



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL
APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO POSICIONAL.
IMPLICACIONES CLÍNICAS.

Presentada por Carmen Ainhoa Arroyo Domingo para optar
al Grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Félix del Campo Matía y Daniel Álvarez González



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO POSICIONAL.

IMPLICACIONES CLÍNICAS.

AUTORA: Carmen Ainhoa Arroyo Domingo

DIRECTORES: Félix del Campo Matía y Daniel Álvarez González

TRIBUNAL

PRESIDENTE: DR. D. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

SECRETARIO: DR. D. José Luis Pérez Castrillón

VOCAL: DR. D. Ana María Fortuna Gutiérrez

SUPLENTE: DR. D. Miguel Barrueco Ferrero

DR. D. Carlos Zamarrón Sanz

FECHA DE LECTURA:

A mis padres, por pensar siempre en nosotras.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Félix del Campo y Daniel Álvarez, sin los cuales, este proyecto nunca hubiera llegado a su fin.

A Fernando Moreno, por ofrecerme su inestimable ayuda para resolver las dificultades informáticas.

A mis compañeros del servicio de Neumología del Hospital Universitario Río Hortega, por haberme hecho menos difícil el trabajar estos últimos años tan duros.

A mi familia por su apoyo constante.

A mis hijos Gonzalo y Álvaro por hacerme la vida más feliz.

RESUMEN

Antecedentes. La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad de elevada prevalencia, con importantes repercusiones tanto para la salud de los pacientes como para el sistema sanitario. Los pacientes que muestran una mayor tasa de eventos respiratorios mientras duermen en posición decúbito-supino, engloban la denominada apnea obstructiva del sueño posicional (POSA), que constituye uno de los fenotipos más frecuentes (56-75%) dentro de la AOS.

No existe un consenso en la comunidad médica para diagnosticar POSA. Desde la primera definición de Cartwright de pacientes posicionales como aquellos que mostraban un índice de apnea-hipopnea (IAH) en decúbito-supino al menos dos veces superior al IAH en posición no-supina, se han propuesto numerosas modificaciones. Recientemente se ha propuesto la clasificación *Amsterdam Positional OSA Classification* (APOC), que trata de identificar a aquellos pacientes que más se beneficiarían de una terapia posicional, ya sea porque al desaparecer las apneas de componente posicional los eventos respiratorios restantes no impliquen una situación patológica o porque al evitar las apneas posicionales se produzca una reducción significativa en la gravedad residual de la enfermedad.

¿Hay diferencias en el grado de severidad en los pacientes POSA y no POSA? Los trabajos publicados son contradictorios. Algunos autores consideran el POSA una versión más leve de la enfermedad. Por el contrario, otros trabajos reportan eventos más frecuentes, prolongados y graves, con desaturaciones más profundas y aparición de un patrón de bradi-taquicardia más severo en posición

supina. Por lo tanto, es necesario investigar en mayor profundidad las implicaciones de las apneas posicionales.

Hipótesis y objetivos. La hipótesis principal de la presente Tesis Doctoral se fundamenta en que los diversos criterios empleados en la definición de POSA podrían afectar a la prevalencia, las características clínicas y el manejo de estos pacientes y, por tanto, a su salud y calidad de vida. Particularmente, se plantea como hipótesis secundaria que los pacientes posicionales podrían tener un mayor desbalance autonómico cardiaco que los pacientes no posicionales. Por tanto, el objetivo principal de la Tesis consiste en caracterizar a los pacientes con POSA de acuerdo a la nueva clasificación APOC y analizar exhaustivamente sus diferencias con respecto a un grupo de pacientes sin predominio posicional. Como objetivos específicos, se establecen: determinar la prevalencia de POSA de acuerdo a los diferentes criterios existentes; analizar las diferencias entre las categorías POSA definidas por la clasificación APOC; estudiar sus características polisomnográficas y pulsioximétricas; analizar su repercusión sobre la calidad de sueño, de vida y adherencia al tratamiento con CPAP; estudiar su influencia sobre la modulación autonómica cardiaca.

Material y métodos. Se incluyeron en el estudio 409 pacientes remitidos de forma consecutiva a la consulta de sueño del servicio de Neumología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre julio de 2016 y abril de 2018. A todos los pacientes se les realizó una polisomnografía nocturna completa no vigilada en el domicilio y un registro simultáneo de pulsioximetría nocturna mediante un oxímetro de pulso portátil. Para la valoración de la posición durante el sueño, se empleó un acelerómetro triaxial integrado en el polisomnógrafo. Se estudió la somnolencia, calidad de sueño y calidad de vida mediante los cuestionarios

Epworth, Pittsburg y EuroQoL-5D, respectivamente. La adherencia al tratamiento mediante CPAP se estudió mediante las variables de uso registradas a través del servicio de telemonitorización.

Se estudió la influencia sobre la prevalencia de POSA y la distribución de las categorías de gravedad de la AOS de los principales criterios de apnea posicional. Se realizó un análisis exhaustivo de los pacientes posicionales de acuerdo al nuevo criterio APOC, dividiendo la muestra inicial en 2 grandes grupos: POSA (diagnóstico confirmado de predominio posicional) vs. No-POSA (descartada la influencia posicional). Además, se realizó un estudio multiclase en función de las categorías de POSA definidas por APOC: APOC I (IAH no supino <5 eventos/h); APOC II (IAH no supino en menor categoría que el IAH global); APOC III (IAH global ≥ 40 eventos/h, con IAH no supino al menos un 25% menor).

La modulación autonómica cardiaca se evaluó a través de la variabilidad de la frecuencia de pulso (PRV) obtenida mediante el registro de pulsioximetría portátil. Se calcularon los índices cardíacos convencionales en el dominio del tiempo y en las bandas espectrales clásicas (muy baja, baja y alta frecuencia). Para investigar la potencial diferencia en la dinámica de la señal PRV entre pacientes POSA y no POSA más allá de los índices tradicionales, se calculó la entropía multiescala (MSE), que mide los cambios en la irregularidad de la señal en diferentes escalas temporales (τ).

El análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando el paquete SPSS Statistics 24. La normalidad de los datos se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables cuantitativas continuas se realizó un análisis descriptivo en términos de la mediana y rango intercuartil (rechazo de la hipótesis de normalidad). Las variables cualitativas categóricas se representaron

mediante su frecuencia y porcentaje. Para evaluar las diferencias entre grupos se empleó el test no paramétrico de Mann-Whitney (binario, 2-a-2) y de Kruskal-Wallis (multiclase). El test χ^2 se utilizó para evaluar el grado de asociación en las variables categóricas. Los p -valores <0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados. De los 409 pacientes de la cohorte de estudio, 89 participantes (21.8%) fueron excluidos por abandono o fallo en el registro, obteniéndose estudios completos válidos de polisomnografía y pulsioximetría domiciliaria en un total de 320 pacientes. Con respecto a la prevalencia de POSA, se evidenció una gran variabilidad según el criterio de referencia utilizado (19.1% a 55.4%). La nueva clasificación APOC presentó una prevalencia comparable a la de Cartwright (55.4% vs. 51.3%), si bien el número de pacientes con AOS grave fue mayor bajo el criterio APOC.

En 233 pacientes se pudo evaluar la influencia de la posición según el criterio APOC (87 fueron descartados por no presentar AOS o por dormir menos del 10% del tiempo en las posiciones supino y no supino). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de edad o sexo entre los grupos con y sin POSA, si bien los pacientes posicionales mostraron valores de índice de masa corporal (IMC) significativamente más bajos que los sujetos No-POSA. Los pacientes incluidos en el grupo APOC I fueron significativamente más jóvenes que los pacientes APOC II (46 vs. 58 años; $p < 0.05$) y No-POSA (46 vs. 57.5 años; $p < 0.05$). Las categorías APOC mostraron un crecimiento gradual en el IAH, índice de apnea e índice de hipopnea al ir avanzando de categoría posicional. Por el contrario, el grupo No-POSA mostró valores significativamente más patológicos (mayor índice de desaturaciones y menores saturaciones medias y

mínimas) que los pacientes de la categoría APOC I. No se encontraron diferencias entre los grupos POSA y No-POSA en la escala de somnolencia de Epworth ni en relación al índice de calidad de sueño de Pittsburg. La calidad de vida estimada solo difirió en el módulo de ansiedad y depresión. Los pacientes con POSA mostraron una tendencia a utilizar la CPAP un menor número de noches en comparación con los pacientes no posicionales.

En relación a la modulación autonómica cardíaca, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin POSA en términos de los índices cardíacos convencionales extraídos de la señal PRV, ni en el dominio del tiempo ni en el de la frecuencia. Es destacable que la entropía espectral en los individuos con POSA mostró una leve pero no significativa tendencia hacia una mayor irregularidad en todo el espectro de frecuencias en comparación con los sujetos No-POSA (0.50 vs. 0.49; $p = 0.056$). En el contexto no lineal, los pacientes con POSA mostraron una entropía (desorden o desbalance autonómico) significativamente mayor en las escalas de tiempo bajas ($\tau \leq 6$) en comparación a los sujetos no posicionales. Las mayores diferencias entre los grupos POSA y No-POSA se encontraron en las escalas temporales más pequeñas ($\tau = 1$: 0.25, IQR 0.20–0.31 vs. 0.22, IQR 0.18–0.27, $p < 0.01$; $\tau = 2$: 0.41, IQR 0.34–0.48 vs. 0.37, IQR 0.29–0.42, $p < 0.01$), con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes No-POSA y todas las categorías APOC (APOC I, II y III) para $\tau = 2$.

Conclusiones. El criterio empleado para definir POSA influye notablemente en la prevalencia del fenotipo posicional de AOS. Es fundamental identificar la dependencia con la posición en pacientes jóvenes con menor IMC, puesto que podrían beneficiarse de opciones terapéuticas alternativas, dada la tendencia observada hacia un menor cumplimiento de CPAP en este grupo.

