15.

- Nivel 6: Derivado del modelo de regresión logística realizado con la totalidad de variables para identificar IAH superior o igual a 15 se establece un sistema de puntuación que, en base a su aplicación, permita identificar este grado de SAHS con sensibilidad y especificidad adecuadas.

Nivel 1

Nivel 1a- En lo que respecta a las correlaciones lineales bivariantes entre las variables de la MAPA (tabla VII) y la variable principal de la poligrafía (IAH), de todas las variables analizadas, sólo presentan una correlación lineal (o de Pearson) significativamente positiva con ésta la presión arterial media sistólica nocturna (M.PAS.noche, con $p=0.0341$) y la dipping ratio (DR, con $p=0.0063$). Además, la variabilidad de la presión diastólica nocturna (M.V.PAD.n) muestra una correlación de Spearman significativamente positiva con el IAH, aunque no lineal (tabla VIII).

El análisis agrupando cada variable de la MAPA en un máximo de 4 intervalos equidistantes de frecuencia mínima de 5 confirma únicamente la relación lineal del IAH con la dipping ratio y muestra asociaciones significativamente no lineales con SPVdia, SPVnoc, DPVnoc (agrupadas en 2 intervalos, con $p=0.0155$, $p=0.0063$ y $p=0.0409$ respectivamente), SPPdia, M.PAS.noche y SPPnoc (agrupadas en 3 intervalos, con $p=0.0398$, $p=0.0106$ y $p=0.0021$ respectivamente) y M.PAP.noche, y DPPnoc (agrupadas en 4 intervalos, con $p=0.0027$ y $p=0.0058$ respectivamente). La correlación de Spearman entre IAH y M.V.PAD.n no se confirma con el análisis agrupado.

La agrupación según la mediana no añade ninguna variable de la MAPA más a los análisis anteriores, y confirma la relación significativa con la DR y con SPVnoc ($p=0.0234$ y $p=0.0034$ respectivamente agrupando según la mediana).

Tabla VII. Relación de variables de la MAPA analizadas.

Variables de MAPA día

M.PAS.dia: Presión arterial media sistólica diurna.

M.PAD.dia: Presión arterial media diastólica diurna.

M.Med.P.dia: Presión media diurna.

M.FC.dia: Frecuencia media diurna.

M.PAP.dia: Presión arterial de pulso diurna.

SPPdia: Presión arterial pico sistólica diurna.

SPVdia: Presión arterial valle sistólica diurna.

DPPdia: Presión arterial pico diastólica diurna.

DPVdia: Presión arterial valle diastólica diurna.

Variables de MAPA noche:

M.PAS.noche: Presión arterial media sistólica nocturna.

M.PAD.noche: Presión arterial media diastólica nocturna.

M.Med.P.noche: Presión media nocturna.

M.FC.noche: Frecuencia media nocturna.

M.PAP.noche: Presión arterial de pulso nocturna.

SPPnoc: Presión arterial pico sistólica nocturna.

SPVnoc: Presión arterial valle sistólica nocturna.

DPPnoc: Presión arterial pico diastólica nocturna.

DPVnoc: Presión arterial valle diastólica nocturna.

M.V.PAS.n: Variabilidad de la presión sistólica nocturna expresada por la desviación estandar.

M.V.PAD.n: Variabilidad de la presión diastólica nocturna expresada por la desviación estandar.

Variables circadianas

DR: Dipping ratio (cociente de PAM nocturna/PAM diurna)

M.Ratio.Fc.n:

Ratio (Frecuencia cardiaca mínima nocturna / Frecuencia cardiaca máxima nocturna).

M.Relación.Ratios.fc:

Relación entre:

Ratio (Frecuencia cardiaca mínima nocturna / Frecuencia cardiaca máxima nocturna)

Ratio (Frecuencia cardiaca mínima diurna / Frecuencia cardiaca máxima diurna)

M.V.Fc.noche: Variabilidad de la fc media nocturna expresada por la desviación estándar.

Tabla VIII. Correlación lineal bivalente entre variables de la MAPA e IAH.
 Correlaciones (Pearson y Spearman) para pacientes con valoración de P.

***** P. IAH *****			
<u>Variable MAPA</u>	<u>Pearson (p-valor)</u>	<u>Spearman (p-valor)</u>	
M.PAS.noche	0.2070305 (0.0341)	0.166406 (0.0898)	
M.DR	0.2649836 (0.0063)	0.244568 (0.0119)	
M.V.PAD.n	0.1663666 (0.0899)	0.220570 (0.0238)	

-En rojo: Correlación lineal (o de Pearson).

-Resaltado en amarillo: Correlación de Spearman.

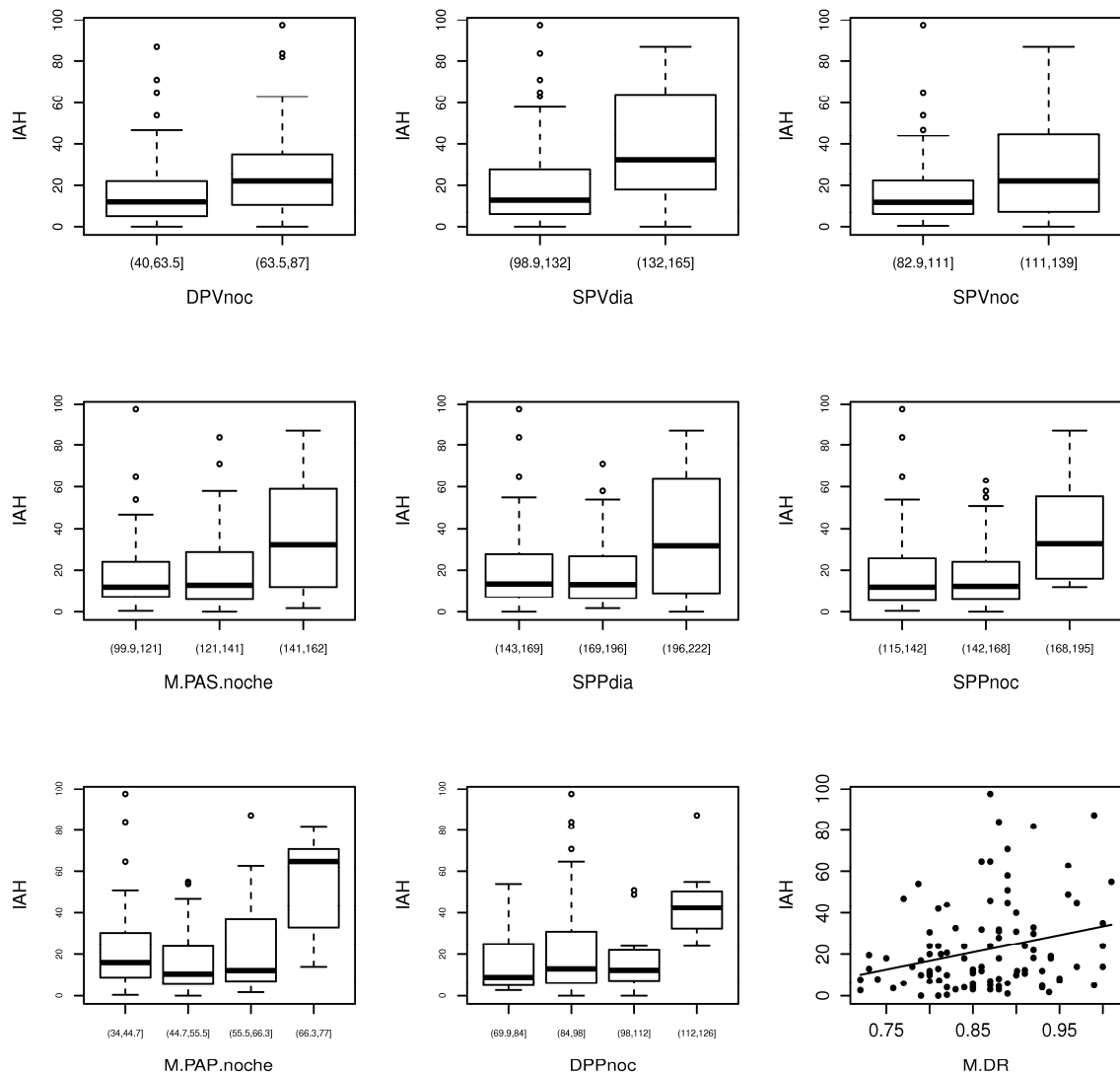


Figura 14. Modelo para el IAH continuo. Análisis agrupado en intervalos equidistantes.

DPVnoc: Presión arterial valle diastólica nocturna. **SPPdia:** Presión arterial pico sistólica diurna.
SPVdia: Presión arterial valle sistólica diurna. **SPPdia:** Presión arterial pico sistólica diurna.
SPVnoc: Presión arterial valle sistólica nocturna. **M.PAP.noche:** P. arterial media de pulso nocturna.
M.PAS.noche: Presión arterial media sistólica nocturna. **DPPnoc:** P. arterial pico diastólica nocturna.
M.DR: Dipping ratio (cociente de PAM nocturna/PAM diurna).

Nivel 1b- En la relación logística bivalente entre variables de la MAPA y el $IAH < 15$ versus $IAH \geq 15$ (tabla IX), la dipping ratio (DR) y la frecuencia media nocturna (M.FC.noche) muestran una relación lineal significativa con el logit ($p=0.042$ y $p=0.047$ respectivamente) aunque sólo se confirma para la DR al agrupar en 2 intervalos equidistantes ($p=0.014$, pero $p=0.092$ para M.FC.noche). Las presiones diastólicas pico y

valle nocturnas (DPPnoc y DPVnoc), se asocian significativamente cuando se analizan agrupándolas por 3 y 2 intervalos equidistantes, con $p=0.012$ y $p=0.048$ respectivamente. Al agrupar en 2 intervalos equidistantes, también surgen como significativamente asociadas la presión sistólica valle nocturna (SPVnoc) ($p=0.048$) y la ratio de la frecuencia cardiaca nocturna mínima respecto a la máxima (M.Ratio.Fc.n) ($p=0.045$). La agrupación según la mediana añade la presión media diurna (M.Med.P.dia, con $p=0.039$) a los análisis anteriores, y confirma la relación significativa con M.DR ($p=0.029$ agrupando según la mediana).

Tabla IX. Solo variables de MAPA (Relación logística bivariante).

Variable MAPA	Lineal	3int.	3per.	2int.	2per.
M.Med.P.dia	0.703	0.73	0.672	0.58	0.039
M.FC.noche	0.047	0.16	0.282	0.092	0.657
SPVnoc	0.245	0.807	0.196	0.048	0.063
DPPnoc	0.053	0.012	0.483	0.193	0.917
DPVnoc	0.435	0.806	0.542	0.048	0.100
M.DR	0.042	0.254	0.355	0.014	0.029
M.Ratio.Fc.n	0.658	0.901	0.962	0.045	0.734

-En rojo vivo: Relación lineal significativa.

-Resaltado en amarillo: Relación significativa al agrupar en 2 intervalos equidistantes.

-Resaltado en gris: Relación significativa al agrupar en 3 intervalos equidistantes.

-Subrayado: Relación significativa al agrupar según la mediana.

M.Med.P.dia: Presión arterial media diurna.

M.FC.noche: Frecuencia media nocturna.

SPVnoc: Presión arterial valle sistólica nocturna.

DPPnoc: Presión arterial pico diastólica nocturna.

DPVnoc: Presión arterial valle diastólica nocturna.

M.DR: Dipping ratio (cociente de PAM nocturna/PAM diurna).

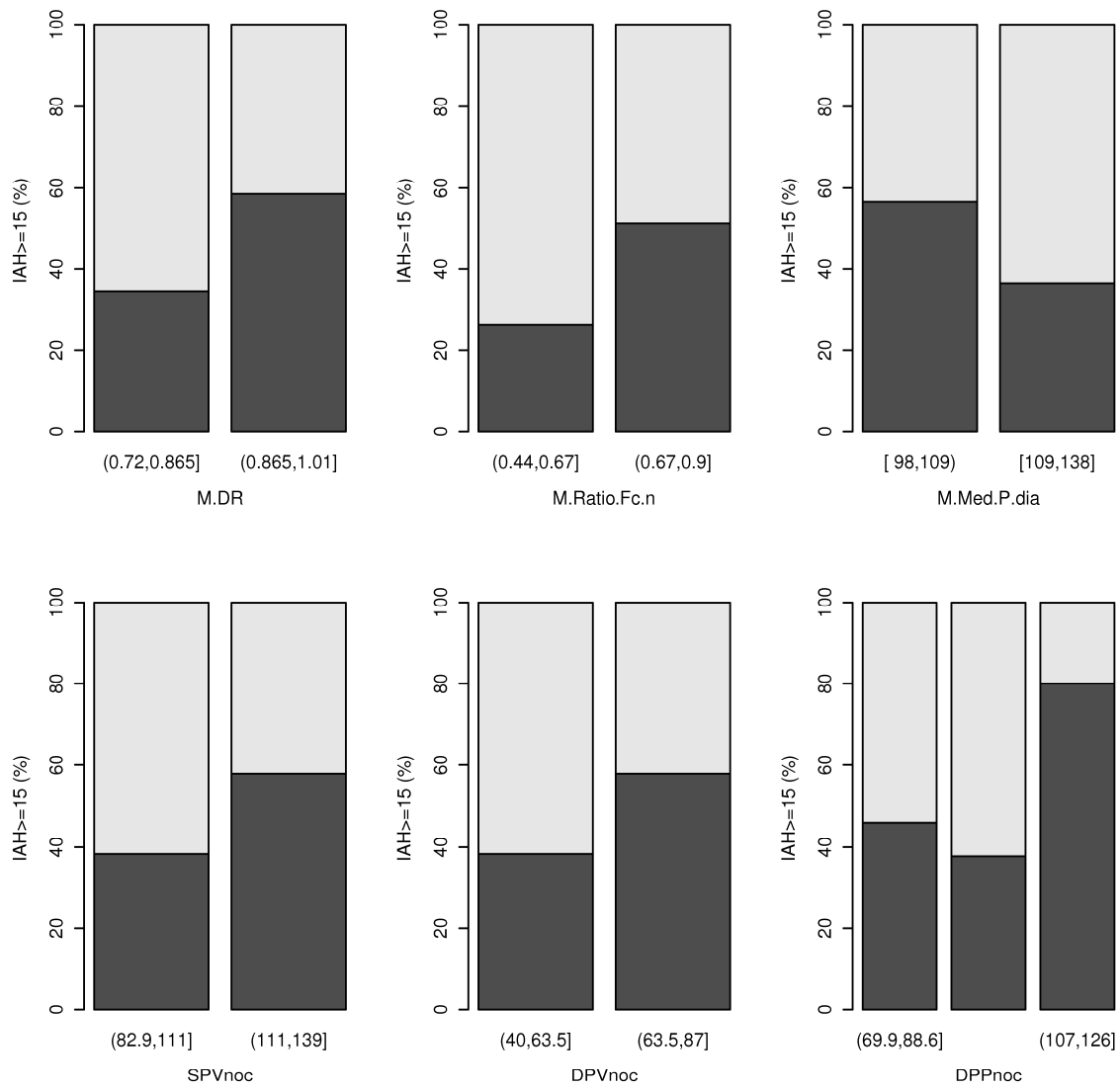


Figura 15. Modelo para el IAH ≥ 15 . Variables con resultados significativos al agrupar en intervalos de 2 y de 3 equidistantes.

M.DR: Dipping ratio (cociente de PAM nocturna/PAM diurna).

M.Ratio.Fc.n: ratio de la frecuencia cardiaca nocturna mínima respecto a la máxima.

M.Med.P.dia: Presión arterial media diurna.

