

Riesgo cardiovascular en adultos con síndrome de apnea obstructiva del sueño. A 25 años de los primeros estudios de asociación

Luis Torre-Bouscoulet,* María Sonia Meza-Vargas, Armando Castorena-Maldonado y Rogelio Pérez-Padilla

Clínica de Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de agosto de 2007

Aceptado: 31 de agosto de 2007

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares y los trastornos respiratorios durante el sueño representan un grave problema de salud pública en México y el mundo. En los últimos 25 años se han realizado estudios que demuestran que el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un factor de riesgo independiente para hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral. Se ha descrito también otras asociaciones con hipertensión arterial pulmonar, arritmias, muerte súbita durante el sueño e insuficiencia cardíaca. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea en pacientes con SAOS ha mostrado tener un efecto positivo sobre la prevención primaria y secundaria de las principales enfermedades cardiovasculares. En este manuscrito revisamos la evidencia epidemiológica que relaciona el SAOS con incremento en el riesgo cardiovascular y proponemos algunas estrategias para hacer frente al creciente problema del SAOS en su asociación con enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave:

Apnea del sueño, epidemiología, riesgo cardiovascular, presión positiva continua en la vía aérea, síndrome de apnea obstructiva del sueño, SAOS

SUMMARY

Cardiovascular diseases and sleep-disordered breathing have been recognized as a public health problem in Mexico and worldwide. These two groups of disorders are closely associated and the evidence accumulated over the last 25 years indicates that obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is an independent risk factor in systemic arterial hypertension, coronary artery disease and stroke. Other associations have also been described, linking these disorders with pulmonary hypertension, cardiac arrhythmias, sudden death during sleep and congestive heart failure. Treatment with continuous positive airway pressure in patients with OSAS has proven to be an efficient primary and secondary cardiovascular prevention strategy. This article reviews the epidemiological evidence that links OSAS with increased cardiovascular risk, and proposes strategies designed to address this growing health problem.

Key words:

Sleep apnea, epidemiology, cardiovascular risk, CPAP, obstructive sleep apnea syndrome, OSAS

Introducción

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno caracterizado por un número anormal de episodios intermitentes en los que cesa (apnea) o se reduce (hipopnea) el flujo respiratorio durante el sueño. Un indicador común de la gravedad de este trastorno es el índice de apnea-hipopnea (IAH) que se obtiene al dividir el número total de apneas y de hipopneas entre el número de horas de sueño.¹ Un IAH > 5 se considera actualmente como anormal.^{2,3} Los periodos de apnea o hipopnea se acompañan frecuentemente de desaturación de oxígeno, fragmentación del sueño y somnolencia excesiva diurna.³ Los pacientes con SAOS que no reciben tratamiento tienen mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares,⁴⁻⁷ sufrir accidentes de tráfico o laborales⁸⁻¹⁰

y menor calidad de vida.^{11,12} La prevalencia de este trastorno oscila entre 2 y 3% en mujeres y 4 y 6% en hombres,^{2,13-17} lo que aunado a sus graves consecuencias y a la existencia de un tratamiento eficaz mediante la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés),¹⁸⁻²⁵ colocan al SAOS como un problema de salud pública.²⁶

La principal causa de mortalidad en México y en muchos otros países son las enfermedades cardiovasculares, por lo que es importante conocer los factores de riesgo asociados.²⁷ El sobrepeso, que según la Encuesta Nacional de Salud 2006 afecta a 70% de la población adulta en México,²⁸ es un factor de riesgo compartido por el SAOS y las enfermedades cardiovasculares. La hipertensión arterial sistémica, según la misma encuesta, afecta casi a una tercera parte de la población adulta en nuestro país.²⁸

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Luis Torre-Bouscoulet. Clínica del Sueño. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Tlalpan 4502. Col. Sección XVI. Del. Tlalpan, México D.F. CP 14080.

En la actualidad existe evidencia suficiente para considerar al SAOS como un factor de riesgo independiente para algunas enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial sistémica,^{5,6,29,30} cardiopatía isquémica^{31,32} y enfermedad vascular cerebral.^{7,33} También se ha relacionado con hipertensión arterial pulmonar,³⁴ arritmias,³⁵ muerte súbita durante el sueño³⁶ e insuficiencia cardíaca.³⁷

Los mecanismos de daño cardiovascular en pacientes con SAOS no son conocidos en su totalidad, sin embargo, el entendimiento de los cambios fisiológicos del aparato cardiovascular durante el sueño en sujetos normales ha proporcionado información valiosa para una mejor comprensión de la interacción entre SAOS y riesgo cardiovascular. En condiciones normales, la transición del estado de vigilia a las etapas iniciales del sueño se acompaña de cambios en la fisiología cardiovascular y en la regulación del control respiratorio. En la etapa de sueño en la que no existen movimientos oculares rápidos (actualmente nombrado simplemente como sueño N)³⁸ desaparece el componente conductual del control respiratorio y su regulación depende principalmente de la actividad metabólica.³⁹ Esto se asocia a un patrón respiratorio regular con disminución de la ventilación minuto e incremento de la PaCO₂ con disminución de la PaO₂. Durante el sueño N se incrementa la actividad del sistema nervioso parasimpático y disminuye la actividad simpática, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la resistencia vascular sistémica y el volumen sistólico.⁴⁰ Por estos cambios es que se considera al sueño N como una etapa de "quietud" para el sistema cardiovascular. En el sueño de movimientos oculares rápidos (sueño REM o sueño R) se observa disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia, lo que genera mayor disminución de la ventilación minuto con incremento de la PaCO₂ y disminución de la PaO₂. Durante el sueño R se reestablece el componente conductual del control respiratorio y la actividad nerviosa simpática, la presión arterial y la frecuencia cardíaca semejan a las cifras observadas en el estado de vigilia.⁴⁰ Por el contrario, en pacientes con SAOS, los ciclos repetitivos de apnea o hipopnea que alternan con periodos en los que abruptamente se reestablece la respiración, generan respuestas fisiológicas que potencialmente afectan al sistema cardiovascular. Dentro de estas respuestas se incluyen el fenómeno de hipoxemia-reoxigenación, hipercapnia-hipocapnia, cambios en la presión intratorácica y alertamientos. A partir de estas respuestas intermitentes que siguen a cada periodo de apnea o hipopnea, se desencadenan otros mecanismos que se han asociado a daño cardiovascular, como el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, respuesta inflamatoria, estrés oxidante, disfunción endotelial y anormalidades de la coagulación.⁴¹⁻⁴³ Varias revisiones acerca de los mecanismos de daño cardiovascular se han hecho recientemente y pueden consultarse para mayores detalles.^{26,40-46}

En este manuscrito se revisa la evidencia epidemiológica que asocia al SAOS con incremento en el riesgo cardiovascular y se proponen algunas estrategias para hacer frente al creciente problema del SAOS en su asociación con enfermedades cardiovasculares.