Al aumentar la categoría APOC, se observa un empeoramiento de los parámetros clínicos, índices polisomnográficos y una mayor afectación de la calidad de vida, siendo necesaria una actuación precoz en el ámbito terapéutico con el fin de disminuir la morbimortalidad.

Los resultados sugieren que la señal PRV nocturna muestra niveles de desbalance autonómico significativamente más altos en los pacientes con POSA que en los individuos sin dependencia posicional. La entropía multiescala ha demostrado ser útil para caracterizar cambios en la dinámica cardíaca nocturna vinculados a las apneas posicionales predominantes. En cambio, los índices cardíacos tradicionales no pudieron detectar adecuadamente las diferencias en la modulación autonómica cardíaca entre pacientes con y sin POSA.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral, es posible concluir que los pacientes con POSA podrían mostrar mayor afectación cardíaca relacionada con un predominio de las apneas posicionales en comparación a los individuos sin influencia de la posición, lo que sugiere que la POSA podría no ser un estado de enfermedad más leve dentro de los fenotipos de la AOS.

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño posicional; *Amsterdam Positional OSA Classification*; pulsioximetría; variabilidad de la frecuencia de pulso; desbalance autonómico cardíaco; entropía multiescala.

ABSTRACT

Background. Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent disease with major negative implications both for the patient and the health system. Patients showing a higher rate of respiratory events while sleeping in the supine position suffers from the so called positional obstructive sleep apnea (POSA), which is one of the most frequent OSA phenotypes (56%-75%).

There is not a consensus within the medical community concerning POSA diagnosis. Since the first definition of positional patients by Cartwright as those showing an apnea-hypopnea index (AHI) in the supine position at least twice the AHI in the non-supine position, numerous amendments have been performed. Recently, the Amsterdam Positional OSA Classification (APOC) criterion has been proposed, which attempts to identify those patients who could benefit the most from a positional therapy due to the removal of positional-related apneas leads to a non-pathologic condition despite residual events or, alternatively, because the absence of positional apneas leads to a significant reduction of the severity of the disease.

Are there differences in the severity degree of POSA and Non-POSA patients? Published works are contradictory. Some researchers consider POSA as a milder phenotype of the disease. On the contrary, other authors link supine-dependent apneas to more frequent, longer, and severe events, with deeper desaturations, and with a more severe bradycardia-tachycardia pattern. Thus, further research is needed to gain insight into the actual effects of positional apneas.

Hypotheses and objectives. The main hypothesis in the present PhD Thesis is that the variability linked to the different existing POSA definitions could affect the

prevalence, clinical characteristics, and management of patients, and thus, to their health and quality of life. Particularly, as a secondary question, it is hypothesized that positional patients could have higher cardiac autonomic disbalance than non-positional subjects. Accordingly, the main aim of the PhD Thesis is to characterize patients diagnosed as POSA according to the new APOC criteria and thoroughly analyze their differences compared to a group of non-positional subjects. The following secondary objectives are also stated: to estimate the POSA prevalence according to the existing positional criteria; to analyze the differences among the POSA categories defined by the APOC criterion; to analyze the polysomnographic and pulseoximetric indexes of POSA and Non-POSA patients; to study the influence of POSA in sleep quality, quality of life, and CPAP treatment adherence; to analyze its effect on cardiac autonomic modulation.

Materials and methods. A total of 409 patients consecutively referred to the sleep unit of the Pneumology Service of the Río Hortega University Hospital of Valladolid between July 2016 and April 2018 were included in the research. All patients underwent unsupervised nocturnal polysomnography (PSG) at home and simultaneous nocturnal pulse oximetry recording by means of a portable pulse-oximeter. A triaxial accelerometer embedded in the polysomnograph equipment was used to assess the sleeping position. Daytime hypersomnolence, sleep quality, and quality of life were analyzed by means of the Epworth, Pittsburg, and EuroQoL-5D questionnaires, respectively. CPAP treatment adherence was studied through the usage variables recorded by means of a therapy telemonitoring service.

The influence of the main existing positional criteria on the POSA prevalence and on the distribution of positional patients among the OSA severity categories was studied. A thorough analysis of positional patients according to the novel

APOC criterion was performed, dividing the initial sample into two main patient groups: POSA (positive diagnosis of position-predominant apneas) vs. Non-POSA (positional influence discarded). Additionally, a multiclass analysis in terms of the APOC-based POSA categories was carried out: APOC I (non-supine AHI <5 events/h); APOC II (non-supine AHI in a lower severity category than the total AHI); APOC III (total AHI ≥ 40 events/h, with a non-supine AHI at least 25% lower).

Cardiac autonomic modulation was assessed by means of the pulse rate variability (PRV) recording from portable pulse oximetry. Conventional cardiac indexes were computed both in the time domain and in the traditional spectral bands (very low, low, and high frequency). In order to investigate the potential difference in PRV dynamics between POSA and Non-POSA patients beyond conventional cardiac indices, the multiscale entropy (MSE) was computed, which measures irregularity changes in a time series throughout the different time scales (τ).

Statistical analysis was carried out using the software package SPSS Statistics 24. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess normality. Continuous quantitative variables were presented in terms of median and interquartile range (normality hypothesis was rejected). Categorical qualitative variables were described in terms of count and percentage. In order to assess potential differences between groups, the non-parametric Mann-Whitney (binary, pairwise) and Kruskal-Wallis (multiclass) statistical tests were used. Alternatively, the Chi squared test was applied to measure association degree in categorical variables. All p -values <0.05 were considered statistically significant.

Results. Of all 409 participating patients within the cohort, 89 subjects (21.8%) were withdrawn due to discontinuation or recording problems, leading to a total of

320 patients with complete valid both PSG and pulse oximetry studies at home. Concerning POSA prevalence, large variability was observed among the existing diagnosis criteria (19.1% to 55.4%). The new APOC classification leads to a similar prevalence when compared to the Cartwright criterion (55.4% vs. 51.3%), though the number of severe patients was higher under the APOC definition.

A total of 233 patients fit with the requirements from APOC in order to be able to assess the influence of sleeping position (87 were removed due to either $AHI < 5$ events/h or sleeping time in both the supine and non-supine positions $< 10\%$). No significant statistical differences were found regarding age and gender between POSA and Non-POSA groups, though positional patients showed significantly lower body mass index (BMI) than non-positional ones. Patients classified as APOC I were significantly younger than those subjects within the APOC II (46 vs. 58 years; $p < 0.05$) and Non-POSA (46 vs. 57.5 years; $p < 0.05$) groups. Both the AHI, apnea index, and hypopnea index increased as APOC category also increased. Conversely, Non-POSA subjects showed oximetric patterns (higher oxygen desaturation indexes and lower average and minimum saturation) significantly more pathological than patients within the APOC I category. No significant differences were found between POSA and Non-POSA groups in terms of the Epworth sleepiness scale and the Pittsburg sleep quality index. Concerning quality of life, significant differences were found only in the module assessing anxiety and depression. POSA patients showed a trend towards a CPAP use in a lower number of nights compared to non-positional subjects.

Regarding cardiac autonomic modulation, no significant differences were found between Non-POSA and POSA groups in terms of the conventional cardiac indexes derived from the PRV signal, neither in the time nor in the frequency

domain. It is noticeable that POSA individuals showed a slight but non-significant trend towards higher spectral entropy values (i.e., higher irregularity) in the whole spectrum compared to Non-POSA subjects (0.50 vs. 0.49; $p = 0.056$). In the nonlinear context, POSA patients showed significantly higher entropy (i.e., higher disorderliness or autonomic disbalance) in lower time scales ($\tau \leq 6$) than non-positional individuals. The largest differences between POSA and Non-POSA groups were found in the smallest time scales ($\tau = 1$: 0.25, IQR 0.20–0.31 vs. 0.22, IQR 0.18–0.27, $p < 0.01$; $\tau = 2$: 0.41, IQR 0.34–0.48 vs. 0.37, IQR 0.29–0.42, $p < 0.01$), with differences statistically significant between Non-POSA patients and all the APOC categories (APOC I, II, and III) for $\tau = 2$.

Conclusions. The criterion used to define POSA notably impacts the prevalence of the positional phenotype in the context of OSA. It is essential to identify positional dependence in young patients with lower BMI, because they could benefit from alternative therapies due to the observed trend towards lower CPAP adherence.

When the APOC category increases, clinical parameters, polysomnographic indexes, and quality of life worsens, so an early therapeutic intervention is needed in order to decrease morbimortality.

The results suggest that nocturnal PRV recordings from POSA patients show significantly higher autonomic disbalance than non-positional individuals. In this way, multiscale entropy has been found very useful to characterize changes in the cardiac dynamics linked to predominant positional apneas. On the contrary, conventional cardiac indexes could not appropriately discern differences in cardiac autonomic modulation between POSA and Non-POSA patients.

According to the results achieved in the present PhD Thesis, it is possible to conclude that POSA patients could show higher cardiac affectation linked to

predominant positional apneas compared to non-positional individuals, which suggests that POSA could not be a milder version of the disease among OSA phenotypes.