SPVnoc: Presión arterial valle sistólica nocturna.

DPVnoc: Presión arterial valle diastólica nocturna.

DPPnoc: Presión arterial pico diastólica nocturna.

Nivel 2

Las variables analizadas en este nivel no relacionadas con la MAPA se listan en la tabla X.

Tabla X. Relación de variables sociodemográficas, de antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros biológicos incorporadas.

Sociodemográficas

Edad: años.

Sexo: varón o mujer.

Antecedentes patológicos

Tabaquismo: activo o pasado.

Diabetes Mellitus tipo II o glucemia basal alterada.

Dislipemia: actual o en tratamiento farmacológico.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

C.isquémica: angor clínico, revascularización coronaria o infarto de miocardio.

AVC: Accidente vascular cerebral.

IC: Insuficiencia cardiaca.

EVP: Enfermedad vascular periférica sintomática.

Arritmias.

Antropométricas

Peso: Kg.

Talla: metros.

IMC: índice de masa corporal (Kg/m^2).

Perímetro de cintura: cm.

Perímetro de cadera: cm.

Perímetro de cuello: cm.

Parámetros biológicos

Glucemia: mg/dl

Colesterol total: mg/dl.

LDL colesterol: mg/dl.

HDL colesterol : mg/dl.

Triglicéridos: mg/dl.

Na: mEq/l.

K: mEq/l.

Nivel 2a- En cuanto a la relación bivariante entre el resto de variables (tabla XI) con el IAH, las únicas variables cuantitativas que se acercan a la significación son el perímetro del cuello y el colesterol LDL.

El análisis agrupando cada variable continua en un máximo de 4 intervalos equidistantes de frecuencia mínima de 5 únicamente confirma la relación lineal del IAH con el perímetro de cuello y muestra asociaciones significativamente no lineales con IMC y glucosa (agrupadas en 2 intervalos, con $p=0.011$ y $p=0.045$ respectivamente), y colesterol HDL (agrupada en 3 intervalos, con $p=0.012$).

La agrupación según la mediana o en terciles muestra nuevas asociaciones significativamente no lineales con cintura y colesterol total (agrupadas según mediana, con $p=0.046$ ambas), glucosa y colesterol LDL (agrupada según terciles, con $p=0.008$ y $p=0.027$ respectivamente). Asimismo confirma la relación significativa y lineal con el perímetro de cuello y no lineal con el colesterol HDL y el IMC.

Tabla XI. Relación bivariante con IAH (solo variables antropométricas, antecedentes patológicos, sociodemográficas y de parámetros biológicos).

Variable	Linear Regression Model (Wald test p-value)					
	Lineal	4int.	3int.	2int.	3per.	2per.
IMC	0.315	0.027	0.285	0.011	0.016	0.202
Cintura	0.070	-	0.914	0.217	0.063	0.046
Cuello	0.003	0.031	0.051	0.022	0.055	0.007
Glucosa	0.154	-	-	0.045	0.008	0.699
Colesterol total	0.062	-	0.054	0.594	0.146	0.046
Colesterol LDL	0.031	0.104	0.057	0.444	0.027	0.161
Colesterol HDL	0.735	-	0.012	0.371	0.479	0.034

En negrita: significación estadística.

En rojo: asociación significativa no lineal.

Resaltado en amarillo: análisis agrupado de cada variable en intervalos.

Resaltado en gris: agrupación según mediana o en terciles.

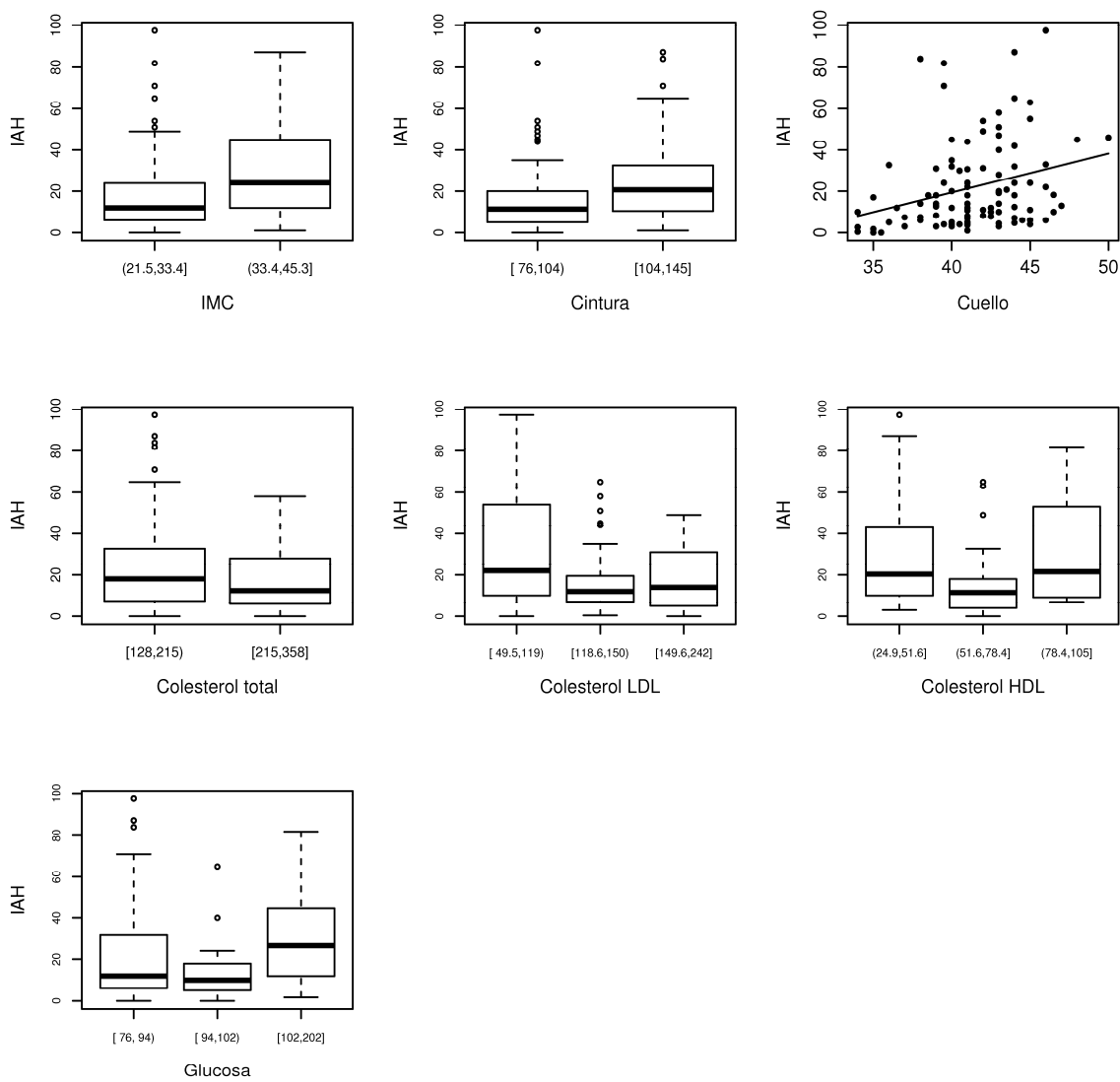


Figura 16. Relación bivalente con IAH. Representación de las variables significativas en el análisis agrupado de cada variable en intervalos, según mediana o en terciles.

Nivel 2b- En la relación logística bivalente del resto de variables (tabla XII) con IAH <15 versus IAH ≥15, se observa relación significativa de peso, IMC, perímetro de cintura y de cuello, cuya linealidad sólo se confirma para el perímetro de cuello (p=0.005).

La relación es no lineal para el peso, IMC, glucosa y colesterol LDL (agrupadas según terciles, con p=0.023 y p=0.001, respectivamente), para el sodio (agrupada en 3 intervalos, con p=0.037), para el perímetro de cintura, colesterol HDL y triglicéridos (agrupadas según mediana, con p=0.005) y el perímetro de cadera (agrupada en 2 intervalos, con p=0.004).

Tabla XII. Relación logística bivalente con IAH < 15 versus ≥ 15 (solo variables antropométricas, antecedentes patológicos, sociodemográficas y de parámetros biológicos).

Variable	Logistic Regression Model (LR test p-value)					
	Lineal	4int.	3int.	2int.	3per.	2per.
Peso	0.003	-	-	0.053	0.023	0.143
IMC	0.036	-	-	0.009	0.001	0.024
Cintura	0.003	-	-	0.284	0.092	0.005
Cadera	0.067	-	0.103	0.004	0.059	0.210
Cuello	0.005	-	0.041	0.030	0.108	0.016
Glucosa	0.123	-	-	0.111	0.016	0.332
Colesterol LDL	0.670	-	0.238	0.452	0.043	0.757
Colesterol HDL	0.526	-	-	0.484	0.420	0.023
Triglicéridos	0.343	-	-	0.888	0.049	0.016
Na	0.360	-	0.037	0.476	0.612	0.476

En negrita: significación estadística.

En rojo: relación significativa no lineal.

Subrayado: Relación significativa lineal confirmada.

Resaltado en amarillo: análisis agrupado de cada variable en intervalos.

Resaltado en gris: agrupación según mediana o en terciles.

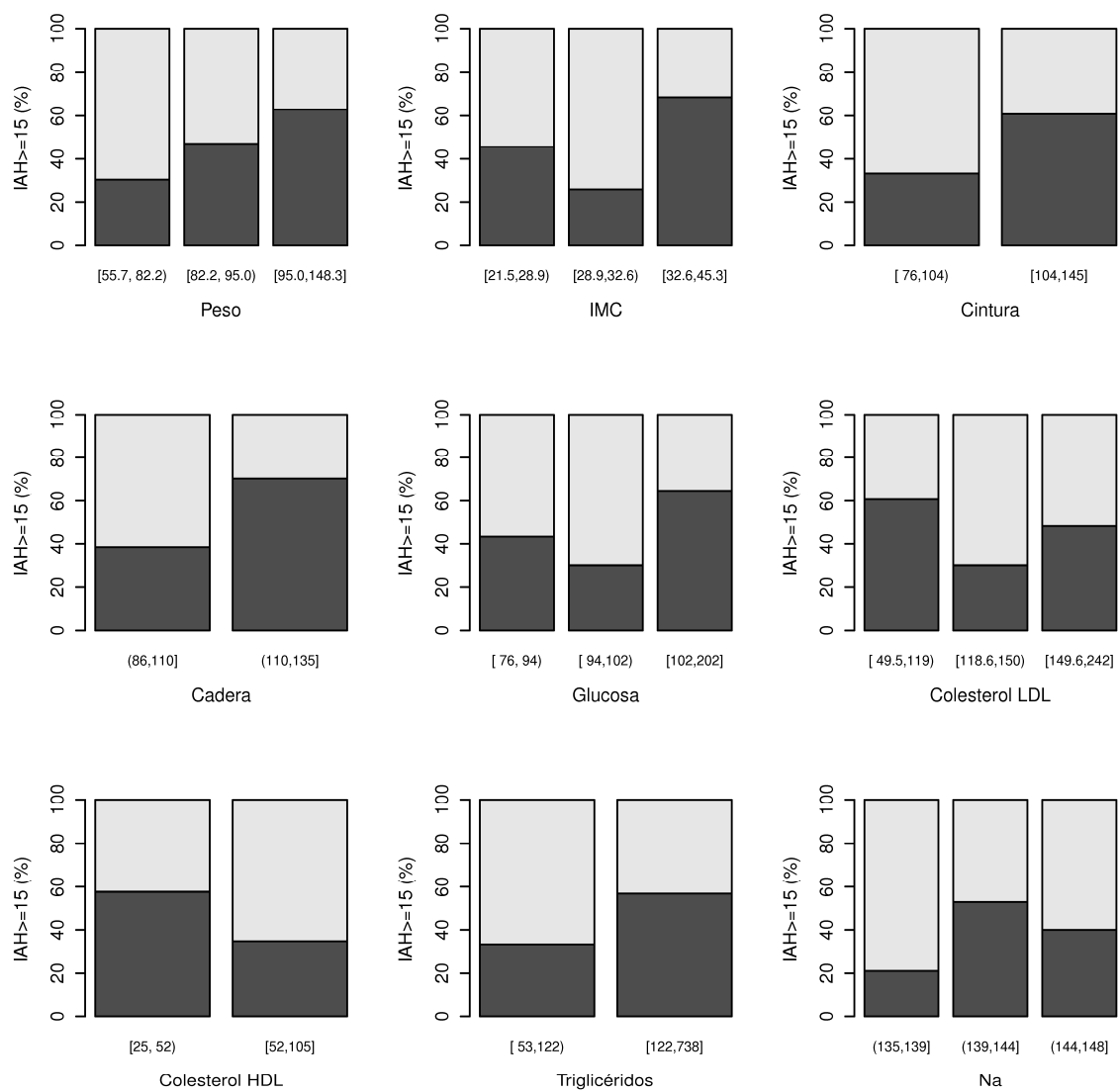


Figura 17. Relación logística bivalente con IAH < 15 versus ≥ 15 . Representación de las variables significativas en el análisis agrupado de cada variable en intervalos, según mediana o en terciles.

Nivel 3

Nivel 3a- En la construcción de un modelo lineal multivariante para el IAH restringido a las variables de la MAPA (tabla XIII), el mejor modelo de regresión lineal multivariante que minimiza el AIC (Aikaike information criterion) y mejor explica la variabilidad del IAH en función únicamente de las variables de la MAPA (incluyendo la exploración del efecto no lineal mediante las agrupaciones en 2 o 3 intervalos o según mediana y terciles) explica el 44.62% de variabilidad del IAH. Lo forman DR y SPV_{dia} (agrupadas en 2 intervalos), DPV_{noc} y SPP_{dia} (agrupadas en 3 intervalos), SPV_{noc} y M.PAS._{dia} (agrupadas según mediana) y M.PAD._{dia} (agrupadas según terciles). Es decir, el mejor modelo lo forman DR, la presión valle sistólica nocturna y diurna, la presión valle diastólica nocturna, la presión pico sistólica diurna y la media diurna de presión diastólica y de presión de pulso (estas dos últimas cifras diurnas tienen una contribución significativa al modelo multivariante, que no mostraban en el análisis bivariante). Los intervalos de referencia son siempre los valores inferiores.

Tabla XIII. Variables determinantes en un modelo de regresión lineal multivariante para el IAH restringido a las variables de la MAPA.

Variable	Coefficient	Std. Error	t value	Pr(> t)_
(Intercept)	31.162	4.760	6.547	3.08e-09
SPVnoc [109,139]	16.227	4.538	3.576	0.000553
DPVnoc (55.7,71.3]	-16.384	4.431	-3.698	0.000366
(71.3,87]	-36.128	6.917	-5.223	1.05e-06
M.DR (0.865,1.01]	14.901	4.319	3.450	0.000840
SPVdia (132,165]	22.026	7.762	2.838	0.005564
M.PAP.dia [52,78]	-19.835	4.303	-4.610	1.27e-05
SPPdia (169,196]	4.990	3.741	1.334	0.185492
(196,222]	18.968	7.003	2.708	0.008035
M.PAD.dia [90, 95)	-2.355	4.467	-0.527	0.599358
[95,118]	-13.545	4.718	-2.871	0.005059

SPVnoc: Presión arterial valle sistólica nocturna. **SPPdia:** Presión arterial pico sistólica diurna.
DPVnoc: Presión arterial valle diastólica nocturna. **M.PAD.dia:** Presión arterial media diastólica diurna.
M.DR: Dipping ratio (cociente de PAM nocturna/PAM diurna).
SPVdia: Presión arterial valle sistólica diurna.
M.PAP.dia: Presión arterial de pulso diurna.