Riesgo cardiovascular en adultos con SAOS

Antes de analizar los resultados de estudios epidemiológicos que han asociado al SAOS con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, es importante considerar algunos conceptos metodológicos. El diseño metodológico es de gran importancia en el análisis de factores de riesgo. Los estudios con diseño transversal permiten identificar asociación entre dos eventos, pero no es posible definir cuál condiciona la aparición del otro. En este sentido, los de cohorte son superiores ya que permiten hacer comparaciones longitudinales entre los pacientes expuestos (con SAOS) y los no expuestos (sin SAOS). Otro aspecto importante es la población representada, es decir, numerosas investigaciones incluyen a grupos de pacientes altamente seleccionados como los que acuden a una clínica de sueño de un hospital de tercer nivel, y por lo tanto los fenómenos observados en este grupo no necesariamente son los que se presentan en la población general. Por lo tanto, los mejores estudios para analizar los factores de riesgo son las cohortes que provienen de un muestreo poblacional y que tienen un periodo de seguimiento biológicamente suficiente para que se presente el desenlace por analizar. Los factores de riesgo compartidos por el SAOS y las enfermedades cardiovasculares (obesidad, sexo masculino, tabaquismo) deben considerarse en el análisis estadístico, ya que estos factores deben de ser "controlados" para establecer la independencia de la asociación. Los estudios de intervención mediante los cuales se evalúa el efecto del tratamiento sobre el riesgo cardiovascular a largo plazo, también plantean dificultades debido a que aspectos éticos limitan la asignación aleatoria del tratamiento con CPAP ya que éste ha mostrado ser de utilidad en pacientes con SAOS.²⁴ Por ello, en estudios que analizan la utilidad del tratamiento se compara a pacientes que tuvieron adherencia a la CPAP *versus* quienes rehusaron el tratamiento.

Hipertensión arterial sistémica

Una de las primeras investigaciones que asociaron el ronquido y SAOS con hipertensión arterial sistémica fue el de Lugaresi y colaboradores⁴⁷ en 1980, en Italia. Posteriormente, en Estados Unidos, Partinen y colaboradores⁴⁸ llevaron a cabo un estudio no aleatorizado prospectivo de siete años, en 198 pacientes con SAOS quienes recibieron tratamiento conservador (pérdida de peso) o traqueostomía. Encontraron que aquellos con tratamiento conservador tuvieron un riesgo relativo de 2.3 (IC95%=1.5-3.6) de desarrollar enfermedades cardiovasculares al ser comparados con los pacientes sometidos a traqueostomía. Lavie y colaboradores⁴⁹ propusieron, en 1984, que el diagnóstico de SAOS debía ser "tomado en cuenta" en pacientes con hipertensión arterial sistémica ya que observaron una prevalencia de SAOS de 22% en 50 pacientes con esta entidad. En la década de 1980 fueron publicados algunos otros análisis de asociación.^{50,51} En 1990, Hoffstein⁵² en una revisión sistemática de lo disponible hasta entonces acerca de la asociación entre

SAOS y hipertensión arterial sistémica, concluyó que la fuerza de la asociación era "inestable". En la década de 1990 y en lo transcurrido de la actual, se han divulgado varias investigaciones que sustentan dicha asociación.^{6,53-55} Incluso, ahora se dispone de estudios con base poblacional y con seguimiento de varios años que dan mayor solidez a la asociación independiente entre ambos trastornos.^{5,24,56}

Una de las aportaciones se originaron del Estudio de Sueño y Corazón llevado a cabo en Estados Unidos de América entre 1995 y 1998, en el que participaron poco más de 6000 sujetos seleccionados con una base poblacional. A partir de sus resultados y después de haber controlado por otros factores de riesgo como el índice de masa corporal, circunferencia de cuello, radio cintura-cadera y consumo de alcohol o tabaco, Nieto y colaboradores⁶ informaron que los pacientes con IAH>30 tuvieron mayor riesgo de hipertensión arterial sistémica (OR=1.37, IC95%=1.03-1.83). Es importante mencionar que el OR es relativamente bajo, sin embargo, un incremento en 37% del riesgo implica un impacto enorme a nivel poblacional.

El otro gran estudio poblacional es la Cohorte de Sueño de Wisconsin, en el que Peppard y colaboradores⁵ siguieron durante cuatro años a 709 participantes. El hallazgo más importante fue que los sujetos con IAH>15 tuvieron más riesgo de hipertensión arterial sistémica y se documentó OR=2.89 (IC95%=1.46-5.64) ajustado para otras variables confusoras, dentro de las que se incluyó el consumo de medicamentos antihipertensivos al inicio del seguimiento.⁵⁷

La asociación entre SAOS e hipertensión arterial sistémica se modifica con la edad.^{29,58} Hass y colaboradores²⁹ han indicado que en sujetos menores de 60 años, un IAH \geq 30 se asoció con mayor presión arterial sistólica y diastólica (OR=2.24, IC95%=1.10-4.54), sin embargo, la asociación desapareció en sujetos mayores de 60 años. Es posible que el "efecto de los sobrevivientes" influya: la mayoría de los sujetos genéticamente susceptibles no sobrevive más de 60 años de edad y esto hace que se pierda la asociación en este grupo de edad. No queda claro el impacto del SAOS a mediano plazo en sujetos mayores de 60 años.

La utilidad de la CPAP para disminuir la presión arterial es discutible,^{25,59} ya que la mayoría de los estudios deriva de poblaciones altamente seleccionadas, sin embargo, algunos han mostrado que el tratamiento con CPAP es efectivo aun por periodos cortos de dos semanas en pacientes con hipertensión arterial sistémica y SAOS.⁶⁰ La utilidad de la CPAP parece estar limitada a quienes cursan con somnolencia excesiva diurna.^{61,62} Barbe y colaboradores investigaron a 55 pacientes con IAH>30 sin somnolencia y demostraron que el tratamiento con CPAP no tuvo efecto sobre la presión arterial.⁶² Resultados semejantes han sido informados por Robinson y colaboradores.⁶³ Por el contrario, los pacientes con SAOS e hipertensión arterial sistémica de difícil control muestran adecuada respuesta al tratamiento con CPAP;^{64,65} la efectividad para disminuir la presión arterial está relacionada con la gravedad del SAOS.⁶⁶ Haentjens y colaboradores,⁶⁷ en un metanálisis que incluyó a 572 pacientes, demostraron que la CPAP disminuye la presión arterial en pacientes con SAOS y este efecto estuvo relacionado al IAH. Es claro

que se requieren más análisis para aclarar la utilidad de la CPAP en diferentes grupos de pacientes con SAOS.^{59,68}

Otro aspecto importante es el concepto de presión óptima de CPAP. Becker y colaboradores⁶⁹ demostraron en 60 pacientes con SAOS moderado a grave, que el tratamiento con CPAP se asoció con una disminución promedio de la presión arterial media de 10 mmHg, efecto no presente en pacientes con tratamiento subóptimo. Esto subraya la importancia de la presión óptima de CPAP⁷⁰ y le da relevancia a lo descrito por Balizan y colaboradores,⁷⁰ quienes en 101 pacientes con SAOS encontraron que 17% tenía apnea persistente (IAH>5) a pesar del tratamiento con CPAP. Es posible, por tanto, que los sujetos con apnea persistente no obtengan los beneficios de la CPAP en términos de disminución del riesgo cardiovascular.