Keywords: positional obstructive sleep apnea; *Amsterdam Positional OSA Classification*; pulse oximetry; pulse rate variability; cardiac autonomic imbalance; multiscale entropy.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Apnea obstructiva del sueño	1
1.1.1. Concepto y definición.....	1
1.1.2. Epidemiología	2
1.1.3. Etiopatogenia.....	3
1.1.4. Factores de riesgo	5
1.1.5. Sintomatología	7
1.1.6. Consecuencias de la apnea obstructiva del sueño	10
1.1.7. Variabilidad de la frecuencia cardiaca y apnea del sueño	14
1.1.8. Diagnóstico	22
1.1.9. Tratamiento.....	29
1.2. Apnea obstructiva del sueño posicional.....	37
1.2.1. Sueño y posición corporal.....	37
1.2.2. Apnea del sueño y posición corporal	38
1.2.3. Definición	42
1.2.4. Etiopatogenia.....	47
1.2.5. Prevalencia de la AOS posicional.....	49
1.2.6. Factores asociados.....	50
1.2.6.1. <i>El efecto posicional sobre el IAH</i>	50
1.2.6.2. <i>El efecto del IMC sobre la dependencia posicional</i>	51
1.2.6.3. <i>El efecto de la edad sobre la dependencia posicional</i>	52
1.2.6.4. <i>Efecto de las fases del sueño sobre la dependencia posicional</i> ...	54

1.2.7. Manifestaciones clínicas	55
1.2.8. Diagnóstico de apnea obstructiva del sueño posicional	55
1.2.9. AOS posicional y calidad de vida	57
1.2.10. AOS posicional y mortalidad	60
1.2.11. AOS posicional y disfunción autonómica	62
1.2.12. AOS posicional y tratamiento	63
2. HIPÓTESIS.....	67
3. OBJETIVOS	69
3.1. Objetivo principal	70
3.2. Objetivos específicos.....	70
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
4.1. Diseño del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.....	73
4.1.1. Cálculo del tamaño muestral.....	74
4.2. Variables de estudio y cuestionarios.....	74
4.3. Estudios de sueño no supervisados en el domicilio	77
4.3.1. Polisomnografía nocturna portátil.....	77
4.3.2. Pulsioximetría portátil domiciliaria	79
4.4. Monitorización de la adherencia al tratamiento con CPAP.....	80
4.5. Valoración de la posición durante el sueño.....	81
4.5.1. Criterios de definición de POSA.....	82
4.6. Evaluación de la modulación cardiaca.....	84
4.6.1. La señal de variabilidad de la frecuencia de pulso.....	84
4.6.2. Análisis automático de la señal PRV.....	86
4.6.2.1. Índices autonómicos en el dominio del tiempo.....	86
4.6.2.2. Índices autonómicos en el dominio de la frecuencia	87
4.6.2.3. Análisis no lineal. La entropía de múltiples escalas.	91
4.7. Análisis estadístico	93

5. RESULTADOS	97
5.1. Población bajo estudio	97
5.2. Influencia del criterio de diagnóstico de AOS posicional	98
5.3. Caracterización de pacientes con POSA según criterio APOC	100
5.3.1. Características antropométricas y antecedentes	100
5.3.2. Características polisomnográficas y pulsioximétricas	103
5.3.3. Influencia sobre la somnolencia, calidad de sueño y de vida	106
5.3.4. Influencia de la posición en la adherencia a la CPAP.....	106
5.3.5. Análisis multiclase según las categorías APOC.....	107
5.4. Análisis de la modulación autonómica cardíaca	116
6. DISCUSIÓN	123
6.1 Población bajo estudio	123
6.2 Prevalencia de POSA	125
6.3 Características polisomnográficas y pulsioximétricas	126
6.4. Diferencias en términos de somnolencia y calidad de sueño	130
6.5. Influencia de la posición en la adherencia a la CPAP	131
6.6. Análisis en función de las categorías de APOC	131
6.6.1 En función de las variables antropométricas y gravedad.....	131
6.6.2. En función de las variables polisomnográficas.	132
6.6.3. En función de la somnolencia y calidad de vida.	133
6.6.4. Adherencia al tratamiento con CPAP.....	133
6.7. Análisis de la modulación autonómica cardíaca	134
6.7.1. Impacto de la posición en la variabilidad de frecuencia de pulso .	134
6.7.2. Categorías de MSE y POSA.....	134
6.7.3. Índices PRV y disfunción cardíaca.....	136
6.8. Limitaciones	139
6.9. Líneas futuras	142
7. CONCLUSIONES	145

ANEXO I – APORTACIÓN CIENTÍFICA	149
ANEXO II – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LA TESIS	151
BIBLIOGRAFÍA.....	165

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntomas más frecuentes referidos en la apnea obstructiva del sueño. ..8
Tabla 2. Métodos de diagnóstico de trastornos respiratorios del sueño.23
Tabla 3. Porcentaje de tiempo en supino en otros estudios publicados.41
Tabla 4. Criterios de apnea obstructiva posicional según diversos autores.....43
Tabla 5. Prevalencia de Apnea obstructiva posicional en función de los criterios APOC. 50
Tabla 6. Criterios de diagnóstico de AOS posicional.83
Tabla 7. Clasificación de POSA y gravedad según los distintos autores.99
Tabla 8. Características sociodemográficas, antropométricas, enfermedades asociadas y prevalencia de la AOS en los grupos bajo estudio.102
Tabla 9. Índices polisomnográficos de los pacientes con POSA y sin POSA. ...104
Tabla 10. Índices oximétricos y de pulso cardiaco proporcionados por el dispositivo portátil de pulsioximetría para los pacientes No-POSA y POSA.105
Tabla 11. Evaluación de somnolencia y calidad de sueño para los grupos No-POSA y POSA.....106
Tabla 12. Evaluación de la calidad de vida mediante el cuestionario EuroQoL-5D para los grupos No-POSA y POSA.107

Tabla 13. Uso de CPAP en el periodo de estudio para los grupos de pacientes con y sin POSA.	108
Tabla 14. Características sociodemográficas y antropométricas, prevalencia de AOS y comorbilidades en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.	109
Tabla 15. Índices polisomnográficos en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.	111
Tabla 16. Índices derivados del dispositivo de pulsioximetría en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.	113
Tabla 17. Evaluación de la somnolencia y calidad de sueño en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.	114
Tabla 18. Evaluación de la calidad de vida en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.	114
Tabla 19. Uso de la CPAP en el periodo de estudio para las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.	115
Tabla 20. Índices de modulación cardiaca derivados de la señal PRV.	117
Tabla 21. Índices de modulación cardiaca derivados de la señal PRV para las categorías POSA definidas mediante el criterio APOC.	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. PSG con análisis de AOS severo de carácter posicional.	39
Figura 2. Diagrama de flujo de asignación de pacientes con apnea del sueño posicional (POSA) a los distintos grupos de APOC en función del beneficio que obtendrían al evitar las apneas asociadas a la posición.	83
Figura 3. Obtención de la señal de variabilidad de frecuencia de pulso (PRV) como la serie temporal del intervalo pulso-a-pulso y su relación con la señal HRV tradicional derivada del ECG.....	84
Figura 4. Señal de variabilidad de pulso (PRV) de dos pacientes representativos de apnea sin componente posicional (a, c) y diagnosticado de apnea obstructiva del sueño posicional (b, d). Los paneles (a) y (b) muestran la señal original (<i>raw</i>), mientras que los paneles (c) y (d) muestran las mismas señales tras el preprocesado implementado para eliminar los latidos espurios asociados a pérdidas de contacto con el sensor.....	85
Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes. Se muestran los procedimientos realizados (PSG y pulsioximetría no supervisadas en domicilio) y los estudios descartados.....	98
Figura 6. Distribución de la muestra en función del tiempo de sueño en decúbito supino. Los porcentajes (frecuencia relativa) se proporcionan con respecto al	

número total de pacientes válidos con diagnóstico positivo de AOS. IAH: índice de apnea-hipopnea..... 100

Figura 7. PSD promedio normalizada en las bandas espectrales clásicas para (a) No-POSA vs. POSA (enfoque binario) y (b) 4 categorías derivadas del criterio APOC (enfoque multiclase). APOC: *Amsterdam POSA classification*; HF: banda de altas frecuencias; LF: banda de bajas frecuencias; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; PSD_n: densidad espectral de potencia normalizada; VLF: banda de muy bajas frecuencias. 118

Figura 8. Análisis no lineal de los registros PRV nocturnos para los pacientes No-POSA y POSA. (a) Curvas de entropía multiescala (MSE) promedio para los grupos completos (enfoque binario) a lo largo de todas las escalas temporales; y (b) Diagramas de cajas (*boxplots*) de los valores de entropía en cada escala individual para las escalas de tiempo estadísticamente significativas. MSE: entropía multiescala; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; SampEn: entropía muestral..... 118

Figure 9. Análisis no lineal del registro PRV nocturno para las cuatro categorías de POSA derivadas del criterio APOC (No-POSA, APOC I, APOC II, and APOC III). (a) Curvas MSE promedio para cada uno de los grupos en todas las escalas temporales; (b) diagramas de cajas (*boxplots*) para las escalas de tiempo estadísticamente significativas. 121

ABREVIATURAS

- AASM: *American Academy of Sleep Medicine*.
- AHINSUP: índice de apnea-hipopnea en no supino.
- AOS: apnea obstructiva el sueño.
- AOS-NP: apnea obstructiva no posicional.
- APOC: *Amsterdam Positional OSA Classification*.
- ASDNN (índice): índice de las desviaciones estándar de todas las medidas de los intervalos RR de 5 min. a lo largo de 24 horas.
- BSP: *best sleep posture* (Mejor postura para dormir).
- CPAP: *continuous positive airway pressure* (presión continua sobre la vía aérea).
- DAM: dispositivo avance mandibular.
- DIC: documento Internacional de Consenso.
- DISE: somnoscopia.
- DM: *diabetes mellitus*.
- ECG: electrocardiograma.
- EEG: electroencefalograma.

- EOG: electrooculograma.
- EMG: electromiograma.
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ESE: escala de somnolencia de Epworth.
- ESD: excesiva somnolencia diurna.
- EuroQol 5D: EuroQol 5 dimensiones.
- FA: fibrilación auricular.
- HF: *high frequency* (frecuencia alta).
- HTA: hipertensión arterial.
- HRV: *heart rate variability* (variabilidad de la frecuencia cardiaca).
- IA: índice de apnea.
- IH: índice de hipopnea.
- IAH: índice de apnea-hipopnea.
- IC: intervalo de confianza.
- ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.
- IDR: índice de disturbio respiratorio.
- IMC: índice de masa corporal.
- LF: *low frequency* (frecuencia baja).
- MSE: Entropía multiescala.
- NREM: *no rapid eye movement* (ausencia de movimientos rápidos).
- O₂: oxígeno.
- ODI₃: *oxygen desaturation index 3%* (índice de desaturación mayores o iguales al 3%).
- ODI₄: *oxygen desaturation index 4%* (índice de desaturación mayores o iguales al 4%).