Nivel 3b- En la construcción de un modelo logístico multivariante restringido a las variables de la MAPA para $IAH \geq 15$ versus $IAH < 15$, las variables determinantes son la presión arterial valle diastólica nocturna (DPVnoc) y la presión media diurna (M.Med.P.dia) agrupadas según mediana, la frecuencia cardiaca media nocturna (M.FC.noche) y la Ratio entre la FC mínima nocturna / frecuencia cardiaca máxima nocturna (M.Ratio.Fc.n), agrupada en 2 intervalos equidistantes, consiguiendo una AUC de 0.736. (tabla XIV).

Tabla XIV. Modelo logístico multivariante para IAH ≥ 15 versus IAH < 15 restringido a la MAPA. Variables determinantes.

	OR	95% CI	p-valor
M.Med.P.día < 109	4.51	[1.79 12.42]	0.00212
M.FC.noche	1.07	[1.02 1.13]	0.01042
DPVnoc ≥ 63	2.62	[1.09 6.64]	0.03516
M.Ratio.Fc.n2i > 0.67	3.79	[1.21 13.78]	0.02961

DPVnoc: presión arterial valle diastólica nocturna.

M.Med.P.día: presión media diurna.

M.Ratio.Fc.n: Ratio entre frecuencia cardiaca mínima nocturna / frecuencia cardíaca máxima nocturna.
(agrupada e 2 intervalos equidistantes).

M.FC.noche: FC media nocturna.

Nivel 4

Nivel 4a- En la construcción de un modelo lineal multivariante para el IAH construido con el resto de variables (sociodemográficas, antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros biológicos), el modelo lineal multivariante que mayor variabilidad del IAH explica, lo hace el 15.29% y está formado por el perímetro de cuello y los terciles de LDL (tabla XV).

Tabla XV. Variables determinantes en el modelo lineal multivariante para el IAH construido antropométricas, antecedentes patológicos, sociodemográficas y de parámetros biológicos

Variables	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	-49.337	26.903	-1.834	0.0698
Cuello	1.923	0.640	3.004	0.0034
LDL [118.6,150)	-11.255	5.052	-2.228	0.0283
[149.6,242]	-11.463	5.030	-2.279	0.0249

Nivel 4b- En el modelo logístico multivariante construido con el resto de variables (sociodemográficas, antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros biológicos) para un IAH ≥ 15 versus IAH < 15 . De todas las variables clínicas y de parámetros biológicos, las que contribuyeron significativamente a identificar a estos pacientes, fueron el sexo y obesidad, definida esta última como la presencia simultánea de IMC superior o igual a 30 y obesidad abdominal (cintura >88 cm en mujeres y >102 cm en hombres). Con estas se consigue un modelo con un área bajo la curva (AUC) de 0.617 (tabla XVI).

Tabla XVI. Variables con contribución significativa en un modelo logístico multivariante construido con variables sociodemográficas, antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros biológicos.

Variable	OR	95% CI	p-valor
Obesidad general y abdominal	3.89	[1.67 9.57]	0.00219
Sexo = varón	3.38	[1.16 10.83]	0.03090

Nivel 5

Nivel 5a- Construcción de un modelo lineal multivariante con la totalidad de variables para el IAH.

La construcción del mejor modelo lineal multivariante con la totalidad de variables para explicar la variabilidad de IAH (con 98 pacientes en lugar de 105 debido a los missings en HDL o LDL) consigue explicar un 54.15% de variabilidad. Se mantienen en el modelo todas las variables de la MAPA que aparecían en el nivel 3a y el colesterol LDL (del nivel 4a). No contribuye significativamente el perímetro de cuello, y sí lo hace el colesterol HDL (tabla XVII).

Tabla XVII. Variables determinantes en un modelo lineal multivariante construido con la totalidad de variables.

Variables	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)_
(Intercept)	41.998	5.352	7.847	1.23e-11
M.DR(0.865,1.01]	12.831	4.208	3.049	0.003066
DPVnoc(55.7,71.3]	-17.400	4.455	-3.905	0.000189
(71.3,87]	-34.687	6.988	-4.964	3.57e-06
SPVnoc[109,139]	17.628	4.404	4.003	0.000135
A.HDL[52,105]	-9.207	3.347	-2.751	0.007277
SPVdia(132,165]	23.495	7.585	3.098	0.002652
M.PAP.dia[52,78]	-20.842	4.388	-4.750	8.31e-06
M.PAD.dia[90, 95)	-2.253	4.563	-0.494	0.622776
[95,118]	-17.142	5.024	-3.412	0.000995
SPPdia (169,196]	6.757	3.788	1.784	0.078111
(196,222]	20.680	6.757	3.061	0.002966
A.LDL [118.6,150)	-4.548	4.126	-1.102	0.273538
[149.6,242]	-10.793	4.119	-2.620	0.010425

DR: Dipping ratio (cociente de PAM nocturna/PAM diurna).

DPVnoc: Presión arterial valle diastólica nocturna.

SPVnoc: Presión arterial valle sistólica nocturna.

A.HDL: Colesterol HDL.

SPVdia: Presión arterial valle sistólica diurna.

M.PAP.dia: Presión arterial de pulso diurna.

M.PAD.dia: Presión arterial media diastólica diurna.

SPPdia: Presión arterial pico sistólica diurna.

A.LDL: Colesterol LDL.

Nivel 5b- Construcción de un modelo logístico multivariante con la totalidad de variables (incluida las de la MAPA) para un IAH ≥ 15 versus IAH < 15 .

La PA media diurna (M.Med.P.dia), la frecuencia cardiaca media nocturna (M.FC.noche) y la presión arterial diastólica valle nocturna (DPVnoc) fueron las variables de la MAPA (todas excepto M.Ratio.Fc.n) que contribuyeron de forma significativa al modelo enunciado anteriormente en el nivel 4 de análisis basado solo en variables sociodemográficas, de antecedentes patológicos, antropométricas y de parámetros

biológicos. Al incorporarlas al modelo anterior permiten un incremento de la AUC hasta 0.804 (tabla XVIII).

Tabla XVIII. Variables con contribución significativa en un modelo logístico multivariante con la totalidad de variables

Variable	OR	95% CI	p-valor
Obesidad general y abdominal	4.90	[1.89 13.82]	0.00162
M.Med.P.día < 109	5.25	[1.93 16.00]	0.00192
M.FC.noche	1.09	[1.03 1.15]	0.00291
DPVnoc \geq 63	3.42	[1.33 9.53]	0.0134
Sexo = varón	8.02	[2.16 35.90]	0.00338

M.Med.P.dia: Presión media diurna.

M.FC.noche: Frecuencia media nocturna.

DPVnoc: Presión arterial valle diastólica nocturna.

Tabla XIX. Modelos logísticos multivariantes para identificar IAH < 15 versus ≥ 15 . Resultados de AUC según variables incorporadas.

Modelo y variables determinantes	AUC
<p>Modelo construido con variables antropométricas, antecedentes patológicos, sociodemográficas y de parámetros biológicos:</p> <p><u>Variables determinantes</u></p> <p>Sexo</p> <p>Obesidad <i>presencia simultánea de $IMC \geq 30$ y obesidad abdominal . (cintura $>88cm$ en mujeres y $>102cm$ en hombres).</i></p>	<p>0.617</p>
<p>Modelo construido con variables exclusivamente de la MAPA:</p> <p><u>Variables determinantes</u></p> <p>M.Med.P.dia</p> <p>M.FC.noche</p> <p>DPVnoc</p> <p>M.Ratio.Fc.n</p>	<p>0.736</p>
<p>Modelo construido con todas las variables:</p> <p><u>Variables determinantes</u></p> <p>Sexo</p> <p>Obesidad <i>presencia simultánea de $IMC \geq 30$ y obesidad abdominal . (cintura $>88cm$ en mujeres y $>102cm$ en hombres).</i></p> <p>Variables MAPA <i>M.Med.P.dia, M.FC.noche, DPVnoc</i></p>	<p>0.804</p>

M.Med.P.dia: Presión media diurna.

M.FC.noche: Frecuencia media nocturna.

DPVnoc: Presión arterial valle diastólica nocturna.

M.Ratio.Fc.n: Ratio entre frecuencia cardíaca mínima nocturna / frecuencia cardíaca máxima nocturna.

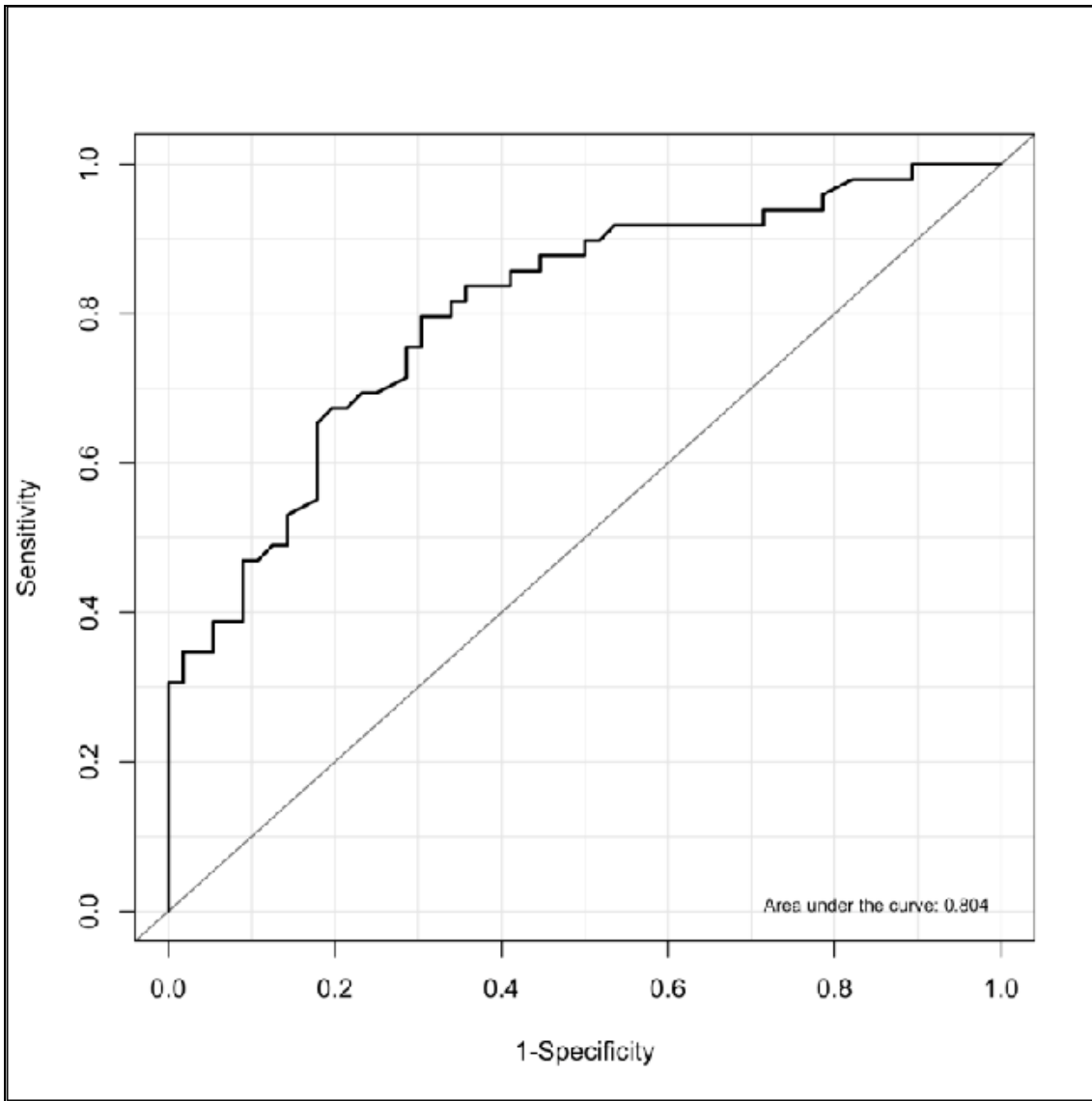


Figura 18. Curva ROC del modelo para estimar $IAH \geq 15$ en base a variables de MAPA, de antecedentes patológicos, antropométricas, biológicas y sociodemográficas.

Nivel 6

Derivado del modelo de regresión logística realizado con la totalidad de variables para identificar IAH superior o igual a 15 se establece un sistema de puntuación (tabla XX) que, en base a su aplicación, permita identificar este grado de SAHS con sensibilidad y especificidad adecuadas.

Este sistema, de potencial aplicación en la práctica clínica diaria, consiste en sumar los puntos si el paciente cumple la condición indicada a la izquierda de la tabla más el valor de pulsaciones por minuto (ppm) de su frecuencia cardiaca media nocturna (M.FC.noche) obtenida en la MAPA. Con ello obtenemos una puntuación final de cada paciente.

Para valorar el resultado podemos utilizar como punto de corte una puntuación superior a 113. Eligiendo este punto se maximizan simultáneamente la sensibilidad y la especificidad, llegando estas al 84 % y 64 % respectivamente.

En caso de establecer como alternativa un punto de corte con una puntuación superior a 107, la especificidad baja hasta el 50% pero, en el caso de que ésta sea aceptable, la sensibilidad sube hasta el 90% (en los pacientes con IAH superior o igual a 15, el 90% presentan una suma de puntuación superior a 107).

En la tabla XXI se listan otros posibles puntos de corte y valores de la curva ROC asociados (probabilidad, sensibilidad, y especificidad).

Tabla XX. Sistema de puntuación.

Condición	Puntuación
Varón	25
Obesidad*	19
M.Med.P.dia < 109 mmHg	20
DPVnoc >=63 mmHg	15
M.FC.noche (ppm)	Valor en ppm

**Obesidad: Definida como IMC superior o igual a 30 y perímetro de cintura superior a 102 cm en varones y a 88 cm en mujeres.*

Tabla XXI Posibles puntos de corte y valores de la curva ROC asociados (probabilidad, sensibilidad y especificidad).

Puntos	Prob.	Sens.	Espec.
>67	0.0131	100,0	1,8
>81	0.0407	100,0	3,6
>82	0.0441	100,0	5,4
>83	0.0477	100,0	7,1
>86	0.0605	100,0	8,9
>87	0.0654	100,0	10,7
>88	0.0706	98,0	10,7
>89	0.0763	98,0	12,5
>91	0.0889	98,0	14,3
>92	0.0959	98,0	17,9
>93	0.1033	95,9	21,4
>94	0.1113	93,9	21,4
>97	0.1385	93,9	23,2
>98	0.1488	93,9	25,0
>99	0.1596	93,9	26,8
>100	0.1711	93,9	28,6
>102	0.1961	91,8	32,1
>103	0.2095	91,8	33,9
>104	0.2236	91,8	35,7
>105	0.2384	91,8	39,3
>106	0.2539	91,8	46,4
>107	0.2700	89,8	50,0
>108	0.2867	87,8	51,8
>109	0.3040	87,8	53,6
>110	0.3219	85,7	58,9
>111	0.3404	83,7	58,9
>112	0.3593	83,7	62,5

Puntos	Prob.	Sens.	Espec.
>113	0.3787	83,7	64,3
>114	0.3985	79,6	66,1
>116	0.4390	79,6	67,9
>118	0.4803	75,5	71,4
>119	0.5011	73,5	71,4
>120	0.5219	69,4	76,8
>121	0.5427	65,3	82,1
>124	0.6037	59,2	82,1
>125	0.6234	55,1	82,1
>126	0.6428	49,0	87,5
>127	0.6617	46,9	89,3
>128	0.6800	40,8	91,1
>129	0.6979	38,8	91,1
>130	0.7151	38,8	94,6
>131	0.7318	30,6	98,2
>132	0.7478	30,6	100,0
>133	0.7632	24,5	100,0
>134	0.7779	22,5	100,0
>138	0.8302	18,4	100,0
>139	0.8416	14,3	100,0
>142	0.8721	12,2	100,0
>143	0.8811	10,2	100,0
>145	0.8975	8,2	100,0
>146	0.9049	6,1	100,0
>147	0.9118	2,0	100,0
>152	0.9401	0,0	100,0

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La principal aportación del presente estudio es el hallazgo de una serie de variables clínicas y de MAPA, fácilmente obtenibles en la consulta de riesgo cardiovascular, que permiten identificar a sujetos con un posible SAHS moderado/severo, facilitando de esta manera la indicación de un estudio de sueño. La posibilidad de traducir estas variables a un sistema de puntuación de fácil aplicación clínica, dota a los médicos que tratan a los pacientes hipertensos de un nuevo instrumento para identificar un SAHS de grado moderado/severo, patología que sin duda impacta en el riesgo. En definitiva, con esta aportación, se pretende abrir una nueva puerta de entrada en el SAHS, la identificación precoz del síndrome desde el campo de la hipertensión.