Cardiopatía isquémica

En 2001, Shahar y colaboradores⁷¹ publicaron los datos de la fase transversal del Estudio de Sueño y Corazón en el que se investigó la asociación entre SAOS (menor *versus* mayor cuartil de IAH) y el diagnóstico autoinformado de enfermedades cardiovasculares en 6424 participantes. Las asociaciones más importantes fueron con insuficiencia cardíaca (OR=2.38), enfermedad vascular cerebral (OR=1.58) y enfermedad arterial coronaria (OR=1.27). Posteriormente, Milleron y colaboradores⁷² estudiaron de manera prospectiva (mediana de seguimiento de 86 meses) a 54 pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada y SAOS (IAH>15). Las variables analizadas durante el periodo de seguimiento fueron muerte cardiovascular, síndromes coronarios agudos, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y necesidad de revascularización coronaria. Algunas de estas complicaciones se presentaron en 24% de los pacientes que recibieron tratamiento con CPAP *versus* 58% del grupo que rehusó el tratamiento, lo cual se asoció a disminución significativa del riesgo (razón de riesgo de 0.24, IC95%=0.09-0.62). Estos resultados han sido confirmados por Marín y colaboradores,²⁴ quienes informaron que los pacientes con SAOS grave sin tratamiento (n=235) tuvieron mayor riesgo de eventos cardiovasculares fatales (muerte por infarto al miocardio o enfermedad vascular cerebral) (OR=2.87, IC95%=1.17-7.51) y no fatales (infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral, cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria) (OR=3.17, IC95%=1.12-7.51) al ser comparados con quienes recibieron tratamiento con CPAP. También se demostró la utilidad de la CPAP para prevenir los eventos fatales y los no fatales.

De igual forma ha sido demostrada la efectividad de la CPAP en disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con SAOS leve-moderado, independientemente de la somnolencia.⁵⁶ Este estudio apoya la idea de ofrecer el tratamiento con CPAP a todos los pacientes con SAOS moderado-grave y no solo a quienes cursan con somnolencia, como ha sido propuesto.⁶² Sin embargo, no sería factible brindar atención médica al enorme número de pacientes que requerirían tratamiento con CPAP, y por ello es conveniente identificar a los grupos de pacientes con SAOS y mayor riesgo cardiovascular.

A pesar de que existen investigaciones en las que se demuestra que la somnolencia predice el apego al tratamiento con CPAP a largo plazo,^{73,74} Sampol y colaboradores^{73,75} estudiaron a 75 pacientes con SAOS y enfermedad arterial coronaria y demostraron que el apego a la CPAP a un año de seguimiento fue semejante en pacientes con y sin somnolencia (5.4 hora/noche *versus* 5.1 hora/noche, respectivamente). Estos resultados podrían estar relacionados a que los pacientes con enfermedad arterial coronaria podrían estar más sensibilizados a la necesidad de apegarse a tratamientos que podrían modificar el curso natural de la enfermedad, independientemente de la presencia de somnolencia.

El SAOS también modifica la evolución de los pacientes con enfermedad arterial coronaria admitidos en una unidad de cuidados coronarios.⁷⁶ En este grupo, el índice de eventos respiratorios (subrogado de IAH) se mantuvo como un predictor independiente de mortalidad, y se ha propuesto que dicho índice sea considerado en los modelos de prevención secundaria.⁷⁶ Otros autores⁷⁷⁻⁷⁹ han informado resultados semejantes e incluso se ha indicado que los pacientes con SAOS tienen más complicaciones después de angioplastia coronaria.⁷⁹

Enfermedad vascular cerebral

Los estudios iniciales con diseño transversal en los que se asoció el SAOS con enfermedad vascular cerebral no permitieron concluir si el SAOS precedía a enfermedad vascular cerebral o si ésta generaba cambios en el control respiratorio que facilitaba la aparición del SAOS.^{80,81} Este hecho no ha sido aclarado en su totalidad. En el análisis transversal de la Cohorte de Sueño de Wisconsin, Arzt y colaboradores³³ encontraron una fuerte asociación entre SAOS (IAH \geq 20) y enfermedad vascular cerebral en 1475 participantes con OR=4.33 (IC95%=1.32-14.24). Sin embargo, en la fase longitudinal (seguimiento promedio de cuatro años) que incluyó a 1189 sujetos no se mantuvo la asociación después de ajustar para otros factores de riesgo. Por el contrario, Yaggi y colaboradores⁷ efectuaron un estudio de cohorte en el cual siguieron durante 3.4 años a 1022 sujetos, de los cuales 68% tenía SAOS (IAH promedio de 35). Los pacientes con SAOS tuvieron una razón de riesgo de 1.97 (IC95%=1.12-3.48) después de ajustar para múltiples factores de riesgo dentro de los que se incluyó fibrilación auricular e hipertensión arterial sistémica; también observaron un efecto dosis-dependiente. El alto riesgo se mantiene (razón de riesgo 2.52) en grupos específicos de pacientes con SAOS, como los mayores de 70 años.⁸² Los hallazgos epidemiológicos que asocian al SAOS con el desarrollo de enfermedad vascular cerebral son consistentes con las observaciones recientes de que los pacientes con SAOS tienen progresión temprana de la arterioesclerosis y que el IAH está asociado con la velocidad de la onda de pulso, grosor de íntima-media y diámetro carotídeo.^{83,84} Estos resultados le dan dirección a la asociación entre SAOS y enfermedad vascular cerebral y permiten concluir que para esta última se debe considerar al SAOS como un factor de riesgo.