- PA: presión arterial.
- pNN50: porcentaje de los intervalos RR consecutivos que discrepan en más de 50 ms.
- POSA: apnea obstructiva del sueño posicional.
- PR: poligrafía respiratoria.
- PRV: *pulse rate variability* (variabilidad de la frecuencia de pulso).
- PSG: polisomnografía.
- PSI: *Pittsburg sleep quality index*.
- *p*-valor: nivel de significación.
- REM: *rapid eye movement* (movimiento ocular rápido).
- RMSSD: *root square of successive differences of pulse-to-pulse intervals* (raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos).
- RRSD: desviación estándar de todos los intervalos RR del periodo medido.
- SampEn: entropía muestral.
- SDANN: desviación estándar del promedio de la duración de los intervalos NN en ciclos de cinco minutos.
- SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
- SDNN: *standard deviation of pulse-to-pulse interval* (desviación estándar de duración de los intervalos NN).
- SNA: sistema nervioso autónomo.
- SNS: sistema nervioso simpático.
- SNP: sistema nervioso parasimpático.
- SpO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina.
- SSE: entropía espectral de Shannon.

- TA: tensión arterial.
- TAP: tonometría arterial periférica.
- TP: terapia posicional.
- ULF: *ultra low frequency* (ultra-baja frecuencia).
- VAS: vía aérea superior.
- VLF: *very low frequency* (muy baja frecuencia).
- WSP: *worst sleep position* (peor postura para dormir).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Apnea obstructiva de sueño

1.1.1. Concepto y definición

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por la presencia de periodos repetitivos de colapso parcial o completo de la vía aérea superior durante el sueño. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), define la AOS como un cuadro que se caracteriza por somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior (VAS), que conduce a episodios repetidos de obstrucción de esta durante el sueño, provocando descensos de la saturación de oxígeno y despertares transitorios (*arousals*) que dan lugar a sueño no reparador [1].

En el Documento Internacional de Consenso sobre apnea obstructiva del sueño publicado recientemente [2], se considera AOS cuando se cumple uno de los siguientes criterios:

1. La presencia de un índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥ 15 eventos/h, predominantemente obstructivas.

2. La presencia de un IAH ≥ 5 eventos/h acompañado de uno o más de los siguientes factores: excesiva somnolencia durante el día, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas.

1.1.2. Epidemiología

La AOS es uno de los trastornos del sueño más prevalentes, aunque hay gran variabilidad entre los diversos estudios publicados: en función de la metodología empleada, la inclusión de series clínicas o poblacionales, los criterios diagnósticos o la valoración de gravedad.

Recientemente, se ha publicado un estudio cuyo objetivo ha sido analizar la carga mundial global que representa esta entidad [3], donde se concluye que, a nivel mundial, alrededor de un billón de personas puede tener potencialmente apneas durante el sueño, de las cuales unos 425 millones entre 30 y 69 años serían de carácter grave. Existen importantes diferencias en la prevalencia según el área geográfica. En España, la prevalencia estimada varía entre un 4 y un 30% [2].

Hay múltiples estudios que relacionan el aumento de la incidencia de la AOS con el incremento de la edad [4], siendo más frecuente a partir de los 60 años, con una incidencia de hasta el 60% en personas mayores de 65 años [5]. Así, en un estudio que comparaba 5615 hombres y mujeres con edades comprendidas entre 40-98 años, la apnea del sueño se encontró más frecuentemente en los sujetos de 60 o más años [4].

1.1.3. Etiopatogenia

Los mecanismos fisiopatológicos de la AOS no son plenamente conocidos y, con frecuencia, se sugiere un origen multifactorial [6], donde interaccionan factores tanto anatómicos como funcionales.

La AOS se produce por el aumento de la colapsabilidad de la VAS de una forma intermitente durante el sueño. El colapso de la VAS se produciría como consecuencia de un desequilibrio de fuerzas entre las que tienden a cerrarla y las que intentan mantenerla abierta. Cuando el colapso es completo se producen apneas y cuando es parcial, hipopneas. Estos episodios obstructivos producirán hipoxia intermitente, cambios de presión intratorácica y fragmentación del sueño; que, a su vez, activarán una serie de vías fisiopatológicas intermediarias, incluyendo la hiperactividad del sistema simpático, la activación de las vías inflamatorias sistémicas, del estrés oxidativo y alteraciones de diferentes hormonas reguladoras del apetito y de los ejes hipotálamo-hipofisarios. Estos mecanismos contribuirán a la aparición de los efectos adversos a largo plazo de la AOS [2].

En la última década se ha producido un gran interés por el conocimiento de la fisiopatología de la AOS, ello ha permitido describir diversos factores clave o fenotipos que contribuyen a su patogénesis y que contribuyen a sustentar la base terapéutica de la enfermedad [7].

El incremento de la colapsabilidad de la VAS se debe principalmente al estrechamiento de la vía respiratoria superior (factor anatómico) [7]. Sin embargo, el hecho de que la AOS no ocurra durante la vigilia demuestra que no es tan solo un problema anatómico.

Los factores funcionales (no anatómicos) descritos comprenden: una falta de eficacia de contracción de la musculatura durante el sueño (factor muscular), la inestabilidad del control respiratorio (*loop gain*) y un umbral bajo del despertar [7].

Los principales mecanismos fisiopatológicos, que explican la asociación entre la AOS y sus consecuencias, son la hipoxia intermitente, la fragmentación del sueño y los cambios de presión intratorácica [2]. Todo ello redundando en la presencia de una gran cantidad de síntomas en las personas que lo padecen, tanto durante el día como en el periodo de sueño, entre los que destacan: el ronquido y eventos respiratorios nocturnos, somnolencia excesiva diurna, astenia o cansancio matutino, cefalea, trastornos de ansiedad y depresión, así como un deterioro en las funciones cognitivas.

Durante las apneas, la hipoxemia-hipercapnia estimula a los quimiorreceptores y la ausencia de respiración bloquea las aferencias inhibitorias simpáticas procedentes del tórax. Ambos mecanismos aumentan la descarga simpática, que a su vez es responsable de vasoconstricción generalizada, aumento de la presión arterial y aumento del consumo miocárdico de O₂. La obstrucción de la vía aérea superior induce un esfuerzo inspiratorio ineficaz. Se generan entonces presiones intratorácicas muy negativas, que aumentan la presión transmural del ventrículo izquierdo y el retorno venoso al corazón derecho [6].

Los episodios repetitivos de desoxigenación y reoxigenación inducen la producción excesiva de radicales libres de O₂, citoquinas y células inflamatorias circulantes, proteína C-reactiva y moléculas de adhesión endotelial [8]. Estos cambios pueden promover una lesión endotelial generalizada y favorecer el desarrollo de aterosclerosis. De forma independiente al grado de obesidad, los

pacientes con AOS muestran una elevada resistencia a la insulina circulante y un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 [9].

1.1.4. Factores de riesgo

Existen una serie de factores de riesgo asociados a la presencia de una AOS, entre los que destacan la edad, el sexo masculino y el grado de obesidad. Otros factores también reconocidos son las alteraciones craneofaciales, determinados tóxicos y fármacos, factores genéticos y la posición en decúbito supino durante el sueño.

La AOS es más prevalente en hombres que en mujeres, tendiendo a igualarse la prevalencia a partir de la aparición de la menopausia en las mujeres.

La prevalencia se incrementa también con la edad, llegando a triplicarse en los ancianos comparados con las edades medias [6].

Los factores anatómicos comprenden desde la obstrucción nasal, las anomalías craneofaciales (de tamaño y forma), las anomalías de la cavidad oral (macroglosia, hipertrofia amigdalara, configuraciones anormales del paladar duro y blando), alteraciones de la faringe en sus tres niveles (rinofaringe, orofaringe e hipofaringe), así como en alteraciones laríngeas. Además, los factores anatómicos tienen repercusión sobre otros factores (respuesta muscular y neurológica).

La obesidad es la principal causa de disminución del espacio faríngeo, dado que el depósito de tejido adiposo en las regiones que rodean a la VAS reduce el espacio faríngeo. Adicionalmente, se ha demostrado que depósitos grasos en lugares específicos, como la lengua, pueden jugar un papel importante en la colapsabilidad de la vía respiratoria. Los individuos obesos, además, suelen tener menores volúmenes pulmonares, especialmente menor capacidad residual funcional, lo que disminuye la tracción caudal de la tráquea y predispone al colapso

de la VAS y su estrechamiento. También se ha descrito en sujetos obesos depósitos de grasa entre las fibras musculares reduciendo su capacidad contráctil [7].

El paciente prototipo con AOS es un paciente obeso roncadador con una AOS grave y excesiva somnolencia durante el día. Sin embargo, la AOS es un trastorno heterogéneo en el que existen claras diferencias en la respuesta neuromuscular y ventilatoria frente a la oclusión de la vía aérea [7]. Cuando estos se combinan con algún grado de alteración anatómica, los factores no anatómicos pueden producir la AOS e incluso modificar su gravedad.

La obesidad constituye uno de los elementos de riesgo independiente más importantes en su desarrollo. Más del 40% de los sujetos obesos presentan trastornos respiratorios nocturnos y cerca del 70% de los pacientes con AOS son obesos. El exceso de grasa corporal es responsable, en un importante porcentaje de casos, de la existencia de trastornos respiratorios durante el sueño, adquiriendo mayor importancia la distribución de ésta que la propia obesidad en general.