7.1. Análisis de los resultados de las variables sociodemográficas y antropométricas

Teniendo en cuenta los objetivos del estudio, el que la edad media de los pacientes incluidos sea de 49.8 ± 10.13 años no debe ser considerado un factor trivial, justamente en este perfil de edad de sujetos, inferior a 65 años, es en el que parece ser más interesante identificar precozmente el SAHS. Ello se basa en los potenciales beneficios que se podrían obtener con un diagnóstico precoz, y en consecuencia, con un tratamiento con CPAP, si éste está indicado. Estos beneficios van más allá de la reducción de la presión arterial constatada en los metaanálisis (148,149,150,151) y, en términos generales, pueden afectar a la morbilidad (57,152,153).

El hecho de que finalmente hayamos incluido más varones (80%) que mujeres (20%), puede venir en gran parte condicionado por el factor de que el ser roncópata sea un criterio de inclusión, ya que como muestran conocidos estudios epidemiológicos, la prevalencia de roncopatía es mayor en hombres que en mujeres. En este sentido,

Larsson et al. (154), en un estudio realizado con cuestionarios sobre los hábitos de sueño en el que participaron 4648 sujetos de edades comprendidas entre 20 a 59 años, y cuyo objetivo era evaluar las diferencias que condicionaba el género en los síntomas relacionados con el SAHS, evidenciaron que la roncopatía era más frecuente en varones 14.6 % versus 6.7% en mujeres. En población española de la provincia de Vitoria, Duran et al. (11), hallaron una prevalencia de roncopatía del 35% y, diferenciando por sexo, la roncopatía habitual se hallaba en el 46% de varones y en el 25% de mujeres.

En lo que respecta a los parámetros antropométricos, llama la atención el grado de obesidad de los individuos incluidos. De hecho el IMC medio de la muestra fue de $31.16 \pm 4.5 \text{ Kg/m}^2$, y en términos generales, hasta un 94.28% de los pacientes finalmente incluidos (99/105) estaban en rango de sobrepeso u obesidad. Tenían un IMC superior a 30 Kg/m^2 56/105 pacientes (53.33%). Además, la gran mayoría de estos pacientes tenía una obesidad de alto riesgo, es decir, a expensas de un perímetro abdominal aumentado. Esta última circunstancia se daba en 67 sujetos de la muestra (63.8%) si tomamos como valores de referencia de obesidad abdominal los criterios de la ATP III (5). La explicación en gran medida viene determinada por 2 factores. El primero lo aporta la realidad de la consulta actual que esta condicionada por la alta prevalencia de sobrepeso/obesidad en nuestro país. El estudio ENRICA (155) realizado entre Junio de 2008 y octubre de 2010 en España que incluyó una muestra representativa de 12883 sujetos con edades de 18 o más años, concluyó que en el estado la prevalencia de sobrepeso-obesidad es del 62%, existiendo un 39% de sobrepeso ($\text{IMC } 25\text{-}29.9 \text{ Kg./m}^2$) y un 23% de obesidad $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg./m}^2$. En este mismo estudio, al considerar específicamente el perímetro abdominal, se evidenció que este se hallaba aumentado en un 32% de hombres ($>102 \text{ cm}$) y en un 40% de mujeres ($> 88 \text{ cm}$), es decir, que al igual que los sujetos del estudio el tipo de obesidad predominante es la

abdominal. En segundo lugar, está el factor de que haber incorporado la roncopatía como criterio de inclusión puede haber influido en seleccionar una población de sujetos con mayor prevalencia de obesidad. De hecho la obesidad esta bien establecida como factor de riesgo de roncopatía. Bloom JW. et al. (156), en un estudio epidemiológico clásico realizado con 2187 sujetos, concluyeron que independientemente del género la prevalencia de roncopatía era mayor en obesos en todos los grupos de edad .

El hecho de la altísima proporción de obesos incluidos puede haber sido determinante en la alta proporción de pacientes que agregan otros factores de riesgo fisiopatológicamente relacionados con esta como diabetes o glucemia basal alterada, dislipemia y, en términos generales, con la elevada proporción de pacientes que finalmente cumplían criterios de síndrome metabólico en base a la clasificación de la ATP III revisada (5) 46.66%. Este porcentaje aumentaba si se considera como referencia el consenso de armonización diagnóstica del síndrome establecido en 2009 (7) 57.14%. Esto se debe esencialmente a que este último establece unos criterios más restrictivos de perímetro abdominal para población europea. Como consecuencia de la alta proporción de individuos que finalmente cumplen criterios de síndrome metabólico, el porcentaje final de sujetos que antes del estudio de sueño presentan un riesgo añadido alto o muy alto en base a las guías de la ESC/ESH es significativamente elevado 64.76%. No obstante, estos valores se acercan a los obtenidos en otros estudios epidemiológicos sobre los resultados de la estratificación del riesgo en hipertensos realizados en nuestro país como el DICOPRESS (4), que se llevó a cabo en el ámbito de atención primaria. Este trabajo revelaba que hasta un 72.6% de los hipertensos visitados en atención primaria tiene un perfil de alto o muy alto riesgo. Por tanto, los resultados del presente trabajo, podrían ser, en todo caso, un reflejo más de la alta

proporción de hipertensos de alto o muy alto riesgo existente a nivel de la población general.

En lo que respecta al perímetro del cuello, 69/105 sujetos (65.71%) tenían un perímetro superior a 40 cm. Esta elevada proporción de sujetos con perímetro del cuello significativamente aumentado puede relacionarse con la alta prevalencia de obesidad centrípeta, pues como comentamos con anterioridad, hasta un 63.8% de los individuos de la muestra presentan perímetro abdominal aumentado. Asimismo, este resultado nos permite estimar que una elevada proporción de sujetos finalmente presentarán SAHS, ya que esta variable tiene una sensibilidad del 61% y una especificidad del 93% para el diagnóstico del síndrome (105). Además, el perímetro del cuello, comparado con el IMC y perímetro de cintura, es la variable que en algunos estudios de forma aislada ha mostrado un mayor valor predictivo para SAHS (106,107,108).

7.2. Análisis de los resultados de la MAPA y la poligrafía

En relación a la MAPA, pese a que una alta proporción de sujetos tienen un patrón circadiano de la presión arterial preservado, son dippers el 57.14% de los sujetos, una proporción muy elevada presentan hipertensión nocturna 91/105 (86.66%), definida como una presión arterial media nocturna superior a 120/70 mmHg. Existen pocos estudios sobre la prevalencia de hipertensión nocturna a nivel poblacional. A nivel de España, según datos del registro nacional de MAPA de la SEH-LELHA, con una cohorte de 33820 sujetos hipertensos tratados, la prevalencia de HTA nocturna fue del 60.8% (157). Resultados de otros estudios epidemiológicos realizados con MAPA como el IDACO (142), que incluyó 8711 sujetos de 10 poblaciones diferentes, definieron cual era el perfil clínico de los individuos con HTA nocturna. Así en este estudio, en comparación con normotensos, los individuos con HTA nocturna suelen ser

varones, de mayor edad, IMC y frecuencia cardiaca media nocturna. Es por esta razón que la mayor prevalencia de varones (80%) y el IMC medio alto ($31.16 \pm 4.5 \text{ Kg/m}^2$) entre los individuos participantes en el presente estudio pueda haber influido en esta alta prevalencia de hipertensión nocturna entre los incluidos. Cabe también la posibilidad de que el hecho de haber incluido la roncopatía como criterio de inclusión pueda haber influido notablemente en la selección de un perfil de sujeto con hipertensión nocturna, ya que finalmente, ello ha derivado también en que un porcentaje significativo de los individuos presenten SAHS con un IAH ≥ 5 83/105 (79.04 %) cuando, a nivel general, la proporción de SAHS en población hipertensa general es del 30-50% (18). La elevada prevalencia de hipertensión nocturna entre los pacientes del estudio (86.66%) no debe ser considerada como un hecho vanal. Las implicaciones pronósticas desfavorables de la hipertensión nocturna se ponen de manifiesto en repetidos trabajos.

En este sentido, tenemos desde estudios que relacionan a la hipertensión nocturna con una mejor capacidad de predicción de morbimortalidad cardiovascular que otras medidas de la presión arterial, como el estudio Oashama (140), el estudio Dublín (31) o el metaanálisis de Hansen (141), a estudios que específicamente la relacionan con mayor afectación de órganos diana tanto a nivel cerebral, cardíaco como renal. En relación a esto último, Kario et. al (158), relacionaron en hipertensos de edad avanzada la elevación excesiva de la presión arterial a primera hora de la mañana, “morning surge”, con una mayor riesgo de ictus independientemente de la presión arterial ambulatoria y de la lesión de órganos diana. No sólo la hipertensión nocturna parece relacionarse con mayor lesión vascular cerebral clínica sino también subclínica. Muestra de ello, es el trabajo de Heskens et al. (159), realizado con una cohorte de 210 hipertensos, en los que evidenciaron una relación lineal entre las cifras de presión

arterial nocturna y la presencia de lesiones vasculares de sustancia blanca cerebral en estudios de neuroimagen. A nivel cardíaco, Cuspidi et al. (160), en una revisión que incluyó datos de 3877 sujetos, observaron una relación positiva entre el patrón nondipper y el hallazgo de hipertrofia ventricular izquierda. Un trabajo posterior del mismo autor (161), en el que se compara la asociación a lesión de órganos diana en pacientes no tratados con hipertensión nocturna dippers con nondippers, no evidenció diferencias en la afectación a nivel cardíaco. Esto sugería que más que el patrón, el factor crítico que define la afectación cardíaca es la presencia de hipertensión nocturna definida como una presión arterial $> 120 / 70$ mmHg. Pérez Lloret et. al (162), en un estudio realizado con 223 sujetos a los que se realizó MAPA de 24 horas y ecocardiograma doppler, hallaron que la hipertensión nocturna, definida en base a los límites de corte que establecen las guías, es un mejor predictor de la presencia de HVI que el patrón nondipper. En lo que respecta a la afectación renal, también hay evidencias de mayor incidencia de marcadores de lesión renal en pacientes con hipertensión nocturna. En este sentido, Oliveras et al. (163), en un trabajo realizado específicamente con hipertensos resistentes que incluyó 356 pacientes, evidenciaron que el parámetro de la MAPA que más se asociaba a microalbuminuria era un incremento de la presión arterial sistólica nocturna. Hallazgos similares se han descrito en otras poblaciones de sujetos, como son aquellos con diabetes mellitus tipo II (164, 165).

Respecto a los resultados de la poligrafía en la muestra de sujetos, cabe decir, que la alta prevalencia de SAHS entre los individuos incluidos (66.6%) era en gran medida esperable. Como se apuntó con anterioridad, en población hipertensa general, la prevalencia de SAHS oscila entre el 30-50% (18,60). Si en los criterios de inclusión añadimos un factor más que se ha relacionado con el SAHS como es el hecho de

roncar, no es de extrañar que este porcentaje se acerque a la prevalencia sugerida en la hipótesis del 70%. La idoneidad de la misma, viene asimismo refrendada por un estudio realizado Broström et al. (166) en el ámbito de atención primaria, que incluyó 394 pacientes hipertensos de edades comprendidas entre 18 y 65 años. Los resultados del mismo mostraron que entre diferentes variables clínicas, la roncopatía era uno de los mejores predictores de SAHS en pacientes hipertensos. En este mismo trabajo, de los 312 hipertensos roncópatas incluidos, finalmente tenían SAHS 210 (67.3%). Asimismo, en el análisis de regresión logística para identificar un IAH ≥ 15 (SAHS moderado/severo), los roncópatas tenían una Odds ratio de 3.9 de tener síndrome de este grado. Este elevado porcentaje podría sugerir que quizá, de entrada, debería plantearse la realización de un estudio de sueño a todo hipertenso roncópata. Además, no deja de ser destacable que hasta un 27.61% de sujetos presentaron un SAHS severo definido como un IAH superior o igual 30.

La actitud terapéutica habitual en el manejo del SAHS es ofrecer tratamiento con CPAP cuando el síndrome es de grado severo (IAH ≥ 30) independientemente de si existen síntomas asociados y del grado de somnolencia. Ello se basa en la normativa SEPAR (167) y parece especialmente importante en pacientes de menos de 70 años, evidencia que se sostiene en un importante estudio prospectivo de mortalidad asociada al SAHS (168). En aquellos individuos con un IAH superior o igual 5 e inferior a 30, el tratamiento depende de los síntomas asociados, del grado de somnolencia evaluado por la autoescala de Epworth y de la presencia de comorbilidad asociada, sobre todo si existen factores de riesgo o patología cardiovascular. Esta manera de proceder ya se ha reflejado en estudios observacionales con importante impacto clínico (57). Teniendo en cuenta todo esto, y el alto grado de comorbilidad en factores de riesgo cardiovascular de los pacientes del estudio, obesidad 53.33%, dislipemia 39.04%, tabaquismo 33.3%,

diabetes o glucemia basal alterada 15.23%, y síndrome metabólico hasta 57.14%; y a nivel general, el hecho de que 67.6% tenía un riesgo añadido alto o muy alto, no es de extrañar que a pesar del bajo nivel de somnolencia de la muestra, el Epworth medio fue de 8.56 ± 4.36 , a muchos de estos sujetos se les acabe ofreciendo tratamiento con CPAP.

Si nos basamos en los criterios de la Normativa SEPAR (167) y de la Academia Americana de Medicina del Sueño (169), que definen el SAHS moderado/severo como un IAH superior o igual a 15, condición que cumplen en el presente estudio 48/105 (45.71%) individuos, y además, tenemos en cuenta el hecho de que del total de incluidos, un 57.14% presentan SM, un 64.76% hipertensión con riesgo añadido alto o muy alto y un 23.8% somnolencia ($\text{Epworth} \geq 12$), desde el punto de vista asistencial a gran parte de éstos se les ofrecerá tratamiento con CPAP.

7.3. La MAPA como instrumento para identificar SAHS

7.3.1. Bases de la utilidad.

Parece claro en vista de lo expuesto, que disponer de medios que nos ayuden a identificar el SAHS en hipertensos que además aportaran un plus, identificar específicamente a los individuos con un síndrome moderado/severo, tendría un beneficio adicional que es detectar aquellos individuos que tienen una alta probabilidad de acabar ofreciéndoseles tratamiento con el dispositivo de presión positiva continua.

Los resultados del presente estudio revelan que la MAPA podría ser el instrumento determinante, un medio sencillo y rápido de identificar el síndrome en su grado moderado/severo en hipertensos roncópatas de reciente diagnóstico. Los beneficios de la utilización de esta prueba con esta finalidad se basan en 3 hechos constatados:

1/ Accesibilidad a la prueba.