El tratamiento con CPAP en pacientes con SAOS disminuye el riesgo de enfermedad vascular cerebral fatal y no fatal, lo cual demuestra su utilidad como medida de prevención primaria.²⁴ Sin embargo, los pacientes con SAOS que desarrollaron enfermedad vascular cerebral tienen bajo apego al CPAP,^{85,86} y existe controversia si la CPAP tiene efecto como medida de prevención secundaria.⁸⁷⁻⁸⁹ En este sentido se sabe que el IAH obtenido en la etapa aguda de la enfermedad vascular cerebral se relaciona con peor pronóstico neurológico^{90,91} y se ha descrito también una prevalencia de IAH \geq 5 de 81% en pacientes que han sobrevivido durante tres años a una enfermedad vascular cerebral.⁹² La interpretación de este alto IAH⁹⁰ debe hacerse con cautela, ya que es posible que el IAH se incremente como respuesta a las alteraciones en el control respiratorio y que los pacientes genéticamente susceptibles desarrollen inestabilidad del control respiratorio con alta ganancia, favoreciendo la aparición de apneas centrales y obstructivas.^{93,94} En este subgrupo de pacientes, el SAOS podría, efectivamente, ser consecuencia de la enfermedad vascular cerebral. Incluso se ha descrito disminución espontánea del IAH después de un mes, lo cual apoya que en etapas iniciales de la enfermedad vascular cerebral, la afectación al control respiratorio podría estar participando en la generación de apneas y el IAH disminuye una vez que se ha limitado el daño y reestablecido los mecanismos de control.⁹⁵ El IAH obtenido después de que se establece la enfermedad vascular cerebral no permite hacer especulaciones sobre la presencia de SAOS ante dicha entidad y mucho menos sobre su gravedad. Los estudios longitudinales han aportado información relevante para identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de enfermedad vascular cerebral.^{7,82,96}

Otras enfermedades cardiovasculares

Arritmias cardíacas

El primer estudio que demostró asociación entre SAOS y arritmias cardíacas fue publicado en 1983 por Guilleminault y colaboradores,⁹⁷ quienes realizaron un registro electrocardiográfico de 24 horas a 400 pacientes con SAOS y encontraron que 48% presentó arritmias durante la noche, siendo las más frecuentes las pausas sinusales, taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo auriculoventricular de segundo grado y contracciones ventriculares prematuras. Ese estudio, aunque pionero, carecía de un grupo de comparación y no estuvo controlado para factores de riesgo.⁹⁷ Otras investigaciones posteriores dieron resultados contradictorios.^{98,99}

El Estudio de Sueño y Corazón ha aportado también información sobre el riesgo de arritmias cardíacas durante el sueño en pacientes con SAOS. Mehra y colaboradores³⁵ realizaron un análisis transversal en el que incluyeron a 228 sujetos con SAOS y 338 controles (pareados por edad, sexo, raza e índice de masa corporal) a quienes se les realizó simultáneamente una polisomnografía estándar nocturna y un registro electrocardiográfico. Los autores informaron que los pacientes con SAOS (IAH \geq 30) tuvieron más riesgo de

fibrilación auricular (OR=4.02), taquicardia ventricular no sostenida (OR=3.4) y ectopia ventricular compleja (OR=1.74). El riesgo de presentar arritmias se relacionaba de manera inversa con la edad y disminuyendo significativamente a los 50 años de edad y disminuyendo significativamente a los 70 (OR=1.98).³⁵ Sin embargo, y de igual manera a lo que sucede en hipertensión arterial sistémica,²⁹ no es posible descartar el sesgo de sobrevivencia debido al diseño transversal del estudio.

Otro análisis que sugiere una asociación independiente entre SAOS y arritmias es el publicado por Kanagala y colaboradores,¹⁰⁰ quienes observaron pacientes sometidos a cardioversión eléctrica por fibrilación auricular. Identificaron que los pacientes con SAOS sin tratamiento tuvieron una recurrencia de fibrilación auricular a un año de 82%, mientras que en los pacientes con SAOS en tratamiento con CPAP y en el grupo sin SAOS la recurrencia fue de 42 y 53%, respectivamente. Encontraron que la recurrencia de fibrilación auricular estuvo relacionada a la magnitud de la hipoxemia. La utilidad de la CPAP para prevenir arritmias clínicamente relevantes durante la noche ha sido informada también por otros autores.^{101,102}

Los resultados de los estudios disponibles hasta la actualidad sugieren que el SAOS está relacionado con la aparición de arritmias y, posiblemente, con mayor riesgo de muerte súbita durante la noche. Lo anterior ha sido propuesto por Gami y colaboradores,³⁶ quienes informaron que los pacientes con SAOS tienen alto riesgo (riesgo relativo de 2.57) de muerte súbita de origen cardíaco entre las 12 de la noche y las seis de la mañana, al ser comparados con pacientes sin SAOS. Estos resultados son consistentes con lo indicado en otros estudios que han demostrado una distribución circadiana del inicio de fibrilación auricular con mayor frecuencia durante la noche.¹⁰³

Hipertensión arterial pulmonar

Aunque la asociación es menos clara, en general se acepta que el SAOS es un factor de riesgo "leve"³⁴ y que una tercera parte de los pacientes con SAOS cursa con hipertensión arterial pulmonar.^{104,105} Se sabe que durante los episodios de apnea se incrementa la presión arterial pulmonar de manera transitoria como consecuencia, probablemente, de la vasoconstricción pulmonar hipóxica¹⁰⁶ y del incremento de la presión negativa intratorácica.¹⁰⁷ En modelos animales, la hipoxemia intermitente se ha asociado a remodelación de la vasculatura pulmonar e hipertensión arterial pulmonar.¹⁰⁸ Aun cuando en humanos no se ha logrado demostrar que los incrementos repetitivos de la presión pulmonar causen hipertensión arterial pulmonar crónica,¹⁰⁹ Guidry y colaboradores¹¹⁰ informaron que los pacientes con SAOS tienen mayor frecuencia de hipertrofia del ventrículo derecho, lo que indirectamente podría suponer un incremento crónico en la resistencia vascular pulmonar.

Es posible que factores que generan hipoxemia crónica (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y trastornos que se acompañan de hipertensión venocapilar pulmonar pudieran confundir la asociación.^{34,108,111} Por ello,

Bady y colaboradores¹⁰⁵ estudiaron, mediante cateterismo derecho, a 44 pacientes con SAOS sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quienes habían sido referidos para iniciar tratamiento con CPAP. Hallaron que 27% de los pacientes con SAOS tuvo hipertensión arterial pulmonar (presión media > 20 mmHg), sin embargo, el IAH no fue estadísticamente diferente entre el grupo con y sin hipertensión arterial pulmonar y en el análisis multivariado el IAH no fue predictor de la presión pulmonar. En un estudio semejante por Sanner y colaboradores,¹⁰⁶ se identificó que 20 % de los pacientes con SAOS cursaba con hipertensión arterial pulmonar y que el tiempo de sueño en el paciente con SpO₂ por debajo de 90% (que tomaron como indicador de la gravedad del SAOS) estuvo asociado a la presión arterial pulmonar. Weitzenblum y colaboradores también identificaron que la presión pulmonar estuvo relacionada con hipoxemia y no a IAH.¹¹²

Se ha descrito también que el sueño de movimientos oculares rápidos (sueño REM o R) guarda relación con el tono vascular de la circulación pulmonar, independientemente de hipoxemia, y que el incremento en el tono vascular está relacionado con hipertensión arterial pulmonar durante el día.¹¹³ Esto indica la complejidad de las interacciones de la circulación pulmonar durante el sueño tanto en sujetos sanos como en pacientes con SAOS.