Obesidad, trastornos metabólicos y AOS están íntimamente relacionados. Aunque los mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos, la inflamación y las alteraciones metabólicas pueden desempeñar un papel notorio [10]. Para algunos autores, la obesidad central sería el punto de unión de estas dos entidades, bien a través de la alteración ventilatoria, el depósito de grasa faríngea o el comportamiento metabólico de la obesidad central [11]. En cambio, para otros, la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño constituyen los dos factores más importantes como causa de los trastornos metabólicos en pacientes con AOS.

Otras variables que se asocian a la aparición de una AOS o, incluso, a su agravamiento, son el alcohol, el tabaco, los sedantes, los hipnóticos, los

barbitúricos y la posición en decúbito supino. También se ha descrito la posible implicación de factores genéticos, familiares y raciales [6].

Con respecto a la posición durante el sueño, si bien las apneas pueden ocurrir en cualquier posición, la VAS es más vulnerable a la obstrucción en la posición de decúbito supino debido al desplazamiento posterior de la lengua y paladar blando. Igualmente, el colapso de la vía aérea puede ocurrir en cualquier fase del sueño, aunque su aparición es más probable en la fase REM, debido a la atonía de los músculos esqueléticos. Además, la fase REM constituye un estado de inestabilidad autonómica marcada por cambios de actividad simpática y parasimpática con variaciones en la frecuencia cardíaca, tensión arterial (TA) y resistencia vascular periférica [12]. Por otra parte, la actividad simpática varía en relación con las fases de sueño [12]. Los *microarousals* están asociados a incrementos de carácter episódico de la actividad simpática y los eventos respiratorios anormales elevan progresivamente la actividad simpática en proporción a la intensidad de la desaturación de oxihemoglobina.

1.1.5. Sintomatología

La sintomatología relacionada con la AOS aparece como consecuencia de dos hechos fisiopatológicos fundamentales: por una parte, los eventos respiratorios nocturnos y, por otra, la fragmentación del sueño debido a la presencia de *arousals*.

El cuadro clásico lo constituye un varón de edad media, con sobrepeso u obesidad, que se ha incrementado en los últimos años, que manifiesta ronquido intenso, con apneas observadas, somnolencia diurna y que presenta, además, consecuencias cardiovasculares y metabólicas, como hipertensión arterial (HTA). Pero existen otros muchos síntomas y, por otra parte, las manifestaciones pueden ser diferentes en grupos concretos, como mujeres o ancianos, entre otros.

La triada típica consiste en ronquido, apneas observadas e hipersomnolencia diurna. El ronquido está prácticamente siempre presente en estos pacientes, pero no es un síntoma específico, ya que muchos hombres a partir de los 40 años y mujeres posmenopáusicas roncan sin padecer AOS [2]. Los estudios de prevalencia realizados en la población general muestran que entre un 9% y un 35% de las personas roncan, aceptándose de forma general que el 40% de los varones y el 20% de las mujeres roncan de forma habitual [14]. En la AOS, el ronquido suele ser fuerte y entrecortado por las apneas. Las apneas observadas por los acompañantes son mucho más específicas, aunque no predicen la gravedad del cuadro.

Otros síntomas nocturnos característicos son la nicturia, el sueño intranquilo y, menos frecuentemente, los despertares asfícticos, la sudoración profusa, el sueño agitado y las pesadillas. La Tabla 1 resume los síntomas más habituales.

Tabla 1. Síntomas más frecuentes referidos en la apnea obstructiva del sueño.

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

El síntoma diurno más frecuente y relevante es la excesiva somnolencia diurna (ESD), factor fundamental en la indicación del tratamiento [15]. La ESD se produce como consecuencia de la repetición durante el sueño del ciclo: apnea-hipopnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y final de la apnea-hipopnea. Los microdespertares repetidos son responsables de la fragmentación del sueño y la consecuente reducción en las fases de sueño profundo y REM. El sueño pierde, por tanto, su capacidad restaurativa y surge la somnolencia y las alteraciones en el nivel de vigilancia diurna. Es un síntoma que va progresando lentamente, lo que determina que muchos pacientes no sean conscientes del mismo hasta que están severamente afectados. Otros, antes que somnolencia, presentan falta de energía, cansancio o fatiga, síntomas derivados también del mal descanso. Es habitual que el paciente subestime su grado de ESD. Es también frecuente que, cuando consultan, hayan tenido accidentes de tráfico o «sustos» (casi accidentes) conduciendo. Otros síntomas diurnos son: falta de concentración, déficit de memoria, irritabilidad, malhumor, cansancio físico matutino, cefalea matutina y síntomas depresivos, como apatía y falta de energía.

En los ancianos, la presentación clínica de la AOS puede diferir, afectando probablemente más a la esfera neurocognitiva [16].

En las mujeres se puede producir una mayor frecuencia de síntomas depresivos, ansiedad, cansancio general, falta de energía y cefalea.

En los últimos años, al igual que ha ocurrido en otras enfermedades como el asma o la EPOC, ha habido diversos intentos de describir la existencia de diferentes fenotipos en la AOS. En un estudio reciente se ha recurrido al empleo de una técnica automática de identificación de clústeres [17], agrupando a los pacientes en tres grupos: paucisintomáticos, trastornos del sueño y pacientes con

ESD. La presencia de HTA y de enfermedad cardiovascular fue más frecuente en el grupo paucisintomático. Otro fenotipo frecuentemente descrito corresponde a la apnea posicional [18].

1.1.6. Consecuencias de la apnea obstructiva del sueño

Los principales mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación entre la AOS y sus consecuencias son: la hipoxia intermitente, la fragmentación del sueño y los cambios de presión intratorácica. Además, se describen una serie de elementos intermedios como: la activación simpática, el estado proinflamatorio, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad, alteraciones metabólicas y cambios neuroendocrinos y hemodinámicos. Todos ellos pueden producir efectos cardiovasculares y cerebrovasculares, como hipertensión arterial y pulmonar, ictus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y tromboembolismo pulmonar.

A nivel metabólico la AOS produce una resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* y un síndrome metabólico [19].

A nivel neurocognitivo, estas alteraciones se relacionan con síndromes depresivos y demencia precoz. La probabilidad de desarrollar depresión es 2 veces mayor que en aquellos con AOS, aumentando el riesgo conforme aumenta la gravedad, siendo este riesgo particularmente evidente en las mujeres [20]. Asimismo, la prevalencia de síntomas de ansiedad en pacientes con AOS se sitúa en torno al 32% [21].

La AOS plantea problemas de salud tanto a corto plazo como a largo plazo. A corto plazo, se asocia a una alteración de la calidad de vida, a la existencia de ESD y a un mayor riesgo de accidentes de tráfico y laborales [22]. A largo plazo, la AOS puede traer como consecuencia una mayor morbimortalidad, un mayor

número de complicaciones cardiovasculares [23] y de accidentes cerebrovasculares [24]:

La AOS se asocia a una gran cantidad de enfermedades. Además de aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, se ha descrito la relación con diferentes tipos de cáncer y con el incremento en la mortalidad [24]. Las implicaciones cardiovasculares de la AOS son una de las áreas de mayor interés en los trastornos respiratorios del sueño, especialmente en considerar a la AOS como un factor de riesgo independiente [2]. Sin embargo, continúa existiendo una amplia controversia sobre si la AOS por sí misma es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular o, simplemente, es un marcador de la elevada presencia de factores de riesgo cardiovascular que presentan estos enfermos. De ahí, la importancia de considerar la existencia de factores de riesgo cardiovascular a la hora de evaluar el papel de la AOS, como factor de riesgo independiente en su asociación con enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos fisiopatológicos que explican esta asociación no están completamente identificados. La elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en estos pacientes (obesidad, hipertensión, aterosclerosis) explica parcialmente dicha asociación; aunque hay evidencias epidemiológicas de que, independientemente de estos factores asociados, hay un riesgo atribuible directamente a las alteraciones respiratorias que padecen los pacientes con AOS [25].

Alrededor de un 50% de los pacientes con AOS son hipertensos y un 80% de los pacientes con hipertensión resistente al tratamiento tienen AOS. Existe una relación directa entre la gravedad de la AOS y la probabilidad de hipertensión arterial. En la actualidad, la AOS es considerada un factor de riesgo independiente

para el desarrollo de HTA [26]. En estudios aleatorizados controlados con placebo, se ha observado que la CPAP reduce de forma significativa la TA, principalmente en pacientes con AOS grave, hipertensos y con buen cumplimiento del tratamiento. Actualmente, las guías recomiendan descartar la presencia de AOS en pacientes con hipertensión refractaria [27].

La prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con AOS es superior al 10%. El conjunto de estudios disponibles indica una mejoría significativa en la fracción de eyección del VI, reducción en el número de hospitalizaciones y aumento de la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y AOS en tratamiento con CPAP [28].

La prevalencia de todo tipo de arritmias, especialmente de fibrilación auricular (FA) está aumentada en pacientes con AOS. El tratamiento con CPAP, en pacientes con AOS y FA revertida por cardioversión, consigue una reducción en la probabilidad de recurrencia de FA [29].

Estudios poblacionales y con base clínica han demostrado una asociación independiente entre el grado de AOS y la probabilidad de padecer cardiopatía isquémica. Este exceso de riesgo respecto a la población sana se produce sobre todo en personas de menos de 50 años y es independiente del índice de masa corporal. La prevalencia de la AOS entre pacientes que han sufrido un evento coronario agudo puede variar entre el 14% y 70% según los datos publicados [30]. Estudios epidemiológicos indican que la probabilidad de padecer ictus en pacientes con AOS es de 1.6 a 4.3 veces mayor que en los sujetos sin AOS [31,32].