En gran medida, ello deriva de que la monitorización esté accesible en gran número de centros de atención primaria y hospitales, así como en dispensarios de zonas rurales. Ello es consecuencia de su coste accesible y de su facilidad de manejo, precisando tan solo un adiestramiento sencillo para su uso. La espera para la realización de un estudio de sueño en muchas áreas geográficas es alta, requiere una unidad especializada con un facultativo, habitualmente neumólogo, neurofisiólogo o otorrinolaringólogo, formado a tal fin, además de un personal de enfermería que podría considerarse especializado. Si el estudio es una polisomnografía completa, considerada el “gold estándar” del diagnóstico, es ineludible disponer de camas en un centro con un aparataje complejo. Todo ello conlleva una accesibilidad económica limitada por su coste. Sin duda, cuanto mejor orientados estén los enfermos remitidos a estas unidades, menos sobrecarga asistencial y mejor eficacia y eficiencia diagnóstica potencial.

2/ Amplia indicación en el manejo del paciente hipertenso.

El número de monitorizaciones incluidas en el estudio Cardiorisc, 90.000 registros a finales de 2008 (170) con un incremento anual de unos 20.000 registros, pone de manifiesto la amplia difusión del uso de la prueba, al menos en nuestro país.

Existen beneficios claros sobre la información que aporta la realización de una MAPA en un paciente diagnosticado de hipertensión en la consulta al permitir una mejor identificación del grado de hipertensión, obviar el efecto bata blanca, o evitar sobreestimar la hipertensión sistólica en pacientes de edad avanzada. Ello ayuda a evitar tratamientos innecesarios o sobretratamientos. También permite conocer el patrón circadiano con su riesgo desfavorable asociado en caso de ser nondipper (30), así como diagnosticar hipertensión nocturna con todas sus implicaciones pronósticas anteriormente comentadas (31,140,141,142). Hasta la fecha la MAPA es la única manera de diagnosticar esta última.

Todas estas evidencias y otras muchas aplicaciones clínicas, como el diagnóstico de la hipertensión resistente, han hecho que cada vez, con más frecuencia, más médicos que tratan hipertensos incorporen este instrumento en su práctica clínica.

En este sentido y recientemente, las Guías NICE de tratamiento de la hipertensión (171), incorporan a sus recomendaciones sobre el manejo de la Hipertensión el realizar una MAPA a todo hipertenso antes de iniciar el tratamiento, aunque para establecer esta recomendación se basan más en criterios de coste/ beneficio que de otro tipo.

3/ Una vía de identificación del SAHS desde el riesgo cardiovascular.

Hasta la fecha disponemos de instrumentos de cribaje del síndrome, esencialmente son cuestionarios clínicos o escalas que combinan ítems de preguntas del hábito de dormir junto con variables antropométricas y clínicas (perímetro de cuello, IMC, perímetro abdominal y presión arterial o anatomía de vía aérea superior). Estos instrumentos han sido desarrollados en atención primaria, unidades de sueño, consultas de anestesia y medicina del trabajo y, esencialmente, es en las tres últimas donde más se utilizan por ser donde existe una motivación adicional para su uso, además de disponer de tiempo para ello. El interés en aplicar estos instrumentos se basa en 2 razones. En las unidades de sueño, disponer de un instrumento que permita priorizar mejor a los pacientes remitidos de cara a la realización de un estudio de sueño (124,128,131,132,138). Esta necesidad deriva muchas veces de la sobrecarga en la demanda de estudios en estas unidades. En el segundo caso, en las consultas de anestesia y de medicina del trabajo, la motivación del uso del cuestionario es identificar una patología que implica un riesgo alto, ya sea en la realización de una intervención quirúrgica (172), caso de los cuestionarios STOP y STOP-Bang (123,129), o en el desarrollo de determinadas actividades profesionales como ocurre con el cuestionario ARES en conductores de camiones (126).

Lo que puede resultar sorprendente es, que a pesar de la amplia evidencia fisiopatológica y clínica comentada con anterioridad que relaciona el SAHS de forma independiente con la hipertensión y con la morbimortalidad cardiovascular, y cuyo reconocimiento se ha plasmado en diferentes guías de manejo de la hipertensión (1,29,38), ésta no se haya traducido en una motivación clínica para buscar instrumentos de detección del síndrome en las consultas de hipertensión o riesgo cardiovascular, ya sea de atención primaria o en unidades hospitalarias. Quizá el motivo radique en que estas escalas o cuestionarios no incluyen el uso de instrumentos en los que el médico que trata hipertensos si esta avezado como la MAPA, de la que cada vez se intenta obtener más información con valor clínico y pronóstico de los enfermos. No obstante, pese al papel muy destacado que se le ha dado al SAHS dentro de las causas identificables de hipertensión, todavía, a fecha de hoy, su detección no tiene un impacto directo en la estratificación del riesgo cardiovascular. Probablemente este hecho podría ser el espaldarazo definitivo para impulsar a los profesionales a detectarlo, como lo ha sido en el caso del síndrome metabólico.

7.3.2. Momento y condiciones

Asumido el papel potencial de la MAPA para la detección del SAHS cabe preguntarse en que momento y condiciones. Los determinantes serian los siguientes:

1/ Antes del tratamiento farmacológico.

Cada vez que instauramos tratamiento con fármacos modificamos aspectos fisiopatológicos de la hipertensión como el tono simpático que, a buen seguro, tienen traducción en las variables que registra la MAPA como la presión arterial, la frecuencia cardiaca y sus variaciones. Este mismo efecto podría modular la expresión de la activación simpática que tiene lugar en el SAHS (35,173), que varía de intensidad

según la severidad del síndrome y que se traduce en estas variables clínicas. En otras ocasiones, son los mismos efectos directos hemodinámicos del fármaco los que enmascaran la expresión en variables clínicas de una patología como el SAHS. Tal es el caso de los betabloqueantes y calcioantagonistas no dihidropiridínicos, que reducen la frecuencia cardíaca, o de la doxazosina e hidralazina, que producen taquicardia refleja. Otro aspecto importante es que cada vez que nosotros instauramos un tratamiento farmacológico lo que muchas veces modificamos es el patrón circadiano. Ello se desprende de que muchos de los actuales tratamientos, pese a tener una vida media que permite administrarlos cada 24 horas, si se toman a primera hora de la mañana su nivel plasmático siempre será mayor durante el día que por la noche. Esto puede conllevar un mayor efecto hipotensor durante el día que durante la noche, pudiendo en consecuencia modificar el patrón circadiano ya sea aumentando la dipping ratio o incluso, en términos cualitativos, convertir un patrón dipper en nondipper. Una modificación inversa podría tener lugar si administramos la medicación en dosis única nocturna. En definitiva, instaurar un tratamiento podría modificar el patrón circadiano de la presión arterial y, probablemente, todas las variables circadianas que aporta la MAPA alterando sin duda la expresión clínica que pueden constituir estas de patologías como el SAHS, que por si solas alteran el patrón (32,33,34).

2/ En el momento del diagnóstico clínico de la hipertensión y lo antes posible.

El motivo se desprende en gran medida de la necesidad de realizar el estudio libre de tratamiento farmacológico, pero también de evitar su demora en caso de ser necesario. En un gran número de ocasiones, caso de los pacientes con hipertensiones de grados II y III, parece claro que no es prudente tratar sólo con medidas dietéticas y de modificación de estilo de vida (dieta hiposódica, ejercicio físico y reducción de peso), medidas que de entrada muy probablemente serán insuficientes para alcanzar la presión

diana y que además necesitan un periodo de tiempo de meses para evidenciar su efecto. Por lo tanto, en estos pacientes, de realizar la MAPA debería ser sin demora tras el diagnóstico en consulta, a lo sumo a los pocos días, justo antes de iniciar la pauta farmacológica que se considere. La accesibilidad de la prueba facilitaría esta conducta y la necesidad de evitar someter al paciente a un nivel de riesgo innecesario y evitable. Por otro lado, la situación clínica de realizar una prueba libre de medicación para maximizar su rendimiento diagnóstico no es nueva en el ámbito cardiovascular. Por ejemplo, ningún cardiólogo dejaría pasar la oportunidad ante una sospecha de angina de realizar la prueba de esfuerzo sin medicación, si existe un mínimo margen de seguridad para el paciente. Realizar el estudio en estas condiciones le aporta información pronóstica sobre la severidad de la enfermedad coronaria, sobre todo, si el test es positivo clínica y eléctricamente de forma precoz. Esta información se pierde en caso de realizar el estudio bajo tratamiento farmacológico al enmascarar éste la severidad de la enfermedad. Además esta información puede tener impacto sobre la actitud terapéutica de entrada, ya sea manejo farmacológico o ir directamente a una estudio invasivo como la coronariografía.

También a favor de realizar precozmente el MAPA sin medicación, estarían motivos que mencionamos con anterioridad como evitar tratar a hipertensos de bata blanca, evitar sobretratamientos en pacientes con efecto bata blanca que inicialmente podrían ser manejados con medidas dietéticas y de estilo de vida, opción terapéutica que las cifras de presión arterial en consulta de entrada no sugerirían como óptima y, finalmente, evitar sobrevalorar la PAS en pacientes de edad avanzada.

3/ Integrado en un modelo que incluya otras variables.

De los resultados de los diferentes niveles de análisis de la MAPA para la detección de SAHS se desprende que realmente cuando la prueba puede tener un valor añadido es

integrada en un modelo con otras variables sociodemográficas, antropométricas y de parámetros biológicos. Estas últimas deben ser además de fácil obtención en la consulta, a la cabecera del enfermo, y de valoración sistemática en el paciente con riesgo cardiovascular. Del análisis de los resultados obtenidos, queda claro que los modelos lineales y logísticos basados exclusivamente en la MAPA para identificar un SAHS moderado/severo, desde un punto de vista de análisis estadístico, aportan un información limitada que hacen poco relevante su valor diagnóstico. La situación cambia sustancialmente cuando integramos a la MAPA en un modelo con otras variables que, en gran medida, han sido seleccionadas por haber evidenciado resultados favorables en otros estudios. Al analizar el valor intrínseco que la inclusión de las variables de la MAPA pueden aportar, el salto es claramente significativo. Así, un modelo logístico para estimar un SAHS con un IAH ≥ 15 basado exclusivamente en las variables que mostraron una contribución significativa dentro de las sociodemográficas, antropométricas y de parámetros biológicos (sexo y la obesidad abdominal), obtiene un área bajo la curva ROC de 0.617. Sin embargo, al incorporar a este modelo las variables de la MAPA la curva ROC mejora hasta 0.804. Pero si queremos tener una visión más amplia de lo que puede significar la contribución de la MAPA a un modelo debemos, necesariamente, establecer comparaciones con otros modelos que hayan buscado un objetivo similar, aunque no hayan sido desarrollados en el ámbito de las consultas de riesgo cardiovascular. Desgraciadamente no disponemos de experiencias previas en este contexto que puedan constituir un modelo plenamente comparable.

7.4. Análisis comparativo del modelo presentado con otros

A nivel general existen modelos desarrollados en base a pacientes remitidos a consultas especializadas por sospecha de SAHS, modelos desarrollados en consultas de anestesia

y, finalmente, otros que se basan en estudios llevados a cabo en atención primaria o población general.

7.4.1. Modelos desarrollados en pacientes remitidos por sospecha de SAHS (tablas XXII y XXIII).

Han sido elaborados en unidades de sueño o consultas de ORL y, su finalidad es priorizar los candidatos a un estudio de sueño. A este nivel, se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios. Dentro de estos trabajos, algunos presentan como característica diferencial incorporar a parte de las antropométricas variables específicas, como las relacionadas con la saturación de O₂ (136,174), la espirometría (136,175), la anatomía y dinámica de la vía aérea superior (121,139,176,184) o análisis fotográficos craneofaciales (177). Esto hasta cierto punto puede limitar su aplicabilidad clínica, ya que a parte de desarrollarse en un ámbito concreto, pueden requerir aparataje no accesible (espirómetro, análisis gasométrico) o personal específicamente entrenado para la interpretación de estas variables.

Algunos de estos estudios son retrospectivos (139,176) o no disponen de análisis de regresión logística para la identificación de pacientes con SAHS de grado moderado/severo (121,139,175,176). No obstante, muchos de estos trabajos coinciden en incluir como determinantes variables sociodemográficas, como edad (139,174,175,179,180,181) y sexo (178,179,180); y antropométricas, como circunferencia del cuello (121,139,175,178) y sobre todo el IMC, una variable que incorporan la abrumadora mayoría de modelos (139,174,175,176,178,179,180,181).

De todos los modelos desarrollados con esta finalidad (tablas XXII y XXIII), particularmente interesantes por su rigor metodológico, son los estudios de Rowley et al. (135), Zerah-Lancner et al. (136) y Rodsutti et al. (182). El primero, en un estudio que incluyó 379 pacientes, evaluó prospectivamente la utilidad de 4 modelos clínicos

predictivos para identificar SAHS, basados esencialmente en datos de historia clínica y variables antropométricas, aplicables a sujetos remitidos a unidades de sueño. En el estudio se realizan en cada uno de los 4 modelos análisis de regresión logística para identificar un IAH ≥ 10 y un IAH ≥ 20 . Las áreas bajo la curva ROC de los mismos para un IAH ≥ 20 estuvieron entre 0.7 y 0.757, lejos del modelo presentado que fue de 0.804. No obstante, pueden considerarse útiles para identificar a pacientes con SAHS moderado/severo. El segundo, realizó un estudio prospectivo con 168 pacientes obesos roncadores que incorporaba como instrumentos test de función pulmonar y gasométricos. Con las variables obtenidas en este grupo de sujetos y, mediante un análisis de regresión logística, obtuvo un modelo para identificar SAHS con IAH ≥ 15 que validó con un segundo grupo de 101 individuos. El aspecto más destacable de este trabajo es que el punto de máxima sensibilidad y especificidad de la curva ROC que fue del 98 y 86% respectivamente, resultó por tanto excelente.

Finalmente, Rodsutti et al. (182), en un estudio prospectivo que incluyó 837 pacientes remitidos a una unidad de sueño por sospecha del SAHS y que cuenta asimismo con fase de validación de resultados realizada con 243 individuos, identificaron a la edad, sexo, IMC, roncopatía y las apneas observadas como variables significativamente asociadas al síndrome. El análisis de regresión logística que se llevó a cabo en este modelo fue para identificar un IAH ≥ 5 , inferior al modelo presentado, y el área bajo la curva ROC del mismo fue 0.809, mostrando una buena previsibilidad similar a la del modelo expuesto en este trabajo. Los autores, intentando simplificar el modelo, reestimaron el área bajo la curva omitiendo de una en una cada variable de las 5 determinantes y compararon el AUC de la curva ROC obtenida con la del modelo original con las 5 variables. Roncar fue la única variable omitible sin causar una reducción estadísticamente significativa de la AUC. Nuevamente, como en modelos

anteriores, las variables que ineludiblemente vuelven a ser una constante son la edad, sexo y el IMC.

Tabla XXII. Estudios más destacados basados exclusivamente en datos de historia clínica, variables sociodemográficas y antropométricas.