Sin considerar el mecanismo exacto que origina el incremento de la presión pulmonar, el tratamiento con CPAP ha mostrado ser benéfico sobre la hemodinámica pulmonar en pacientes con SAOS que cursan con hipertensión arterial pulmonar con disminuciones promedio de 3 a 5 mmHg en la presión arterial pulmonar media.^{114,115}

Insuficiencia cardíaca

La asociación entre SAOS e insuficiencia cardíaca es compleja ya que interaccionan factores relacionados con el control de la respiración.^{41,94,116,117} Los pacientes con insuficiencia cardíaca frecuentemente presentan apnea central durante el sueño con un patrón característico de tipo Cheyne-Stokes, asociado a mal pronóstico.^{116,118} La apnea central durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca suele acompañarse también de apneas obstructivas¹¹⁹ por lo que se acepta como diagnóstico de apnea central durante el sueño un IAH ≥ 15 con más de 50% de los eventos, siendo de tipo central.¹²⁰ Incluso se ha informado que la apnea central durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca es un factor que puede hacer inestable al sistema de control respiratorio y que en pacientes con alta quimiosensibilidad (alta ganancia) puede favorecer la aparición de apnea obstructiva.^{94,116} Desde el punto de vista clínico, los pacientes con SAOS que cursan con insuficiencia cardíaca tienen menos somnolencia excesiva diurna que quienes tienen SAOS sin insuficiencia cardíaca,¹²¹ lo cual sugiere que los mecanismos generadores de la fragmentación del sueño (elevación del CO₂ versus incremento en la presión negativa intratorácica) tienen diferente efecto sobre la percepción de somnolencia, y que el SAOS pudiera estar particularmente subdiagnosticado en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La identificación del SAOS como factor de riesgo para insuficiencia cardiaca se ha basado en estudios transversales.³⁷ Shahar y colaboradores⁷¹ informaron que los pacientes con SAOS tienen alto riesgo de insuficiencia cardiaca con OR=2.38 (IC95%=1.22-4.62) al ser comparados con pacientes sin SAOS. A pesar de esa asociación independiente, otros autores han sugerido que la hipertensión arterial sistémica y la cardiopatía isquémica pudieran estar participando como mediadores.^{37,122,123}

El efecto del SAOS sobre la mortalidad por insuficiencia cardiaca ha sido estudiada a largo plazo (media de seguimiento de tres años) por Wang y colaboradores,¹¹⁸ quienes informaron que los pacientes con insuficiencia cardiaca que cursan con IAH \geq 15 tienen mayor mortalidad que aquellos con el mismo grado de insuficiencia cardiaca pero con IAH<15. En ese trabajo, al igual que lo descrito por otros autores,^{120,124} no se documentó que el tratamiento con CPAP disminuyera la mortalidad por insuficiencia cardiaca, sin embargo, la mortalidad global de causas cardiovasculares se disminuye dramáticamente con el uso de la CPAP²⁴ y hay evidencia de que a seis y 12 semanas de seguimiento mejora la eficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca.^{125,126}

La disfunción diastólica en pacientes con SAOS también ha sido estudiada.^{127,128} Arias y colaboradores¹²⁸ llevaron a cabo un ensayo clínico controlado en el que evaluaron la utilidad de la CPAP sobre la función diastólica a 12 semanas de tratamiento en pacientes con SAOS. Los principales resultados fueron que la frecuencia de alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo en pacientes con SAOS (IAH promedio de 44) fue de 40% *versus* 20% en el grupo control, y que en las etapas iniciales la CPAP podría evitar la progresión de las anomalías diastólicas e incluso revertirlas. Estos resultados provienen de pacientes altamente seleccionados y se desconoce si los cambios favorables sobre la función diastólica inducidos por la CPAP modifican la mortalidad a largo plazo.

Asociación entre SAOS y síndrome metabólico

Se mencionaran brevemente los estudios de asociación entre SAOS y síndrome metabólico ya que existe gran interrelación entre ambos y son considerados factores de riesgo cardiovascular.

El diagnóstico de síndrome metabólico se acepta, con fines de clasificación, cuando se reúnen tres de cinco criterios:¹²⁹ obesidad abdominal (circunferencia de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres), elevación en los niveles de triglicéridos (>150 mg/dl⁻¹), disminución de las lipoproteínas de alta densidad (<40 mg/dl⁻¹ en hombres y <50 mg/dl⁻¹ en mujeres), elevación de la presión arterial (\geq 130/85 mmHg) y elevación de la glucosa en ayuno (>110 mg/dl). Existen otras alteraciones que pueden acompañar al síndrome metabólico como inflamación sistémica, disfunción endotelial, estrés oxidante e hipercoagulabilidad.¹³⁰ El síndrome metabólico, conformado por estas alteraciones estrechamente interrelacionadas, incrementa el riesgo cardio-

vascular y se ha informado que la resistencia a la insulina podría ser el factor central en este trastorno.¹³⁰

La dificultad para analizar de manera independiente la asociación entre SAOS y síndrome metabólico radica en que ambas entidades comparten la obesidad como factor de riesgo principal.^{131,132} Sin embargo, existen algunos análisis que sugieren que el SAOS incrementa el riesgo de síndrome metabólico.^{133,134} Punjabi y colaboradores,¹³³ en un estudio que incluyó a 150 hombres, concluyeron que el SAOS (IAH>5) se asoció a intolerancia a la glucosa (OR=2.15) independientemente de obesidad. Resultados semejantes fueron informados por Ip y colaboradores,¹³⁵ quienes identificaron a la obesidad y al IAH como los principales factores independientes asociados a resistencia a la insulina. Otras investigaciones también han sugerido la asociación independiente entre SAOS y resistencia a insulina después de haber ajustado para obesidad central, edad y consumo de alcohol.¹³⁶ En el Estudio de Sueño y Corazón¹³⁷ se obtuvieron resultados semejantes con un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa (OR=1.46, IC95%=1.09-1.97) en pacientes con IAH \geq 15; la hipoxemia estuvo relacionada a la intolerancia a la glucosa. Lo anterior sugiere que la magnitud de la hipoxemia, de manera independiente al IAH, pudiera tener un efecto negativo sobre el metabolismo de la glucosa.¹³⁷⁻¹³⁹

Reichmuth y colaboradores,¹⁴⁰ en la Cohorte de Sueño de Wisconsin encontraron 14.7% de diabetes mellitus en pacientes con IAH \geq 15 *versus* 2.8% en sujetos con IAH<5. Sin embargo, durante el seguimiento de cuatro años no se demostró que el SAOS se relacionara con la aparición de casos nuevos de diabetes. De igual manera, Sharma y colaboradores¹⁴¹ no lograron demostrar que el SAOS estuviera asociado de manera independiente con anomalías de los lípidos, resistencia a insulina o niveles de leptina y adiponectina; también informaron que la obesidad fue el único determinante de las anomalías metabólicas. Sin embargo, dicho estudio fue llevado a cabo en un número limitado de pacientes.