Estudios transversales y prospectivos de base poblacional muestran una asociación entre la AOS y un exceso de mortalidad cardiovascular [33,34]. Numerosos estudios de cohorte, tanto de base poblacional como clínica, confirman

esta asociación, especialmente para pacientes con AOS grave (IAH >30 eventos/h) y en décadas centrales de la vida (30-60 años). Este exceso de mortalidad se ha relacionado especialmente con la muerte por ictus e infarto de miocardio. En estudios de cohorte, el tratamiento con CPAP reduce este exceso de mortalidad cardiovascular en pacientes con AOS grave y buen cumplimiento de la terapia [35,36].

Los pacientes con AOS presentan una mayor asociación con incremento de la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa [37]. El AOS es frecuente en pacientes con diabetes tipo II [38] e, incluso, se relaciona con un peor control metabólico, aunque se desconoce si esto condiciona la aparición de más riesgo de complicaciones a medio o largo plazo [39].

Los pacientes con AOS que deben ser intervenidos mediante anestesia general presentan un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias, especialmente debido a los efectos de los anestésicos sobre el control de la ventilación y del tono de la musculatura de la vía aérea superior [40]. La utilización de la CPAP nasal previa a la cirugía y tras la extubación y la colocación del paciente en una posición semisentada, son recomendaciones generales del postoperatorio para estos pacientes [40].

En los últimos años se ha producido un gran interés en la posible asociación entre la AOS y la morbimortalidad asociada al cáncer [42,43], especialmente en personas menores de 60 años. El mecanismo fisiopatológico entre ambas entidades no está bien establecido, habiéndose atribuido al incremento de la producción de citoquinas inflamatorias y la supresión de la producción de melatonina, que parece desempeñar algún papel en la inhibición del crecimiento de las células neoplásicas [44]. Por otra parte, en las células tumorales, la hipoxia

y los procesos inflamatorios intervienen activando el factor inducible de hipoxia 1α y el factor nuclear κB , a través de la liberación de citoquinas y la regulación al alza del factor de crecimiento del endotelio vascular, lo que conlleva el reclutamiento y activación de los leucocitos, que estimularán la angiogénesis y favorecerán la invasión y proliferación tumoral, la capacidad metastásica y, en definitiva, empeorarán el pronóstico de la enfermedad. Estos datos apoyan que las apneas o sus consecuencias podrían estar relacionadas con el desarrollo o la progresión de neoplasias malignas a través de estos mecanismos intermedios [45].

1.1.7. Variabilidad de la frecuencia cardíaca y apnea obstructiva del sueño

El sistema nervioso simpático (SNS) y el parasimpático (SNP) se encuentran coordinados con objeto de mantener la homeostasis del organismo, si bien, con frecuencia se produce una prevalencia de alguno de ellos. El SNS se caracteriza por presentar una respuesta rápida frente a situaciones de estrés, mientras que el SNP va a mostrar un mayor predominio en situaciones de reposo. Esta relación entre ambos sistemas dará lugar a la existencia de un balance simpático-vagal.

El sistema cardiovascular, al igual que otros sistemas del organismo, está regulado por el sistema nervioso autónomo (SNA), a través de un balance entre el sistema nervioso simpático y el parasimpático. El SNA controla el gasto cardíaco, la resistencia vascular, la contractilidad cardíaca, la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica. Las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca están determinadas por la actividad simpática y parasimpática [46]. Un incremento de la actividad simpática o descenso de la parasimpática tienen un efecto taquicardizante. Las fluctuaciones rápidas reflejan el control del parasimpático, mientras que las más lentas muestran una acción combinada de ambos sistemas.

Existen diversos métodos para evaluar la función del sistema nervioso autónomo, si bien, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV) es el método no invasivo más frecuentemente empleado. Está se define como la variación fisiológica de la frecuencia del latido cardiaco durante un intervalo de tiempo determinado con anterioridad (nunca superior a 24 horas) en un análisis de periodos circadianos consecutivos [47]. De manera habitual, la HRV se mide a partir del electrocardiograma, siendo preciso detectar las ondas R para calcular el tiempo transcurrido entre las diferentes ondas R consecutivas (intervalos RR).

En las personas sanas, en ausencia de actividad física, los latidos cardiacos se producen con una frecuencia variable, es decir, el tiempo entre los latidos va cambiando [48]. La HRV permite evaluar la capacidad del corazón a adaptarse a los cambios que se produzcan, por lo que se considera de gran utilidad para evaluar la función del SNA.

La HRV puede verse afectada por múltiples factores, como el ejercicio físico, edad, ciclo menstrual en las mujeres, variaciones estacionales, dieta o frecuencia respiratoria, entre otras.

La HRV puede ser valorada mediante el registro de variabilidad de la frecuencia de pulso (PRV), el cual se puede obtener a través de la pulsioximetría, lo que facilita enormemente su determinación [49,50]. En este sentido, se puede considerar un marcador subrogado de la frecuencia cardiaca, especialmente en pacientes sin trastornos respiratorios del sueño.

El análisis de la HRV puede realizarse en el dominio del tiempo, en el dominio de la frecuencia y mediante análisis no lineal [47]. Las determinaciones en el dominio del tiempo van a proporcionar información acerca de la distribución del tiempo en los intervalos RR, normalmente mediante estadísticos convencionales.

La mayoría de los parámetros temporales de la HRV proporcionan el valor promedio de una determinada propiedad en un período de tiempo de registro. Entre las distintas propiedades, se suelen determinar las siguientes: AVNN o valor medio de la serie temporal del intervalo normal-a-normal (NN), siendo la serie NN igual a la serie RR tras eliminar los latidos anómalos (no normales); SDNN o desviación estándar de todos los intervalos NN (valora la función autónoma global); RMSSD o raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias al cuadrado entre intervalos NN adyacentes (refleja actividad parasimpática); NN50 o número de intervalos NN con diferencias superiores a 50 ms con respecto al intervalo precedente (actividad parasimpática); pNN50 o proporción del número de intervalos con diferencias superiores a 50 ms (NN50) con respecto al número total de intervalos NN en el registro (actividad parasimpática); SDANN o desviación estándar de la serie temporal del valor medio NN calculado en periodos de 5 minutos; SDNNIDX o media de la serie temporal de las desviaciones estándar de los intervalos NN calculada en periodos de 5 minutos; CVNN o valor medio de la serie temporal de la relación entre SDNN y AVNN en periodos de 5 minutos. De todos ellos, uno de los más empleados es SDNN, que mide la varianza total de la HRV en la longitud del ECG que se haya determinado. Este parámetro es de gran utilidad en la predicción del riesgo cardiovascular en presencia de determinadas enfermedades [45].

Con respecto al dominio de la frecuencia, también denominado análisis espectral, va a proporcionar información acerca de la distribución de la energía de la señal. Clásicamente se han descrito diversas bandas de frecuencia: potencia de ultra-baja frecuencia (ULF), hasta los 0.0033 Hz; potencia a muy bajas frecuencias (VLF), que se encuentran entre los 0.0033 Hz y los 0.04 Hz; potencia de baja

frecuencia (LF), que se sitúa en la banda 0.04-0.15 Hz; y potencia de alta frecuencia (HF), localizada en la banda 0.15-0.40 Hz. La banda HF se corresponde con la actividad parasimpática. La componente LF refleja la actividad simpática o a la contribución de ambas ramas, mientras que la interpretación fisiológica de la banda VLF no está claramente establecida.

Los métodos no lineales de análisis de la señal HRV son menos frecuentemente empleados en la literatura existente al respecto, pero pueden proporcionar información que es relevante en organismos complejos. Así, se ha descrito una mayor superioridad con respecto a los parámetros clásicos a la hora de estratificar el riesgo cardiovascular [53].

Durante el sueño se van a producir modificaciones en la actividad del SNA, especialmente en relación con las distintas fases del sueño. El progreso desde despierto a las fases de sueño profundo se caracteriza por una disminución de la actividad simpática e incremento de la parasimpática, mientras que en la fase REM se produce un incremento de la actividad simpática [53]. En el paso de NREM a despierto se mantiene la predominancia simpática.

La HRV se ha empleado frecuentemente para evaluar la dinámica cardíaca durante el sueño, especialmente en relación con los trastornos respiratorios del sueño. Un incremento de la HRV durante el sueño se ha asociado a una mayor calidad de sueño en población general. En este contexto la determinación de la HRV se ha empleado como método diagnóstico o de *screening* de la AOS, de la monitorización de la eficacia del tratamiento [53,54] y de la predicción de posibles eventos cardiovasculares [51].

Los trastornos respiratorios del sueño van a tener un impacto deletéreo sobre el SNA. Los episodios de apneas e hipopneas durante el sueño van a ser

responsables de fenómenos como la fragmentación del sueño y la hipoxemia. La hipoxia y la hipercapnia suponen una de las principales causas de alteración del sistema nervioso autónomo, incrementando el tono simpático y la capacidad de respuesta, lo que contribuye a la presencia de un desbalance simpático-vagal. En este sentido, se ha evidenciado que el análisis de la HRV proporciona información relevante sobre el desequilibrio autonómico relacionado con la AOS [56]. Se han empleado estudios con análisis de la HRV en pacientes con AOS, tanto para estudiar la situación durante los episodios de apnea del sueño [57], como el equilibrio autonómico durante el día. Estos estudios, a menudo, han mostrado una HRV alterada en pacientes con AOS [58,61].

Con respecto a las fases de sueño, Shinar *et al.* [62] no encontraron diferencia entre la vigilia y el inicio del sueño en términos de parámetros en el dominio de la frecuencia y el tiempo, como VLF, LF, HF, LF/HF, AVNN y SDNN entre un grupo de sujetos de control, pacientes con AOS y un tercer grupo con otros trastornos del sueño. Existen profundas alteraciones autonómicas en pacientes con AOS que afectan tanto a la función nerviosa simpática como parasimpática. No es posible determinar si los cambios en el tono autónomo son una alteración primaria del sistema nervioso en la AOS o un fenómeno secundario. Las consecuencias de la alteración pueden ser graves, ya que una HRV disminuida es un predictor independiente de arritmias malignas [63], y la falta de tono vagal protector es uno de los supuestos mecanismos fisiopatológicos de las arritmias potencialmente mortales [47,64].