Autor	Variables con contribución significativa	N	IAH	Sensibilidad y Especificidad (95% IC)	AUC
<i>Viner et al. (179)</i>	-Edad -IMC -Sexo -Roncar	410	>10	S: 94% E:28%	
<i>Crocker et al. (181)</i>	-Edad -IMC -Hipertensión -Apneas observadas	105	>15	S: 92% E:51%	
<i>Bouloukaki et al. (178)</i>	-Circunferencia del cuello -IMC -Sexo -Somnolencia (EPWORTH)	2690	>15	S:70% E:73%	0.78
<i>Rowley et al. (135).</i>	<u>Modelo 1:</u> Crocker	370	IAH \geq 10	S:84%, E:39%	0.669
			IAH \geq 20	S:33%, E:90%	0.7
	<u>Modelo 2:</u> BMI Edad Sexo		IAH \geq 10	S:96%, E:13%	0.695
			IAH \geq 20	S:34%, E:87%	0.722
	<u>Modelo 3:</u> Roncar Crisis asfixia Hipertensión Circunferencia del cuello		IAH \geq 10	S:76%, E:54%	0.696
			IAH \geq 20	S:34%, E:89%	0.733
	<u>Modelo 4</u> IMC Edad Sexo		IAH \geq 10	S:87%, E:35%	0.736
			IAH \geq 20	S:39%, E:93%	0.757
<i>Rodsutti et al. (182).</i>	-Edad -Sexo -IMC -Roncopatía -Apneas observadas	837	IAH \geq 5		0.809

Tabla XXIII. Estudios más destacados basados en datos de historia clínica, variables sociodemográficas y antropométricas y técnica diagnóstica accesoria.

Autor del Estudio	Variables determinantes	Análisis de regresión Logística	Técnica accesoria	AUC	S y E IC:95 %
<i>Tsai W et al. (184)</i>	-Espacio cricomentoniano < 1,5 cm. -Grado faringeo > II. -Sobremordida.	RDI \geq 10	-Examen de vía aérea superior	No consta	S:100% E:46%
<i>Zerah-Lancner et al. (136).</i>	-Conductancia respiratoria. -PaO2 -Sa O2	IAH \geq 15	-Espirometría -Gasometría	No consta	S:100% E:84%
<i>Lee RW. et al. (177)</i>	-Ancho ojos -Ancho cara -Longitud mandibular -Grado Mallanpati -Apneas observadas	IAH \geq 10	-Análisis fotográfico craneofacial	0.87	S:85% E:69%

S: Sensibilidad, E: especificidad.

PaO2: presión diurna de Oxígeno en sangre arterial

SaO2: Saturación arterial de Oxígeno

RDI (Respiratory Disturbance Index): numero de apneas o hipopneas con un 4% de descenso de saturación de O2 por hora de sueño.

7.4.2. Modelos desarrollados en consultas de anestesia.

Desarrollados en consultas de anestesia su objetivo es identificar a nivel preoperatorio a pacientes con SAHS, patología con riesgo perioperatorio bien establecido. Muchos de estos se han llevado a cabo con pacientes remitidos para valoración preoperatoria de cirugía bariátrica. Los cuestionarios STOP-Bang (tabla XXIV) y ASA checklist (tabla XXV), al incorporar a las variables clínicas y sociodemográficas, como edad y sexo en

el primero, o antropométricas, como IMC y perímetro del cuello en ambos, pueden considerarse “de facto” modelos combinados. El STOP-Bang alcanza una sensibilidad para un IAH > 15 del 92,9% y una especificidad del 43% con un área bajo la curva ROC del 0.782 (129). El STOP-Bang fue, asimismo, validado en pacientes remitidos para valoración a unidades de sueño (131).

El American Society of Anesthesiologist Checklist (AS Checklist) diferencia el riesgo de SAHS entre alto y bajo basándose en los resultados de 3 categorías : factores físicos predisponentes (IMC, circunferencia del cuello, anomalías craneofaciales, obstrucción nasal y posición de la úvula), historia de obstrucción de la vía aérea durante el sueño y somnolencia autoreferida u observada. Para un IAH >15 muestra una sensibilidad del 78.6% y una especificidad del 37.4% con una área bajo la curva ROC de 0.73 (123).

Tabla XXIV. Modelo STOP-Bang.

1-Snoring=Ronca

¿Ronca alto (Más alto que hablar o lo suficiente para ser oído con la puerta cerrada)?

si/no.

2-Tired=Cansado

¿Se siente cansado a menudo, fatigado o somnoliento durante el día? si/no.

3-Observed=Observadas

¿Alguien ha observado que haga apneas mientras duerme? si/no.

4-Blood Pressure= Presión arterial

¿Tiene la presión alta o esta siendo tratado de hipertensión? si/no.

5-BMI=IMC

¿Tiene el IMC por encima de 35 Kg/m²? si/no.

6-Age=Edad

¿Su edad es superior a 50 años? si/no.

7-Neck circumference=Circunferencia del cuello

¿Tiene la circunferencia del cuello por encima de 40 cm? si/no.

8-Gender=Género

¿Sexo masculino? si/no.

Tabla XXV. Modelo ASA Checklist.

Categoría 1: Características físicas predisponentes

- IMC \geq 35. si/no.
- Circunferencia del cuello $>$ 43 cm en varones o 40 cm en mujeres. si/no.
- Anomalías craneofaciales afectando la vía aérea. si/no.
- Obstrucción nasal anatómica. si/no.
- Úvula tocando o casi tocando la línea media. si/no.

Categoría 2: Historia de las vías respiratorias

- Roncar (tan fuerte como para ser oído con la puerta cerrada). si/no.
- Roncar con frecuencia. si/no.
- Pausas respiratorias observadas durante el sueño. si/no.
- Despertares con sensación de asfixia. si/no.
- Frecuentes arousals. si/no.

Categoría 3 somnolencia

- Somnolencia frecuente o fatiga a pesar de un sueño adecuado. si/no.
- Caídas en sueño fácilmente en actividades pasivas. si/no.
- (El paciente o el profesor comentan que el niño parece somnoliento durante el día, se distrae fácilmente, esta agresivo o se concentra con dificultad)*. si/no.
- (Al niño le cuesta levantarse a la hora habitual de hacerlo)*. si/no.

* Los ítems entre paréntesis son aplicables solo a pacientes pediátricos.

Puntuación: si 1 o más ítems son positivos por categoría, la categoría es positiva.

-Alto riesgo de SAHS: categorías positivas \geq 2.

-Bajo riesgo de SAHS: categorías positivas \leq 1.

7.4.3. Modelos desarrollados en atención primaria y población general.

Los modelos desarrollados en base a población general, pacientes reclutados en atención primaria y, especialmente en hipertensos diagnosticados en este ámbito, son los que en relación a la metodología del presente estudio tienen una mayor interés, ya que son los más comparables con el modelo expuesto por la procedencia de los pacientes incluidos para su desarrollo (tabla XXVII).

Dos estudios derivados del Sleep Heart Health Study (SHHS), estudio que reclutó los participantes procedentes de de 8 cohortes poblacionales diferentes (tabla XXVI) y que aportan información complementaria son relevantes a este nivel. El primero es el de Young et al. (183), que con 5615 sujetos incluidos, recogió en éstos una serie de variables antropométricas (circunferencia del cuello, IMC, perímetro de cintura, Cociente cintura/cadera), sociodemográficas (raza edad, sexo), y de hábitos de roncar (frecuencia e intensidad). Llevó a cabo un análisis de regresión logística para establecer que variables correlacionaban con un IAH ≥ 15 . Este reveló que el sexo masculino, IMC, circunferencia del cuello, roncar y realizar pausas respiratorias al roncar eran las variables que independientemente se relacionaban con SAHS moderado/severo. Cabe destacar que las 2 primeras variables antropométricas coinciden con las del modelo presentado. Un factor interesante de este estudio y que deriva de la ejecución del análisis estadístico que se llevó a cabo, es que revela que con el incremento de la edad la fuerza de la asociación de las variables antropométricas y las del hábito de roncar con el IAH se atenuaba. El segundo es el de Caffo et al. (106), que evaluaron un total de de 57 variables entre las que había antropométricas (IMC, circunferencia del cuello, perímetro cintura, perímetro cadera, cociente cintura/cadera), sociodemográficas (edad, sexo y raza), clínicas (presión arterial sistólica y diastólica), además de variables obtenidas por cuestionario (antecedentes patológicos, toma de antihipertensivos y

relacionadas con hábitos del sueño comprendidas en el Sleep Habits Questionnaire). En orden de importancia las variables con mayor valor para identificar SAHS fueron circunferencia del cuello, IMC, edad, frecuencia de roncopatía, perímetro de cintura, intensidad del ronquido y sexo. Al elaborar un modelo de regresión logística para identificar un $RDI \geq 7$, el área bajo la curva ROC fue de 0.747, no habiendo diferencias en la misma en relación a utilizar todas las variables predictoras versus solo las 10 identificadas como más importantes. Lamentablemente este último trabajo tiene 2 limitaciones, se ha realizado con RDI (Respiratory Disturbance Index: número de apneas o hipopneas con un 4% de descenso de saturación de O₂ por hora de sueño) y no con el IAH, ello dificulta comparar el modelo con los de otros estudios. Además, no cuenta con estudio de validación realizado con una cohorte externa de sujetos.

Tabla XXVI. Cohortes de procedencia de los participantes del SHHS.

Artherosclerosis Risk in Communitis Study.

Cardiovascular Heart Study.

Frammingham Heart Study Offspring and Ovni Cohorts.

Strong Heart Study.

New York Hypertension Cohorts.

Tucson Epidemiologic Study of Airwais Obstructive Diseases.

Tucson Health Environement Study.

Un estudio desarrollado específicamente en el ámbito de atención primaria por Li Chai-Coetzer et al. (185) en el sur de Australia, que incluyó un total de 157 pacientes

de edades comprendidas entre 25 y 70 años reclutados en 6 centros de atención primaria, desarrolló un modelo basado en el análisis de variables potenciales predictoras de SAHS que fueron sexo, edad, puntuación en la escala de Epworth, IMC, perímetro de cintura, perímetro de cuello e ítems del cuestionario Berlín. De todas estas, 4 variables resultaron tener valor predictivo: el ítem 4 del cuestionario Berlín, ¿ha molestado su ronquido a otras personas alguna vez?, perímetro de cintura superior a 102 cm en hombre y 88 cm en mujeres, edad superior a 50 años y el ítem 5 del cuestionario Berlín, ¿Alguien le ha dicho alguna vez que pare de respirar durante el sueño?. El que el perímetro abdominal sea una variable determinante coincide en parte con el modelo que se presenta, en el que sólo la obesidad abdominal fue la variable antropométrica con valor. Este hallazgo va en la línea de la hipótesis fisiopatológica de la tracción traqueal del SAHS. En ésta se postula que este tipo de obesidad hace perder la tracción caudal de la vía aérea superior facilitando el colapso faríngeo (186). Chai-Coetzer et al. crearon y validaron con estas 4 variables el cuestionario OSA50 que “de facto” es un modelo combinado (cuestionario Berlín con variables antropométricas). El modelo de Chai-Coetzer presenta más similitudes con el presentado a parte de la población de referencia, y es que también se basa en estudios de sueño domiciliarios que no son el “gold standar” del diagnóstico. Los autores, en el mismo trabajo, mejoran el modelo obtenido con variables obtenidas mediante un estudio básico de sueño, el ApneaLink, que sólo registra información en 2 canales (flujo nasal y saturación de oxígeno). En el análisis de regresión logística para un IAH ≥ 30 , el modelo OSA50 observa un área bajo la curva ROC de 0.84. No se realizó el mismo análisis para un IAH >15 . A pesar del valor que tenga este estudio existe un factor que lo diferencia de los otros y del presente, y es que los autores, dada la potencial baja prevalencia de SAHS en la población general, proceden a enriquecer con casos potenciales la muestra

de 176 individuos. Para ello hacen una preselección de los pacientes incluidos basada en el cuestionario Berlín. De esta manera incluyen 4 pacientes de alto riesgo de SAHS por cada paciente de bajo riesgo en base a los resultados de este cuestionario. Como los mismos autores reconocen ello podría tener un impacto en sesgar el modelo final, sobre todo en que los 2 ítems del cuestionario Berlín fueran finalmente incluidos.

Con objetivos similares y específicamente en población general hipertensa la experiencia es francamente limitada (tabla XXVIII). Dos trabajos no incorporan variables más allá de las que pueden obtenerse por historia clínica y exploración física, situándose lejos de los completos análisis estadísticos de trabajos anteriores realizados en otros ámbitos. A este nivel están los estudios de Draguer et al. (187) y el de Bromström et al (166). Los primeros realizaron un trabajo con 99 pacientes consecutivos que se visitaban en una unidad de hipertensión por esta condición clínica, excluidos hipertensos de bata blanca, a los que realizaron polisomnografía diagnóstica. Evidenciaron que de éstos el 56% tenían SAHS definido como un IAH > 5. Como el motivo de consulta no fue ni la roncopatía ni la somnolencia hasta un 51% de los pacientes con SAHS no tenían somnolencia. De todas las variables analizadas sociodemográficas (edad, sexo, raza), antecedentes patológicos (tabaquismo, diabetes mellitus tipo II, dislipemia, hipertensión resistente y síndrome metabólico en base a criterios diagnósticos de la NCEP Panel III), antropométricas (IMC, circunferencia del cuello, circunferencia abdominal), constantes (frecuencia cardiaca, PAS, PAD), parámetros biológicos (glucemia, colesterol total, HDL, LDL, TG), puntuación de la escala de Epworth y resultado del cuestionario Berlín, la presencia de SAHS se asoció a aumento de circunferencia abdominal, puntuación de ESS superior a 10, obesidad, hipertensión resistente y síndrome metabólico. No obstante, en el análisis de regresión logística múltiple, sólo se mostraron predictores independientes de SAHS un resultado

de alto riesgo en el cuestionario Berlín, edad de 40 a 70 años y la presencia de síndrome metabólico. Llama la atención que un factor como el síndrome metabólico, que implica nuevamente aumento del perímetro abdominal, resulta determinante. No obstante, el hecho de que la condición de roncopatía no fuera un criterio de inclusión y que, entre los objetivos de este trabajo, no estuviera crear un modelo en base a un análisis de regresión logística multivariante para identificar un IAH > 15, hace difícil que podamos establecer comparaciones.

Broström et al.(166), realizaron un estudio transversal en una población sueca de 411 sujetos de atención primaria exclusivamente hipertensa con el mismo objetivo de identificar factores asociados a SAHS. Quizá, el aspecto que aporta un mayor interés en este trabajo, son las similitudes con el actual respecto al tipo de estudio de sueño (poligrafía) así como ámbito y perfil de población objeto de estudio (hipertensos de atención primaria), aunque la roncopatía como en el anterior, no fue un criterio de inclusión. En el análisis de regresión logística múltiple las variables que independientemente se asociaron a un IAH > 15 fueron el sexo masculino, la obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), roncar, apneas observadas y una duración del sueño superior a 8 horas. Las dos primeras suponen similitudes con las antropométricas incluidas en el actual modelo.

Finalmente, también en pacientes hipertensos, aunque no roncopatas, reclutados en consultas de medicina interna, Gurubhangavatula et al. (191), realizaron un complejo pero completo estudio que incluyó a 250 pacientes. Los autores recogieron de todos los sujetos incluidos variables generales como consumo de alcohol, tabaco, examen físico, autoescala de Epworth y síntomas de apnea. Asimismo, ofrecieron a los pacientes reclutados la posibilidad de realizar los siguientes 4 estudios: una poligrafía, una polisomnografía completa, un análisis morfométrico y la aplicación de un score en base

a un modelo multivariable de predicción de apnea (MVAP). El análisis morfométrico incluía variables como el IMC, perímetro del cuello, altura del paladar y ancho intermolar, así como grado de protusión del maxilar superior en relación a la mandíbula. En base a estas variables se obtenía un modelo predictivo con un score que estratificaba en 3 grados de riesgo (alto, intermedio o bajo). El MVAP era un modelo que se basaba en variables como síntomas (roncar, sensación apneica o apneas observadas), IMC, edad y sexo. Asimismo permitía, como el anterior, obtener un score que estratificaba también en los mismos grados de riesgo.