El sexo y la edad parecen también influir en la asociación entre SAOS y síndrome metabólico. Sasanabe y colaboradores¹⁴² demostraron que en hombres los factores asociados a síndrome metabólico fueron edad, índice de masa corporal y IAH>15; por el contrario, en mujeres solo el índice de masa corporal. En niños con SAOS, al igual que lo que sucede en mujeres adultas, la disfunción metabólica parece estar relacionada más con la obesidad que con el SAOS.¹⁴³ Estos resultados, en conjunto, sugieren que en hombres parece ser más clara la asociación entre SAOS y síndrome metabólico, y que en mujeres y niños con SAOS el riesgo depende más de la obesidad que de la presencia de IAH patológico. También se han estudiado los factores que se asocian a SAOS y se ha descrito que la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el síndrome metabólico son predictores independientes de SAOS.¹⁴⁴

El tratamiento con CPAP ha mostrado efectos benéficos en relación al síndrome metabólico¹⁴⁵ con mejoría en la sensibilidad a la insulina después de tres meses de tratamiento,¹⁴⁶ sin embargo, el efecto de la CPAP sobre la sensibilidad a la insulina fue menor en pacientes con obesidad,¹⁴⁷ lo cual sugiere que la resistencia a la insulina está

principalmente asociada a la obesidad y en menor medida a SAOS. La CPAP favorece el control de la diabetes mellitus en pacientes quienes también cursan con SAOS.¹⁴⁸ La pérdida de peso, como una medida de tratamiento en pacientes con SAOS, ha mostrado tener también un efecto favorable tanto en hombres como en mujeres¹⁴⁹ y la reducción de peso mejora la sensibilidad a la insulina.

Aunque faltan estudios prospectivos basados en muestras representativas de la población general, la evidencia actual sugiere una asociación independiente entre SAOS y alteraciones en la homeostasis de la glucosa. Se han propuesto algunos mediadores potenciales de esta asociación como las alteraciones en la función adrenérgica, efecto directo de la hipoxemia sobre la regulación de la glucosa y liberación de citocinas inflamatorias que afectan la homeostasis de la glucosa.¹³⁸

Perspectivas y conclusiones

En este manuscrito se han discutido las evidencias más importantes para considerar al SAOS como un factor independiente de riesgo cardiovascular (Cuadro I). El SAOS, además, se asocia también a otros problemas de salud como los accidentes de tráfico,⁸ alteraciones metabólicas,^{150,151} déficit neuropsiquiátrico,¹⁵² depresión¹⁵³ y baja ca-

lidad de vida.^{11,154} En la mayoría de estos escenarios clínicos, el tratamiento con CPAP ha demostrado efectos benéficos a corto, mediano y largo plazo. Por el contrario, no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento quirúrgico a pacientes con SAOS moderado-grave como una medida para disminuir el riesgo cardiovascular.¹⁵⁵

El que las enfermedades cardiovasculares sean la principal causa de mortalidad en México²⁷ hace urgente que se identifiquen los factores de riesgo potencialmente modificables, como el SAOS. De aquí se desprende la necesidad de diagnosticar de manera temprana a dichos pacientes e iniciar el tratamiento con CPAP lo antes posible. Esto plantea, sin embargo, grandes retos al sistema de salud.

La problemática para hacer frente a este grave problema de salud pública radica en varios aspectos. Uno es que el estándar de oro para el diagnóstico de SAOS es la polisomnografía.¹⁵⁶ Este estudio requiere no solo de un equipo sofisticado y caro, sino también de infraestructura y personal médico y paramédico altamente capacitado. En consecuencia, suele ser costoso y esto hace que muchos pacientes gasten sus recursos en el diagnóstico en vez de invertirlo en el tratamiento. Esta forma de hacer frente al problema, aunque eficaz, es poco eficiente. Por estas razones, existe una tendencia casi universal a simplificar los métodos de diagnóstico.¹⁵⁷ Los monitores portátiles, en un principio

Cuadro I. Principales estudios en los que se ha demostrado asociación entre SAOS y alto riesgo cardiovascular

Estudio	Diseño del estudio	Número participantes	Definición de AOS y comparación	Asociación identificada	Medida de riesgo
Nieto ⁶	Transversal poblacional	6 132	AH \geq 30 vs. IAH $<$ 1.5	HAS	OR=1.37 (IC95%=1.03-1.83)
Peppard ⁵	Longitudinal (4 años) poblacional	709	IAH $>$ 15 vs. IAH=0	HAS	RR=2.89 (IC95%=1.46-5.64)
Hass ²⁹	Transversal poblacional Sujetos $<$ 60 años	2 467	IAH $>$ 30 vs. IAH $<$ 1.5	HAS	OR=2.24 (IC95%=1.10-4.54)
Milleron ⁷²	Longitudinal (7 años)	54 (25 con tratamiento)	Pacientes con EAC e IAH \geq 15	MuerteSCA Hospitalización por IC Revascularización	Razón de riesgo 0.24 (IC95%=0.09-0.62) en grupo con tratamiento
Arzt ³³	Transversal	1 475	IAH $>$ 20 vs. IAH $<$ 5	EVC	OR=4.33 (IC95%=1.32-14.24)
Yaggi ⁷	Longitudinal (3.4 años)	1 022	IAH \geq 5 vs. IAH $<$ 5	EVC	razón de riesgo 1.97 (IC95%=1.12-3.48)
Mehra ³⁵	Transversal	566	IAH \geq 30 vs. IAH $<$ 5	Fibrilación auricular	OR=4.02 (IC95%=1.03-15.74)
Gami ³⁶	Cohorte retrospectiva	112	IAH $>$ 5 vs. IAH $<$ 5	Muerte súbita durante el sueño	RR=2.57 (IC95%=1.87-3.52)
Shahar ⁷¹	Transversal	6 424	Cuarto cuartil vs. primer cuartil de IAH	Insuficiencia cardiaca	OR=2.38 (IC95%=1.22-4.62)
Punjabi ¹³⁷	Transversal	2 656	IAH \geq 15 vs. IAH $<$ 5	Intolerancia a la glucosa	OR=1.46 (IC95%=1.09-1.97)

AOS=apnea obstructiva del sueño; IAH=índice de apnea-hipopnea; HAS=hipertensión arterial sistémica; OR=razón de momios (odds ratio); RR=riesgo relativo; EAC=enfermedad arterial coronaria; SCA=síndrome coronario agudo; IC=insuficiencia cardiaca; EVC=enfermedad vascular cerebral; IC95%=intervalo de confianza a 95%.

como una herramienta de escrutinio, han ganado terreno como herramienta diagnóstica y son utilizados de manera rutinaria en numerosos países.¹⁵⁷ Estos equipos se utilizan en el domicilio del paciente y la interpretación se hace mediante algoritmos automatizados que han sido comparados previamente contra el estándar de referencia.¹⁵⁸ La simplificación en el diagnóstico abre la posibilidad de dar atención a un mayor número de pacientes a un costo menor.