Se desconocen la patogenia de la AOS y los mecanismos subyacentes a la asociación entre AOS y las enfermedades cardíacas. Se ha sugerido que un equilibrio autonómico alterado es un posible factor patogénico [60,65,66]. También

se ha sugerido que la disfunción autonómica está implicada en el desarrollo posterior de enfermedades cardiovasculares en pacientes con AOS. Los estudios sobre la función del SNA en la AOS, en general, se han centrado en la función simpática.

Los estudios realizados en el dominio de la frecuencia han evidenciado una actividad vagal disminuida y una mayor actividad simpática, reflejada en los parámetros LF y LF/HF [50,67].

En un grupo de 20 pacientes, Gula et al. encontró, en el dominio de la frecuencia, una mayor relación LF/HF en pacientes con AOS moderada con respecto a los graves y pacientes sin AOS [68].

Sequeira *et al.* [69] realizaron una revisión sistemática en la que incluyeron los análisis correspondientes a 12 estudios, con un total de 513 pacientes con apnea del sueño y 340 controles, de los cuales uno de estos estudios está realizado en nuestro país [70]. Los autores concluyeron que, en la mayoría de los estudios, los pacientes con AOS, tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia, presentaban una menor actividad parasimpática y una mayor respuesta simpática que el grupo control. Una de las principales limitaciones del estudio era el escaso porcentaje de mujeres participantes.

Estudios recientes sugieren que el análisis nocturno de la HRV es una herramienta útil como método de *screening* de los trastornos respiratorios, para evaluar la eficacia de las terapias en el contexto del tratamiento de la AOS [70,71].

Uno de los principales inconvenientes a la hora de evaluar la HRV en estos pacientes radica en las importantes diferencias metodológicas existentes entre los trabajos publicados, tanto en la adquisición y duración de los registros, como en el periodo del día en que se obtienen o, incluso, los objetivos de los estudios.

La HRV tiene la capacidad de proveer información sobre las condiciones fisiológicas y patológicas, con la posibilidad de estratificar el riesgo cardiovascular existente [72,73]. La elevación de la frecuencia cardíaca se ha asociado a la presencia de alteraciones cardiovasculares y a una mayor morbimortalidad [54]. Los sujetos sanos, incluso en reposo, pueden presentar ligeras modificaciones del ritmo cardíaco. Estas variaciones son fisiológicas y dependen de múltiples factores, como la edad, la posición corporal, la frecuencia respiratoria o el tono vagal. Desde hace mucho tiempo se conoce que esta variabilidad tiene relación con el ciclo respiratorio, incrementándose durante la inspiración y disminuyendo en la fase espiratoria (arritmia sinusal respiratoria, SRA) [48].

La disfunción autonómica cardíaca tiene un impacto directo en la evolución natural de enfermedades como la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) [74], la diabetes *mellitus* [75], la AOS [76], la obesidad [77] y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [78].

Un mecanismo sugerido es que las obstrucciones repetitivas de la respiración durante el sueño inducen hipoxia e hipercapnia, las cuales, actuando a través de los quimiorreceptores, provocan un aumento de la actividad simpática especialmente evidente al final del episodio de apnea [59]. El aumento del impulso simpático durante la vigilia y las oleadas repetitivas durante el sueño también pueden ser el trasfondo de la disminución de la sensibilidad del reflejo barorreceptor que se ha informado en la AOS [79,80]. También se ha demostrado que el aumento de la actividad simpática parece atenuarse después del tratamiento con presión positiva continua en la VAS [81]. Un estudio terapéutico reciente ha demostrado que la pérdida de peso en pacientes con AOS tiene efectos favorables

sobre la presión arterial y la sensibilidad barorrefleja, que podrían tener implicaciones pronósticas [82].

El análisis espectral de la señal HRV es un método comúnmente utilizado para evaluar la modulación autónoma de la frecuencia cardíaca. Este tipo de análisis proporciona información selectiva sobre la actividad simpática y parasimpática de forma no invasiva, lo que favorece su aplicación, siendo muy apropiado para estudios clínicos. El análisis espectral es reproducible y tiene mejor sensibilidad y especificidad que los métodos en el dominio del tiempo utilizados con anterioridad en estudios a corto plazo sobre la influencia cardiovascular [47].

El análisis de la HRV se utiliza tanto en registros a largo plazo (hasta 24 h) como en registros a corto plazo (minutos), a menudo utilizados de forma conjunta con otras pruebas, bien fisiológicas o farmacológicas [47].

La utilización de la potencia de la señal en las bandas de frecuencia convencionales de la HRV se debe a su estrecha relación con la modulación de los sistemas simpático y parasimpático [5, 69,83].

Si bien el análisis no lineal apenas se ha utilizado para valorar la HRV [84,85], estudios recientes han mostrado la utilidad y fiabilidad del análisis no lineal, al superar el rendimiento de los índices clásicos en el dominio de la frecuencia en el contexto de la AOS [86-88]. Dentro de las medidas de análisis no lineal, se incluyen fundamentalmente las siguientes: análisis de fluctuaciones sin tendencias (*detrended fluctuation analysis*), empleada para cuantificar las propiedades de la correlación fractal de los intervalos RR; análisis mediante entropía, que valora la irregularidad o desorden de una serie temporal, siendo las más frecuentemente utilizadas la entropía muestral (SampEn) y la entropía multiescala (MSE). Se basan en cuantificar la probabilidad de obtener patrones similares en una secuencia de

series temporales al aumentar el tamaño del patrón. Otras medidas no lineales aplicadas en el contexto de la AOS son la dinámica simbólica, los diagramas de Poincaré y los diagramas de recurrencias.

1.1.8. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se establece a través de la historia clínica y/o de las enfermedades asociadas que presenta el paciente y la confirmación de la existencia de eventos respiratorios mediante la polisomnografía nocturna.

Frecuentemente se han utilizado diversos cuestionarios clínicos como método de ayuda en el diagnóstico de la AOS, con la finalidad de identificar pacientes con alto riesgo de presentar la enfermedad, entre los que se incluyen los cuestionarios de Berlín, STOP-BANG, OSA-50, No-apnea, GOAL, No-SAS y la escala de somnolencia de Epworth [89]. La mayoría de estos cuestionarios se caracterizan por una alta sensibilidad y una baja-moderada especificidad. No se recomienda su utilización como procedimiento único en el diagnóstico de la AOS.

Con respecto a los procedimientos diagnósticos, clásicamente se distinguen cuatro tipos en función de los parámetros que registra y su realización [90]. La Tabla 2 muestra las características de cada procedimiento.

Tipo 1 o polisomnografía estándar. La polisomnografía (PSG) constituye el método recomendado para el diagnóstico de la AOS [91] y durante décadas ha sido el *gold standard* para el diagnóstico de las alteraciones respiratorias durante el sueño [92].

La PSG nocturna consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño, así como identificar los diferentes eventos respiratorios. Se lleva a cabo de forma vigilada por técnicos entrenados, en un laboratorio de sueño, el cual debe

contar con una serie de requisitos, como son aislamiento acústico y lumínico, control de temperatura y, además, debe estar provista del cableado necesario para la adquisición y transmisión de las señales registradas o sistema *Bluetooth* en los dispositivos más modernos. Es aconsejable la presencia de cámara nocturna.

La realización de la PSG puede tener mayor o menor complejidad dependiendo del número de canales que se incorporen; generalmente se emplean un mínimo de doce canales para realizar un registro continuo de electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG), flujo oronasal, movimientos toracoabdominales, posición corporal, ronquidos, electrocardiograma (ECG) y saturación arterial de oxígeno [93].

Tabla 2. Métodos de diagnóstico de trastornos respiratorios del sueño.

	Nivel I	Nivel II	Nivel III	Nivel IV
Tipo	PSG estándar	PSG portátil	Poligrafía respiratoria	Registro una/dos señales
Lugar	Hospital	Domicilio	Domicilio	Domicilio
Parámetros mínimos registrados				
EEG	X	X		
EOG	X	X		
EMG mentón	X	X		
ECG	X	X*	X*	
Flujo resp.	X	X	X**	X***
Esfuerzo resp.	X	X	X**	
Sat. O ₂	X	X	X	X***

PSG: polisomnografía; EEG: electroencefalograma; EOG: electrooculograma; EMG: electromiograma; ECG: electrocardiograma; Flujo resp.: flujo respiratorio; Esfuerzo resp.: esfuerzo respiratorio; Sat.O₂: saturación de oxígeno en sangre.

*ECG o frecuencia cardíaca; ** Al menos 2 canales de movimientos respiratorios o 1 de movimiento respiratorio y 1 de flujo; *** Saturación de oxígeno y/o flujo respiratorio.

Con respecto al ECG, se recomienda al menos colocar la derivación II [91]. Una vez explicada al paciente la naturaleza de la prueba se procede a la colocación de los electrodos y sensores, colocando en primer lugar los electrodos del EEG con el paciente sentado y, posteriormente con el paciente ya acostado, se colocan el resto de los electrodos y sensores necesarios para el estudio.