En base a los resultados de estos 4 estudios realizaron 2 tipos de modelos para identificar de SAHS severo ($IAH > 30$): Modelos solo basados en 1 estadio de análisis (MVAP, morfométrico o poligrafía) y modelos en 2 estadios, más complejos y que suponían una primera fase de aplicación de MVAP o modelo morfométrico y una segunda fase. En ésta se completaba el estudio anterior con una poligrafía a aquellos individuos que habían presentado un score intermedio en la puntuación de la primera fase del modelo. Los modelos en 1 solo estadio morfométrico o MVAP presentaban para identificar SAHS severo un área bajo la curva ROC de 0.685 y 0.684 respectivamente. La incorporación de la poligrafía ambulatoria para pasar a un modelo de 2 estadios, más complejo y difícil de ejecutar, facilitaba obtener modelos con área bajo la curva que se acercaban a resultados óptimos 0.799-0.816, comparable al modelo presentado con roncopatas. Si bien, estos modelos de Gurubhangavatula et al. en 2 estadios tienen como punto fuerte que toman como referencia el gold standard (la polisomnografía), están validados y además permiten la identificación de un SAHS de mayor grado que el modelo conseguido con la MAPA, su complejidad de ejecución con la necesidad “de facto” de realizar un estudio de sueño ambulatorio (poligrafía), estudio

al que muchos profesionales que tratan hipertensos no están habituados, los hace poco aplicables en el ámbito de atención primaria o unidades de hipertensión.

Tabla XXVII. Estudios realizados a nivel poblacional y en atención primaria.

Autor del Estudio	N	Población	Variables determinantes	Análisis de regresión Logística
<i>Young et al. (183)</i>	5615	Varias cohortes poblacionales	-Sexo masculino -IMC -Circunferencia del cuello. -Roncar -Pausas respiratorias	IAH \geq 15
<i>Caffo et al. (106)</i>	5530	Varias cohortes poblacionales	-Circunferencia cuello -IMC -Edad -Frecuencia de roncopatía. -Perímetro de cintura. -Intensidad ronquido. -Sexo.	RDI \geq 7
<i>Li Chai-Coetzer et al. (185)</i>	157	Atención primaria	-Item 4 (cuestionario Berlín) -Perímetro de cintura > 102 cm en hombre . > 88 cm en mujeres. -Edad > 50 años . -ítem 5 (cuestionario Berlín)	IAH \geq 30

RDI (*Respiratory Disturbance Index*): número de apneas o hipopneas con un 4% de descenso de saturación de O₂ por hora de sueño.

Tabla XXVIII. Estudios realizados específicamente en hipertensos. Atención primaria o unidades de hipertensión.

Autor del Estudio	N	Población	Variables determinantes	Análisis de regresión Logística
<i>Draguer et al. (187)</i>	99	Hipertensos Unidad de HTA	-Cuestionario Berlín (alto riesgo). -Edad de 40 a 70 años. -Síndrome metabólico.	IAH > 5
<i>Broström et al.(166)</i>	411	Hipertensos Atención Primaria	-Sexo masculino -IMC > 30 Kg/m ² -Roncar -Apneas observadas -Duración sueño > 8 h.	IAH > 15
<i>Gurubhangavatula et al. (191)</i>	250	Hipertensos Consultas Medicina Interna	Morfométrico -IMC. -Perímetro cuello. -Altura del paladar. -Ancho interpolar. -Relación maxilar superior/mandíbula.	IAH >30
			MVAP -Síntomas . -IMC. -Edad . -Sexo	
			Morfométrico y Poligrafía	
			MVAP y Poligrafía	

MVAP : modelo multivariable de predicción de apnea.

7.5. Una aproximación práctica

El sistema de puntuación que deriva del modelo logístico final para identificar un IAH superior o igual a 15, realizado con la totalidad de variables, tiene una aplicación clínica potencial inmediata en la consulta de riesgo cardiovascular. La aportación de una aproximación práctica en base al caso clínico de la introducción puede facilitar su entendimiento y hasta que punto la contribución presentada puede ser relevante.

Se trataba de un varón de 46 años obeso con un IMC de 37.31 Kg/m² y con un perímetro abdominal de 114 cm. Si a este paciente, roncópata según historia clínica, con una hipertensión de grado 2 en base a los registros en la consulta, le realizamos una MAPA antes de instaurar el tratamiento farmacológico y en éste, las variables identificadas como críticas de la monitorización (M.Med.P.dia, DPVnoc, M.Fc.noche) resultan arrojar los siguientes resultados (tabla XXIX).

Tabla XXIX.

Variable de MAPA	Resultado MAPA paciente
M.Med.P.dia < 109 mmHg,	112 mmHg
DPVnoc >= 63 mmHg	70 mmHg
M.Fc.noche	55 ppm.

Si además se tiene en cuenta que el paciente cumple otras variables determinantes como son ser varón y obeso con perímetro de cintura superior a 102 cm, aplicando el sistema de puntuación, tendríamos que su puntuación final sería de 114 (tabla XXX).

Tabla XXX. Puntuación final.

Condición	Resultado paciente	Puntuación
Varón	Si	25
Obesidad	Si	19
M.Med.P.día < 109 mmHg	No (112)	0
DPVnoc \geq 63 mmHg	Si (70)	15
M.FC.noche (ppm)	55	55

Como puede objetivarse, su puntuación es superior a cualquiera de los dos puntos de corte propuestos para decidir si hacer un estudio de sueño por sospecha de SAHS moderado/severo. De esta manera, al ser superior a 113 puntos, entra dentro del grupo de sujetos que podría tener SAHS con IAH superior o igual a 15 con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 64%.

Para este valor de puntuación, la probabilidad de que dicho varón tenga un IAH igual o superior a 15 según el modelo es aproximadamente del 78%.

Frecuencias medias nocturnas más elevadas repercutirían en una mayor puntuación y mayor probabilidad de SAHS. Así, por ejemplo si esta fuera de de 75 ppm., la puntuación final sería de 154. Ello supondría mayor probabilidad, exactamente del 94%.

7.6. Ventajas del modelo propuesto

A nivel general podemos sintetizar las ventajas del modelo propuesto en los siguientes puntos:

1/ Las variables que incluye, ya sean sociodemográficas, antropométricas o de MAPA, son fácilmente mesurables y accesibles a obtener en consultas de atención primaria y de riesgo cardiovascular. No precisan de disponer de un aparataje complejo o de una formación técnica específica .

2/ Observa una área bajo la curva ROC que aporta una buena sensibilidad y especificidad (AUC: 0.804). Ésta no se ha podido conseguir en otros estudios realizados con un número mucho mayor de sujetos, llevados a cabo en otros ámbitos (unidades de sueño) o en entornos más comparables como población general o atención primaria.

3/ Se basa en un análisis de regresión logística que sólo aportan algunos de los otros modelos anteriormente comentados, desarrollados en otros ámbitos. Además, este va específicamente dirigido a identificar sujetos con grado moderado/severo del síndrome.

4/ Se complementa con un sistema de puntuación que puede ser útil en el ámbito clínico asistencial.

7.7. Limitaciones

Las limitaciones principales son, en primer lugar, la falta de apoyo con un estudio de validación en una cohorte externa de sujetos. Este deberá necesariamente realizarse para que el modelo pueda tener aplicabilidad clínica. En segundo lugar, cabe destacar el hecho de que el estudio de sueño básico realizado por cuestiones económicas haya sido una poligrafía y no una polisomnografía, considerada como el gold standard en el diagnóstico del SAHS.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1/ En hipertensos roncópatas no tratados, las variables aportadas por la MAPA por sí solas no son óptimas para construir un modelo para identificar un SAHS moderado/severo (AUC 0.736), aunque si mejoran notablemente un modelo basado exclusivamente en variables sociodemográficas, clínicas, antropométricas y parámetros biológicos, pasando el área bajo la curva ROC de 0.617 a 0.804. De esta manera, se confirma que la MAPA en unas condiciones apropiadas e integrada en un modelo que incluya otras variables, es un instrumento de sencillo y de diversificado manejo, útil para identificar SAHS moderado/ severo (IAH > 15).

2/ El modelo final de regresión logística múltiple para identificar SAHS moderado/severo (IAH>15) en hipertensos roncópatas libres de tratamiento, incluye como variables antropométricas significativas el sexo masculino y la condición de obesidad abdominal, en concordancia con lo hallado un gran número de modelos aunque hayan sido desarrollados en otros ámbitos. Las variables de la MAPA que entran en este y que son las que mejor pueden traducir el efecto del SAHS sobre el registro son la presión media diurna. (M.Med.P.día), frecuencia media nocturna (M.FC.noche) y la presión arterial valle diastólica nocturna (DPVnoc).

3/ La prevalencia de SAHS en hipertensos no tratados roncópatas es de un 79% de pacientes, presentando estos sujetos también una elevada prevalencia de hipertensión nocturna (86,66%), condición esta última con importantes implicaciones pronósticas en el riesgo cardiovascular.

BREVIARIO

9. BREVIARIO

(En orden alfabético).

ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring. (Esp: MAPA).

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association.

AIC: Aikaike information criterion.

ATP III: Adult Treatment Panel III. Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

AVC: Accidente vascular cerebral.

AUC: area under curve.

AHI: Apnea-hypopnea index. (Esp: IAH).

BMI: Body mass index. (Esp:IMC)

BP: Blood pressure.(Esp: PA).

CPAP: Continuous positive airway pressure. (Esp: presión aérea positiva continua).

CT90: Porcentaje del tiempo total de sueño que la saturación es inferior al 90%.

DD: Disfunción diastólica.

DR: Dipping ratio.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ESS: Epworth scale score.

EVP: Enfermedad vascular periférica.

FC: Frecuencia cardiaca.

FG: Filtrado glomerular.

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

IAR: Índice de alteración respiratória.

IAH: Índice apnea hipopnea.

IMC: Índice de masa corporal.

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

NYHA: New York Heart Association.

OSA: Obstructive sleep apnea. (Esp: SAHS).

PAD: Presión arterial diastólica.

PAM: Presión arterial media.

PAS: Presión arterial sistólica.

PAP: Presión arterial de pulso.

RDI: Respiratory Disturbance Index. (número de apneas o hipopneas con un 4% de descenso de saturación de O₂ por hora de sueño).

ROC: Receiver Operating Characteristic (Esp: característica operativa del receptor).

SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

SA-SDQ: Sleep apnea sleep disorders questionnaire.

SEH-LELHA: Sociedad española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha Contra la Hipertensión Arterial.

SDQ: Sleep disorders questionnaire.

SHHS: Sleep Heart Health Study.

SM: Síndrome metabólico.

SRA: Sistema renina angiotensina.

STOP: Snoring, Tired, Observed stop, Pressure.

STOP-Bang: Snoring, Tired, Observed Stop, Pressure, BMI, age, neck, gender.

TG: Triglicéridos.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1-Mancía G, De Backer G, Dominiczack A; Cifkova R, Fagart R, Germano G, Grassi G, Heagerty A, Kjeldsen S, Laurent S Narckiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R, Struijer A Zanchetti A. ESH-ESC Task Force on management of arterial hypertension. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-1762.
- 2-D'Agostino RBS, Grudi S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease, prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286(2):180-187.
- 3-Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bécquer D, Ducimentiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wihelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
- 4-Martin Baranera M, Campo C, Coca A, de la Figuera M, Marin R, Ruilope LM. Estratificación y grado de control del riesgo cardiovascular en la población hipertensa española. Resultados del estudio DICOPRESS. *Med Clin (Barc).* 2007;129(7):247-251.
- 5-Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Kraus RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA; Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-2752.
- 6-Alberti KG, Zimmet PZ. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1:diagnosis and classification of diabetes Mellitus: provisional report of WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553.
- 7-Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr: International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Natinal Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; Internatinal Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interm statement of the International Diabetes Federation Task Force on epidemiology prevention: National Heart Lung, and Blood Institute: American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645.
- 8-He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension.* 2000;35(2):544-549.
- 9-The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:657-667.

- 10-Danona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448-1454.
- 11-Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive Sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population based sample of subjects aged 30-70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-689.
- 12-Wolk R, Somers VK, Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):250-260.
- 13-Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Duran J, Mangado NG, Jimenez A, Marin JM, Masa F, Terán J. Tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol*. 1998;34(4):204-206.
- 14-American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667-689.
- 15-Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021.
- 16-Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001;24(1):96-105.
- 17-Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S . The occurrence of Sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Eng J Med*. 1993;328(17):1230-1236.
- 18-Silverberg Ds, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension?. *Curr hypertens Rep*. 2001;3(3):209-215.
- 19-Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pépin JL. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005;23(3):521-527.
- 20-Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J, Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med*. 2000;342(19):1378-1384.
- 21-Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, Samet JM, Redline S, Dagostino RB, Newman AB, Lebowith MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-1836.

- 22-Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study: *BMJ*. 2000;320(7233):479-482.
- 23-Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160(15):2289-2295.
- 24-Haas DC, Foster GL, Nieto J, Redline S, Resnick H, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. *Circulation*. 2005;111(5):614-621.
- 25-Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association?. *Sleep*. 2008;31(8):1127-1132.
- 26-Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Rastam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 2006;27(3):564-570.
- 27-Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271-2277.
- 28-Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-817.
- 29-Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-e526.
- 30-Verdecchia P, Porcellati C, Schialli G, Borgioni C, Ciucci A, Batistelli M, Gurrieri M, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24(6):793-801.
- 31-Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Hond D, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E.B. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46(1):156-161.
- 32-Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Köhler U, Kohl FV, Lohmann F. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997;112(5):1253-1258.
- 33-Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*. 2001;14 (9 Pt 1):887-892.

- 34-Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, Marler M, Cohen-Zion M, Johnson S. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP “dipping”: analysis in an older population. *Chest*. 2002;122(4):1148-1155.
- 35-Narkiewicz K, Van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998; 98(8):772-776.
- 36-Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lücke C, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax*. 2000;55(12):1046-1051.
- 37- Philips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17(9):61-66.
- 38-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-1252.
- 39-Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):566-570.
- 40-Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004; 126(5):1473-1479.
- 41-Shamsuzzaman AS, Winniki M, Lafranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-2464.
- 42-Shimizu M, Kamio K, Haida M, Ono Y, Miyachi H, Yamamoto M, Shinohara Y, Ando Y. Platelet activation in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of nasal-continuous airway pressure. *Tokai J Exp Clin Med*. 2002;27(4):107-112.
- 43- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670-676.
- 44-Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, Steele KE, Schweitzer MA, Clark JM, Torbenson MS, Schwartz AR. Obstructive sleep apnea, insulin resistance and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):228-234.

- 45-Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, golberg AP, Schawartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):677-682.
- 46-Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(3):235-240.
- 47-Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122(12):1122-1127.
- 48-Marshall NS, Wong KKH, Philips CL, Liu PY, Kniuman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study?. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(1):15-20.
- 49-Tsali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest.* 2008;133(2):496-506.
- 50-Noda A, Okada T, Ysuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1995;107(6):1538-1544.
- 51-Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest.* 2002;121(2):422-429.
- 52-Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas E.N, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, Gaga M, Jordanoglou J.B. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1239-1245.
- 53-Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 1990;8(10):941-946.
- 54-Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med.* 1990;322(22):1561-1566.
- 55-Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kosmas E.N, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, Gaga M, Jordanoglou J.B. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1239-1245.
- 56-Laaban JP, Pascal Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2002;122(4):1133-1138.
- 57-Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term 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.

58-Tkacova R, Wang H, Bradley TD. Night-to-night alterations in sleep apnea type in patients with heart failure. *J Sleep Res*. 2006;15(3):321-328.