Los dispositivos de CPAP a mediados de la década de 1980 eran poco accesibles para la mayoría de los pacientes, sin embargo, los costos han disminuido y en la actualidad es posible adquirir un equipo de CPAP por 400 dólares americanos. Este costo, que a primera vista parece oneroso, no lo es si lo comparamos con el que actualmente tienen otros tratamientos crónicos como los antihipertensivos.¹⁵⁹ Por otro lado, la adherencia crónica al CPAP en pacientes mexicanos con SAOS es de 80% a tres años,¹⁶⁰ lo que permite especular que la mayoría de los pacientes con SAOS y acceso a los métodos diagnósticos y al tratamiento con CPAP, se podría beneficiar de los efectos a largo plazo que tiene la CPAP sobre el riesgo cardiovascular. El advenimiento de los equipos automáticos de CPAP ha contribuido también a hacer más eficiente la atención de los pacientes con SAOS.¹⁶¹

En conclusión, después de 25 años de intensa investigación en el campo de los trastornos respiratorios del dormir en su relación con el riesgo cardiovascular, hay suficiente evidencia para considerar al SAOS como un factor independiente y modificable de riesgo cardiovascular. La identificación temprana y el tratamiento oportuno con CPAP son medidas útiles en la prevención primaria y secundaria de las principales enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, en algunos grupos de pacientes (prevención secundaria de enfermedad vascular cerebral, pacientes con insuficiencia cardíaca, sujetos >60 años) se requieren estudios adicionales para aclarar la utilidad del tratamiento con CPAP. Los principales síntomas relacionados al SAOS (ronquido, somnolencia y pausas respiratorias durante el sueño) deben ser rutinariamente investigados en la historia clínica de cualquier paciente, pero en particular en aquellos con otros factores de riesgo cardiovascular. Los esfuerzos se deben examinar a simplificar los métodos diagnósticos y hacer más accesible el tratamiento al enorme grupo de pacientes con SAOS que, en su mayoría, se encuentran sin diagnóstico y en alto riesgo cardiovascular.

Referencias

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-689.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badret S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
3. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347:498-504.
4. Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S122-S126.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
6. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283: 1829-1836.

7. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.
8. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847-851.
9. Lindberg E, Carter N, Gislason T, et al. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2031-2035.
10. Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, Meza-Vargas MS. Otras consecuencias de los trastornos del dormir. A propósito de los accidentes vehiculares. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005;18:162-169.
11. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, et al. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001;24:96-105.
12. Goncalves MA, Paiva T, Ramos E, et al. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004;125:2091-2096.
13. Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:711-716.
14. Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
15. Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, et al. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest* 2006;130:149-156.
16. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-1113.
17. Torre-Bouscoulet L, Chávez E, Meza MS, Vázquez JC, Franco F, Muino A, Márquez M, López MV, Valdivia G, Lisboa C, Pertuze J, Jorquera J, Menezes AM. Snoring and sleep-related symptoms in three Latin-American cities. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A767.
18. Rapoport DM, Garay SM, Goldring RM. Nasal CPAP in obstructive sleep apnea: mechanisms of action. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:616-620.
19. Leech JA, Onal E, Lopata M. Nasal CPAP continues to improve sleep-disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;102:1651-1655.
20. Findley L, Smith C, Hooper J, et al. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:857-859.
21. Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:608-613.
22. Kawahara S, Akashiba T, Akahoshi T, et al. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2005;44:422-427.
23. Marti S, Sampol G, Muñoz X, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511-1518.
24. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. 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;365:1046-1053.
25. Gay P, Weaver T, Loube D, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006;29:381-401.
26. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.
27. Mexico's mortality statistics. Deaths registered in 2003. *Salud Pública Mex* 2005;47:171-187.
28. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
29. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-621.
30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-2295.
31. Moore T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000;117:1597-1602.
32. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596-602.
33. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-1451.
34. Atwood CW, Jr., McCrory D, Garcia JG, et al. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:72S-77S.
35. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-916.
36. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-1214.
37. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-1678.