59- Javaheri S. sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106(1):21-28.

60-Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Rusell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and Cardiovascular disease: An American Heart Association/american College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart Lung and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-1111.

61-Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):81-86.

62-Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(2):159-165.

63-Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long term follow-up. *Eur Respir J*. 2006;28(3):596-602.

64-Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164 (10 Pt 1):1910-1913.

65-Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 1993;71(15):1341-1345.

66-Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-Night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Eng J Med*. 2005;352(12):1206-1214.

67-Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redlina S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure (The Sleep Heart Health Study). *Circulation*. 2010;122(4):352-360.

68-Mehra R, Benjamin EJ, Shalar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(8):910-916.

69-Mehra R, Stone KL, Varosky PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T; Ibrahim OA, Salem R, Redline S. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1147-1155.

70-Koehler U, Becker HF, Grimm W, Hetmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnoea. *Am Heart J.* 2000;139(1 Pt 1):142-148.

71-Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76(1):71-76.

72-Parra O, Arboix A, Bechich S, García-erols L, Montserrat JM, López JÁ, ballester E, guerra JM, Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):375-380.

73-Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: A meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(2):131-137.

74-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.

75-Artz M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1147-1151.

76-Muñoz R, Duran Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De la Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in elderly. *Stroke.* 2006;37(9):2317-2321.

77-Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke; The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):269-277.

78-Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens. Suppl* 1988;6(4):S529-S531.

79-Valipour A, McGrow AD, Makker H, O'Sullivan C, Spiro SG. Some factors affecting cerebral tissue saturation during obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;20(2):444-450.

80-Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP: Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke*. 1998;29(1):87-93.

81-Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1587-1591.

82-Franklin KA. Cerebral hemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):429-441.

83-Beelke M, Angelli S, Del Sette M, De carli F, Canovaro P, Nobili L, Ferrillo F. Obstructive sleep apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramen ovale. *Sleep*. 2002;25(8):856-862.

84-Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest*. 1995;108(3):625-630.

85-Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Roswall M, Sitzer M. Prediction of clinical Cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-467.

86-van den Berg E, Biessels GJ, Stehouwer CD, Koozele LJ, Heibe RJ, Nijpels G, Dekker JM. Ten year time-course of risk factors for increased carotid intima-media thickness: The Hoorn study. *Eur J Cardivasc Prev Rehabil*. 2010;17(2):168-174.

87-Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep*. 2004;27(1):129-133.

88-Drager LF, Bortolotto LA, Kiegger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2009;53(1):64-69.

89-Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: A Meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):131-137.

90-Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*. 2003;26(3):293-297.

91-Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carberg B, Slenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea, a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008;168(3):297-301.

92-Unruh ML. Sleep apnea and dialysis therapies: things that go bump in the night?. *Hemodial Int*. 2007;11(4):369-378.

93-Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, Peter JH, von Wichert P, Schütterle S; lange H. Sleep apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. *Clin Nephrol*. 2000;53(6):460-466.

94-Langevin B, Fouque D, Léger P, Robert D. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease: cure after renal transplantation. *Chest*. 1993;103(5):1330-1335.

95-Sim JJ, Rasgon SA, Kujubu DA, Kumar VA, Liu IL, Shi JM, Pham TT, Derosé SF. Sleep apnea in early and advanced chronic kidney disease. *Chest*. 2009;135;135(3):710-716.

96-Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, Chan CT, Mcfarlane PA and Hanly PJ. Pharyngeal narrowing in end-stage renal disease: implications for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2007;30(5):965-971.

97-Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, esteve A, perez N, Alastrua A, Ariza A. Renal injury in extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int*. 2008;73(8):947-955.

98-Faulux MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increase urinary Albumin Excretion. *Sleep*. 2007;30(7):923-929.

99-Canales MT, Paudel M L, Taylor BC, Isahni A, Mehra R, Steffes M, Stone K, Redline Sensrud KE. Sleep-disordered breathing and urinary albumin excretion in older men. *Sleep Breath*. 2011;15(1):137-144.

100-Tsioufis S, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tsiachris D, Selima M, Petras D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Association of obstructive sleep apnea with urinary albumin excretion in essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2): 285-293.

101-Sklar AH, Chaudhary BA. Reversible proteinuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med.* 1988;148(1):87-89.

102-Agrawal V, Vanhecke TE, Rai B, Franklin BA, Sangal RB, McCullough PA. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(3):cl40-cl47.

103-Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb DJ, Epstein LJ, Kaufman JS. Proteinuria in obstructive sleep apnea. *Kidney Int.* 2001;60(4):1484-1489.

104-Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charkeston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Falkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Herbert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Philips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher Cc, Toto RD, Wright JT, Xu S.. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2719-2728.

105-Kushida C, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 pt 1):581-587.

106-Caffo B, Diener-West M, Punjabi N, Samet J. A novel approach to prediction of mild obstructive sleep disordered breathing in a population-based sample: The sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2010;33(12):1641-1648.

.

107-Tashkandi Y, Badr MS, Rowley JA. Determinants of apnea index in a sleep center population. *Sleep Breath.* 2005;9(4):181-186.

108-Soylu AC, Levent E, Sarıman N, Alparslan S, Saygi A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1151-1158.

109-Lee YH, Johan A, Wong KK, Edwards N, Sullivan C. Prevalence and risk factors for obstructive sleep apnea in a multiethnic population of patients presenting for bariatric surgery in Singapore. *Sleep Med.* 2009;10(2):226-232.

110-Martinho FL, Tangerina RP, Moura SMTG, Gregorio LC, Tuflik S, Bittencourt LRA. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(12):1093-1097.

111-Flemons W, McNicholas WT. Clinical prediction of the sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev.* 1997;1(1):19-32.

112-Fogel RB, Malhotra A, Dalagiorgiu G, Robinson MK, Jakab M, Kikinis R, Pittman SD, White DP. Anatomic and physiologic predictors of apnea severity in morbidly obese subjects. *Sleep.* 2003;26(2):150-155.

113-Martinez –Rivera C, Abad J, Fiz J, Rios J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity.* 2008; 16(1):113-118.

114-Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* 1993;103 (1):30-36.

115-Chiener E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of Epworth Sleepiness Scale in patients with sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol.* 1999;35(9):422-427.

116-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.

117-Mallanpati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, Liu PL. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can J Anaesth.* 1985;32(4):429-434.

118-Liistro G, Rombaux Ph, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir. J* 2003;21(2):248-252.

119-Bins S, Koster TD, de Heij AH, de Vries AC, van Pelt AB, Aarts MC, Rovers MM, van der Heijden GJ. No evidence for diagnostic value of Mallampati score in patients unsuspected of having obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(2):199-203.

120-Fiedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidynathan K, Pieri S, Caldarelli D. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1999;109(12):1901-1907.

121-Barceló X, Mirapeix RM, Buges J, Cobos A, Domingo C. Oropharyngeal examination to predict sleep apnea severity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(10):990-996.

122-Netzer NR, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strhl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk of sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-491.

123-Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologist checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology.* 2008;108(5):822-830.

124-Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath.* 2008;12(1):39-45.

125-Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(5 Pt 1):1279-1285.

126-Levendowski DJ, Olmstead R, Popovic D, Carper DL, Berka C, Westbrook PR. Assessment of obstructive sleep apnea risk and severity in truck drivers: validation of a screening questionnaire. *Sleep Diagnosis and Therapy.* 2007;2(2):20-26.

127-Sharma SK, Kupawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest.* 2006;130(1):149-56.

128-Douglas AB, Bornstein R, Nino-Murcia G. The Sleep Disorders Questionnaire I: creation and multivariate structure of SDQ. *Sleep.* 1994;17:160-167.

129-Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP questionnaire. A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008(5);108:812-821.

130-Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherill DL, Quan SF. Identification of patients with sleep disordered breathing: Comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth sleepiness scales. *J Clin Sleep Med.* 2011;15;7(5):467-472.

131-Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):459-65B.

132-Ong TH, Raudha S, Fook-Chong, Lew N, Hsu AA. Simplifying STOP-Bang. Use of a simple questionnaire to screen for OSA in a Asian population. *Sleep Breath.* 2010;14(4):371-376.

133-Abrisahmi A, Khajehdehi A. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anesth.* 2010;57(5):423-438.

134-Harding SM. Prediction formulae for sleep disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7(6):381-385.

135-Rowley JA, Aboussouan LS, Badr MS. The use of clinical prediction formulas in evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2000;23(7):929-38.

136-Zerah-Lancner F, Lofaso F, d'Ortho MP, Delclaux C, Goldenberg F, Coste A, Housset B, Harf A. Predictive value of pulmonary function parameters for sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2208-2212.

137-Sharma SK, Kurian S, Malik V, Mohan A, Banga A, Panley RM, handa KK, Mukhopadhyay S. A stepped approach for prediction of obstructive sleep apnea in overtly asymptomatic obese subjects: a hospital based study. *Sleep Med.* 2004;5(4):351-357.

138-Subramanian S, Hesselbacher SE, Aguilar R, Surani SR. The NAMES assessment: a novel combined-modality screening tool for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2011;15(4):819-826.

139-Santoalla Montoya F, Iriondo Belialauneta JR, AguirreLarracochea U, Martinez Ibarguen A, Sanchez Del Rey A, Sanchez Fernandez JM. The predictive value of clinical and epidemiological parameters in the identification of patients with obstructive sleep apnoea (OSA). A clinical prediction algorithm in the evaluation of OSA. *Eur Arch Otorhinolaringol.* 2007;246(6):637-643.

140-Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Sato H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohsama study. *J Hypertens.* 2002;20(11):2183-2189.

141-Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3-10.

142-Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen T, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Storlarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Ibsen H, O'Brien E, Wang J, Staessen JA. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010;28(10):2036-2045.

143-Isaksson H, Svanborg E. Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy. Nocturnal automatic blood pressure measurements, an aid to diagnosis. *Clin Exp Hypertens A*. 1991;13 (6-7):1195-212.

144-Donic V, Donicova V, Lesko R, Tomori Z. Blood pressure and heart rate monitoring as a method of detection of sleep apnea. *Sb Lek*. 2002;103 (1):85-90.

145-Gottlieb DJ, Redline S, Nieto J, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, Punjabi NM. Association of usual sleep duration with hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2006;29(8):1009-1014.

146-www.goldcopd.org.2010. Global initiative for chronic obstructive lung disease.

147-Rubio MA, Salas-Salvadó, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carrazo R, Formiguera X, Foz M, de Pablos PL, Garcia Luna PP, Griera JL, López de la Torre M, Maerunez JA, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes*. 2007;7-48.

148- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-423.

149-Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer Mark E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185(2):62-72.

150-Mo L, He Q. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007;87(17):1177-1180.

151-Haentjens P, Van Meehaeghe A, Mascariello A, De Weerd, Poppe C, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757-764.

152-Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martinez L, Soriano Y, Roman-Sanchez P, Illa FB, Canal JM, Duran –Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):36-41.

153-Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1274-1280.

154-Larson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. Gender differences in symptoms related to sleep apnea in general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest*. 2003;124(1):204-211.

155-Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castrillon P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain 2008-2010: the ENRICA Study. *Obes Rev*. 2012;13(4):388-392.

156-Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest*. 1988;93(4):678-683.

157-Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodriguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al., for the Spanish Society of Hipertensión Ambulatory Blood Pressure Monitoring registry Investigators. Effectiveness of Blood Pressure Control Outside the Medical Setting. *Hypertension*. 2007;49(1):62-68.

158-Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Moriani M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning Surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107(10):1401-1406.

159-Heskens L, Kroon A, Van Oostenbrugge RJ, Groenewald EH, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27(7):1446-1452.

160-Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an update review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(6):781-192.

161-Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens*. 2012; 25(8):869-875.

162-Perez-Lloret S, Tobilli JE, Cardinali DP, Malateste JC, Milei J. Nocturnal Hypertension defined by fixed cut-off limits is a better predictor of left ventricular hypertrophy than non-dipping. *Int J Cardiol*. 2008;21;127(3):387-389.

163-Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, de la Sierra A. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension*. 2011;57(part 2):556-560.

164-Mitchell TH, Nolan B, Henry M, Cronin C, Baker H, Greely G. Microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus relates to nocturnal systolic blood pressure. *Am J Med*. 1997;102(6):531-535.

165-Palmas W, Pickering T, Teresi J, Schwartz JE, Eguchi K, Field L, Weinstock RS, Shea S. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(1):12-20.

166-Borström A, Sunnegren O, Arestedt K, Johansson P, Ulander M, Riegel B, Svanborg E. Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnoea in hypertensive primary care patients. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2012;30(2):107-113.

167-Lloberes P, Duran-Cantolla, J, Martinez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, Masa JF, parra O, Alonso-Alvarez ML, Teran-Santos J. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (Normativa SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2011;47(3):143-156.

168-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:e1000132.

169-Epstein JL, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.

170-O'Brien E. Dipping comes of age. The importance of nocturnal blood pressure. *Hypertension*. 2009;53(3):446-447.

171-National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults; Update of Clinical Guidelines 18 and 34 (internet). *London Royal College of Physicians (UK)* 2011. Aug.

172-Vasu TS, Grewal R, Doghramji. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: A systematic review of the Literature. *J Clin Sleep Med* 2012;8(2):199-207.

173-Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897-1904.

174-Musman S, Passos VM, Silva IB, Barreto SM. Evaluation of a prediction model for sleep apnea in patients submitted to polysomnography. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):75-84.

175-Bucca C, Brussino L, Maule MM, Baldi I, Guida G, Culla B, Marletti F, Foresi A, Rolla G, Mutani R, Cicolin A. Clinical and functional prediction of moderate to severe obstructive sleep apnea. *Clin Respir J.* 2011;5(4):219-226.

176-Herzog M, Kühnel T, Bremert T, Herzog B, Hosemann W, Kaftan H. The upper airway in sleep-disordered breathing: a clinical prediction model. *Laryngoscope.* 2009;119(4):765-773.

177-Lee RW, Petocz P, Prvan T, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. *Sleep.* 2009;32(1):46-52.

178-Bouloukaki I, Kapsimalis F, Mermigkis C, Kriger M, Tzanakis N, Panagou P, Moniaki V, Vlachaki EM, Varouchakis G, Siafakas NM, Schiza SE. Prediction of obstructive sleep apnea syndrome in large Greek population. *Sleep Breath.* 2011;15(4):657-664.

179-Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea?. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):356-359.

180-Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993;16(2):118-122.

181-Crocker B, Olson LG, Saunders NA, Hensley MJ, McKeon JL, Allen KM, Gulay SG. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1990;142(1):14-18.

182-Rodsutti J, Hensley M, Thakkinstian A, D'Este C, Attia J. A clinical decision rule to prioritize polysomnography in patients with suspected sleep apnea. *Sleep.* 2004;27(4):694-699.

183-Young T, Sharar E, Nieto J, Redline S, Newman AS, Gottlieb DJ, Walsleben JA, FinnL, Enright P, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community-

Dwelling Adults (The Sleep Heart Health Study). *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893-900.

184-Tsai WH, Remmers JE, Brant R, Flemons WW, Davies J, Macarthur C. A Decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1427-1432

185-Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, Ctcheside P, Esteman A, Reed RL, Williams H, Dunn S, McEvoy RD. A simplified model of screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care. *Thorax.* 2011;66(3):213-219.

186-Eckert D, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):144-53.

187-Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzada CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1135-1139.

188-Scherer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation.* 1994;89(6):221-229.

189-Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1488-1496.

190-Phyllips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(3):355-361.

191- Gurubhangavatula I, Fields BG, Morales CR, Hurley S, Pien G, Wick L, Staley BAm Townsend RR, Maislin G. Screening for severe obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive outpatients. *J Clin Hypentens (Greenwich).* 2013; 15(4):279-288.