38. **Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF**, The American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, terminology and technical specifications. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
39. **Phillipson EA**. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118: 909-939.
40. **Leung RS, Bradley TD**. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-2165.
41. **McNicholas WT, Bonsignore MR**. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-178.
42. **Caples SM, García-Touchard A, Somers VK**. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007;30:291-303.
43. **El Solh AA, Akinunsi ME, Baddoura FH, et al**. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186-1191.
44. **Williams A, Scharf SM**. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation-is NF-kappaB the key? *Sleep Breath* 2007.
45. **Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK**. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-1074.
46. **Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK**. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1914.
47. **Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, et al**. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3:221-224.
48. **Partinen M, Guilleminault C**. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27-32.
49. **Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE**. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-376.
50. **Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, et al**. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-195.
51. **Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al**. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55:1019-1022.
52. **Hoffstein V, Chan CK, Slutsky AS**. Sleep apnea and systemic hypertension: a causal association review. *Am J Med* 1991;91:190-196.
53. **Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al**. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736-740.
54. **Young T, Peppard P, Palta M, et al**. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-1752.
55. **Lavie P, Herer P, Hoffstein V**. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-482.
56. **Peker Y, Hedner J, Norum J, et al**. 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;166:159-165.
57. **Pankow W, Lies A, Lohmann FW**. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:966;author reply 967.
58. **Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al**. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.
59. **Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, et al**. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001106.
60. **Norman D, Loredo JS, Nelesen RA, et al**. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:840-845.
61. **Hui DS, To KW, Ko FW, et al**. Nasal CPAP reduces systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and mild sleepiness. *Thorax* 2006;61:1083-1090.
62. **Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al**. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:1015-1023.
63. **Robinson GV, Smith DM, Langford BA, et al**. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006;27:1229-1235.
64. **Martínez-García MA, Gómez-Aldaravi R, Soler-Cataluña JJ, et al**. Positive effect of cpap treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:951-957.
65. **Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al**. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-247.
66. **Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al**. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-210.
67. **Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al**. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757-764.
68. **Montserrat JM, García-Río F, Barbe F**. Diagnostic and therapeutic approach to non-sleepy apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007.
69. **Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al**. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
70. **Baltzan MA, Kassissia I, Elkholi O, et al**. Prevalence of persistent sleep apnea in patients treated with continuous positive airway pressure. *Sleep* 2006;29:557-563.
71. **Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al**. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
72. **Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al**. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728-734.
73. **Beecroft J, Zanon S, Lukic D, et al**. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference, and adherence. *Chest* 2003;124:2200-2208.
74. **Lindberg E, Berne C, Elmasry A, et al**. CPAP treatment of a population-based sample—what are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Med* 2006;7:553-560.
75. **Sampol G, Rodes G, Romero O, et al**. Adherence to nCPAP in patients with coronary disease and sleep apnea without sleepiness. *Respir Med* 2007;101:461-466.
76. **Peker Y, Hedner J, Kraiczki H, et al**. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-86.
77. **Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, et al**. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-1913.
78. **Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al**. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996;101:251-256.
79. **Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, et al**. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:26-30.
80. **Yaggi H, Mohsenin V**. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:333-342.
81. **Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, et al**. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med Rev* 2002;6:457-469.
82. **Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al**. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-2321.
83. **Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al**. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613-618.
84. **Nachtmann A, Stang A, Wang YM, et al**. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis* 2003;169:301-307.
85. **Palombini L, Guilleminault C**. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol* 2006;13:198-200.
86. **Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, et al**. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001;18:630-634.
87. **Hsu CY, Vennelle M, Li HY, et al**. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1143-1149.
88. **Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, et al**. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005;128:2123-2129.
89. **Bassetti CL, Milanova M, Gugger M**. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967-972.
90. **Turkington PM, Allgar V, Bamford J, et al**. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax* 2004;59:367-371.
91. **Dzievas R, Humpert M, Hopmann B, et al**. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol* 2005;252:1394-1398.
92. **Cadilhac DA, Thorpe RD, Pearce DC, et al**. Sleep disordered breathing in chronic stroke survivors. A study of the long term follow-up of the SCOPES cohort using home based polysomnography. *J Clin Neurosci* 2005;12:632-637.
93. **Parrá O, Arboix A, Bechich S, et al**. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-380.
94. **White DP**. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363-1370.
95. **Hui DS, Choy DK, Wong LK, et al**. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in Chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest* 2002;122:852-860.
96. **Elwood P, Hack M, Pickering J, et al**. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:69-73.
97. **Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA**. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-494.
98. **Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM**. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:618-621.
99. **Hoffstein V, Mateika S**. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466-471.
100. **Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al**. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-2594.
101. **Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT**. Cardiac rhythm disturbances in the

- obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;118:591-595.
102. **Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al.** Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-785.
 103. **Mitchell AR, Spurrell PA, Sulke N.** Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003;146:902-907.
 104. **Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, et al.** Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:311-312.
 105. **Bady E, Achkar A, Pascal S, et al.** Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55:934-939.
 106. **Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, et al.** Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:2483-2487.
 107. **Schafer H, Hasper E, Ewig S, et al.** Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J* 1998;12:679-684.
 108. **Weitzenblum E, Chaouat A.** Obstructive sleep apnea syndrome and the pulmonary circulation. *Ital Heart J* 2005;6:795-798.
 109. **Zielinski J.** Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics: animal models versus studies in humans. *Eur Respir J* 2005;25:173-180.
 110. **Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, et al.** Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:933-938.
 111. **Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al.** Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989;96:729-737.
 112. **Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al.** Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-349.
 113. **Niijima M, Kimura H, Edo H, et al.** Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1766-1772.
 114. **Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, et al.** Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001;68:566-572.
 115. **Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al.** Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:152-158.
 116. **Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al.** Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest* 2007;131:595-607.
 117. **Tkacova R, Wang H, Bradley TD.** Night-to-night alterations in sleep apnea type in patients with heart failure. *J Sleep Res* 2006;15:321-328.
 118. **Wang H, Parker JD, Newton GE, et al.** Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625-1631.
 119. **Ryan CM, Bradley TD.** Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* 2005;127:536-542.
 120. **Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al.** Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-2033.
 121. **Arzt M, Young T, Finn L, et al.** Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1716-1722.
 122. **Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al.** Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-1241.
 123. **Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al.** Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest* 2003;123:1536-1543.
 124. **Arzt M, Bradley TD.** Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1300-1308.
 125. **Yoshinaga K, Burwash IG, Leech JA, et al.** The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:450-458.
 126. **Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al.** Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-66.
 127. **Hogg K, Swedberg K, McMurray J.** Heart failure with preserved left ventricular systolic function epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
 128. **Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al.** Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375-383.
 129. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
 130. **Wolk R, Somers VK.** Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007;92:67-78
 131. **Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al.** Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
 132. **Young T, Skatrud J, Peppard PE.** Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-2016.
 133. **Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, et al.** Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-682.
 134. **Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al.** Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741.
 135. **Ip MS, Lam B, Ng MM, et al.** Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.
 136. **McArdle N, Hillman D, Beilin L, et al.** Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:190-195.
 137. **Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al.** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530.
 138. **Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, et al.** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;136:167-178.
 139. **Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, et al.** Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1231-1237.
 140. **Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al.** Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-1595.
 141. **Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al.** Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12-17.
 142. **Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al.** Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:315-322.
 143. **Waters KA, Sitha S, O'Brien L M, et al.** Follow-up on metabolic markers in children treated for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:455-460.
 144. **Lam JC, Lam B, Lam CL, et al.** Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006;100:980-987.
 145. **Ambrosetti M, Lucioni AM, Conti S, et al.** Metabolic syndrome in obstructive sleep apnea and related cardiovascular risk. *J Cardiovasc Med* 2006;7:826-829.
 146. **Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, et al.** The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004;71:252-259.
 147. **Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al.** Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-162.
 148. **Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al.** Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447-452.
 149. **Newman AB, Foster G, Givelber R, et al.** Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-2413.
 150. **Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP.** Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med* 2005;9:211-224.
 151. **Onat A, Hergenc G, Uyarel H, et al.** Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath* 2007;11:23-30.
 152. **Kim HC, Young T, Matthews CG, et al.** Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1813-1819.
 153. **Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, et al.** Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006;166:1709-1715.
 154. **Engleman HM, Douglas NJ.** Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:618-622.
 155. **Ryan CF.** Sleep x 9: an approach to treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome including upper airway surgery. *Thorax* 2005;60:595-604.
 156. **Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al.** Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.
 157. **Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, et al.** Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:668-672.
 158. **Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, et al.** Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003;124:1543-1579.
 159. **Ayas NT, FitzGerald JM, Fleetham JA, et al.** Cost-effectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea. *Arch Intern Med* 2006;166:977-984.
 160. **Torre Bouscoulet L, López-Escárcega E, Castorena-Maldonado A, et al.** Continuous positive airway pressure used by adults with obstructive sleep apneas after prescription in a public referral hospital in Mexico City. *Arch Bronconeumol* 2007;43:16-21.
 161. **Cross MD, Vennelle M, Engleman HM, et al.** Comparison of CPAP titration at home or the sleep laboratory in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep* 2006;29:1451-1455.