La polisomnografía permite cuantificar la estructura del sueño y evaluar la presencia de eventos respiratorios y sus consecuencias. El diagnóstico polisomnográfico de AOS se establece midiendo el IAH por hora de sueño, es decir, el número total de apneas e hipopneas dividido por el tiempo de sueño expresado en horas. En la práctica clínica habitual se considera que un paciente tiene una AOS si presenta un índice de IAH ≥ 15 eventos/h, predominantemente obstructivas o un IAH ≥ 5 eventos/h acompañado de uno o más de los siguientes factores: excesiva somnolencia durante el día, cansancio excesivo, sueño no reparador y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no atribuible a otras causas. En cuanto a la valoración de la gravedad de la AOS, se considera insuficiente la clasificación basada únicamente en el IAH, ya que no es un reflejo de la variabilidad de la patología. En línea con el pensamiento actual de la comunidad científica [95,96], se considera prioritaria la búsqueda de nuevas escalas que reflejen esta heterogeneidad y sean predictoras de sus efectos a largo plazo. Dado que no existe a día de hoy una escala validada y no están claramente establecidos los factores ni puntos de corte que determinan la gravedad de la condición, en el último Documento Internacional de Consenso [2] se recomienda tener en cuenta, además del IAH, los siguientes factores: tiempo con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%, como reflejo de la hipoxemia; somnolencia diurna; grado de obesidad medido por el índice de masa corporal y comorbilidades

(factores de riesgo o enfermedad cardiovascular) que se han relacionado con la AOS (hipertensión arterial, especialmente si es resistente al tratamiento o tiene un patrón *non-dipper*; diabetes *mellitus* tipo 2; dislipidemia; enfermedad coronaria; ictus; insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular) [2].

Tipo 2 o polisomnografía ambulatoria. Registra un mínimo de 7 canales, incluyendo EEG, EOG, EMG mentoniano, ECG o frecuencia cardíaca, flujo aéreo, esfuerzo respiratorio y SaO₂. Este tipo de monitores permite identificar las etapas del sueño y cuantificar los eventos respiratorios. Un meta-análisis publicado en 2006 [97] señalaba que era una buena técnica diagnóstica con respecto a la PSG convencional, aunque infravaloraba la severidad de la AOS. Así mismo, se han desarrollado estudios comparando la PSG domiciliaria y la realizada en un hospital y transmitida de forma telemática, demostrando su factibilidad [98]. Estos mismos autores compararon la efectividad y los costes de los dos sistemas mediante un ensayo cruzado en 99 pacientes consecutivos, a los que se les practicaron las dos pruebas, en un orden aleatorio, en dos noches consecutivas. Las grabaciones fueron ineficaces en el 11.2% de los estudios telemáticos de polisomnografía y en un 23.4% de los basados en la polisomnografía domiciliaria. El diferencial de efectividad fue de 12.2% ($p=0.02$). El coste de la polisomnografía telemática fue estimado en 292 euros, mientras que el de la polisomnografía domiciliaria lo fue en 183 euros. Por tanto, parece que la implantación de una estrategia basada en la polisomnografía domiciliaria es más barata que la sustentada en una estrategia de telemonitorización [98]. Con respecto a la satisfacción del paciente, valorada mediante un cuestionario en los 65 enfermos estudiados en los que ambas grabaciones fueron válidas, el 55% de los individuos eligió la polisomnografía telemática, mientras que el 41% prefirió la polisomnografía domiciliaria. Por tanto,

aunque es un 159% más cara, la polisomnografía basada en la telemedicina fue superior a la polisomnografía domiciliaria en las preferencias de los enfermos [99].

Tipo 3 o sistemas portátiles. Este tipo de equipos registran al menos 4 tipos de señales. Habitualmente pueden registrar entre 4 y 10 señales. Se recomienda que al menos recojan flujo aéreo, oximetría y movimientos respiratorios. Pueden incluir el ronquido y la posición corporal. Las características técnicas de los sensores que se utilicen deben ser iguales a los de la PSG estándar.

Dado que en este tipo de registros no se puede cuantificar el sueño, en vez del IAH se utiliza el término de índice de eventos respiratorios o el de índice de alteraciones respiratorias, teniendo en cuenta el tiempo total de registro en vez del tiempo de sueño [100,101].

Dentro de estos métodos se incluye a la poligrafía respiratoria (PR). Ésta ha ido progresivamente introduciéndose en la práctica clínica como un método diagnóstico fiable en pacientes con sospecha clínica elevada de AOS, con objeto de simplificar el diagnóstico y favorecer su utilización fuera del entorno hospitalario. No obstante, su reconocimiento oficial ha sido un proceso largo [90, 102,103]. En el año 2007, la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) publicó una guía clínica para la utilización de este tipo de registros en el diagnóstico de la AOS en adultos [104], que ha sido actualizada en el año 2017 [105]. En ella, se recomienda que los estudios domiciliarios se realicen en pacientes con alta sospecha clínica y ausencia de comorbilidades. En caso de que ésta sea no concluyente o negativa, se deba realizar una PSG. La polisomnografía estaría indicada en los siguientes casos: pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria, debilidad muscular respiratoria potencial debido a una condición neuromuscular, hipoventilación despierta o sospecha relacionada con el sueño-hipoventilación,

uso crónico de medicamentos opioides, antecedentes de accidente cerebrovascular o insomnio severo.

La PR permite el registro de diversas señales biológicas, fundamentalmente respiratorias y cardiológicas. Su principal ventaja con respecto a la PSG radica en que se trata de un método de diagnóstico sencillo que ha permitido una importante reducción del gasto sanitario [106] y, sobre todo, ha conseguido descentralizar el diagnóstico en los centros de referencia, permitiendo acortar las largas listas de espera [107].

En la actualidad, existe una gran cantidad de modelos de PR en el mercado, si bien es muy difícil compararlos entre sí. En general, se aconseja validar este tipo de equipos en las unidades de sueño en las que van a ser utilizados [108]. En aquellas unidades que no disponen de polisomnografía, es aconsejable coordinarse con un centro que disponga de PSG convencional. La PR se ha empleado tanto en adultos como en niños [100].

Los polígrafos respiratorios han tenido un enorme desarrollo tecnológico en los últimos años. Tanto las polisomnografías como los modernos polígrafos disponen en la actualidad de un software capaz de identificar de forma automática los eventos respiratorios. Este análisis responde a diferentes algoritmos integrados en el equipo, aunque puede ser modificado según preferencias del usuario a fin de utilizar diferentes criterios de mayor o menor sensibilidad o especificidad. Aunque la lectura automática puede resultar de ayuda, se recomienda que la interpretación siempre sea manual, con edición de cada evento por un observador experimentado y entrenado en la metodología de lectura, dado que el análisis manual es superior al automático [108].

A diferencia de la polisomnografía nocturna convencional, en la poligrafía respiratoria no se registran las variables neurofisiológicas. Así, la PR tiene como limitaciones que no puede determinarse el tiempo total de sueño, sino únicamente el tiempo de registro, y que las hipopneas solo pueden valorarse por las desaturaciones acompañantes, no pudiendo contabilizar las hipopneas que se asocian a un *arousal*. Con respecto al análisis del estudio, se emplean los mismos criterios que para la polisomnografía nocturna. Para obviar este inconveniente, algunos dispositivos incorporan un acelerómetro para estimar indirectamente la presencia de sueño. Este tipo de técnicas de forma progresiva se han ido implantando en determinados países, si bien un reciente meta-análisis que incluye 20 estudios evidenció una tasa de error diagnóstico del 39.3% [109].

Tipo 4 o registro continuo de uno o dos parámetros. La mayoría de los equipos de este tipo registran una o dos señales durante el sueño, como puede ser el flujo aéreo o la SaO₂. También se incluyen en este grupo todos los equipos que no cumplen los criterios del tipo 3, los que miden de uno a tres canales o los que miden cuatro canales, pero no registran el flujo aéreo. Este tipo de estudio se utiliza en ocasiones para el despistaje inicial y en zonas sanitarias donde no se dispone de otro tipo de registro más complejo.

Collop *et al.* [110], en el año 2011, desarrollaron un nuevo sistema de clasificación (SCOPER) de los dispositivos existentes para el diagnóstico de la apnea del sueño, clasificándolos en función de las mediciones de los parámetros de sueño: cardiovascular, oximetría, posición, esfuerzo y respiratorio. En este sistema se propone que los estudios realizados con estos dispositivos deben presentar una razón de verosimilitud positiva (LR+) ≥ 5 para un índice de apnea hipopnea ≥ 5 eventos/h en la PSG y una sensibilidad de al menos el 82.5%.

En la última versión de la AASM [111], se definen dos tipos de dispositivos: los basados en la determinación de flujo aéreo/esfuerzo toracoabdominal y los que emplean la tonometría arterial periférica. La tonometría arterial periférica (TAP) está incluida por la AASM dentro de los métodos diagnósticos del sueño, así como recientemente por la guía alemana de los trastornos respiratorios del sueño [112]. La TAP consiste en medir el tono arterial vascular periférico y su volumen vascular. Su utilidad radica en que la activación simpática seciente a la presencia de eventos respiratorios conduciría a la existencia de una vasoconstricción. La aplicación de algoritmos basados en *machine learning* ha permitido el desarrollo de este tipo de dispositivos. Así, es posible identificar la presencia de *arousals* a través de las modificaciones en el tono vascular arterial periférico. Igualmente, es posible determinar el tiempo total de sueño y sus respectivas fases, lo que va a permitir estimar el IAH con mayor exactitud [113].

1.1.9. Tratamiento

El tratamiento de la apnea obstructiva del sueño incluye las siguientes opciones terapéuticas:

- Medidas higiénico-dietéticas.
- Tratamiento de las enfermedades asociadas.
- Ventilación a presión positiva de vía aérea.
- Tratamientos posturales.
- Prótesis intraorales.
- Cirugía de la vía aérea superior.
- Tratamiento farmacológico.

Las medidas generales se deben establecer en todos los pacientes con AOS, tanto si está indicado o no el tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). Incluyen medidas higiénico-dietéticas, de estilo de vida y el tratamiento específico de determinados trastornos. En todo paciente de AOS, independientemente de su gravedad, se recomiendan las siguientes medidas para conseguir buena higiene de sueño [2]:

- Mantener un programa regular de sueño.
- Dormir en un entorno calmado, con control de temperatura, en una cama cómoda y sin ruido.
- No acostarse sin tener necesidad de descanso y evitar en las horas previas actividades como: ejercicio físico intenso, cenas abundantes con alto contenido calórico y tareas que requieran concentración mental considerable.
- Evitar actividades en la cama como el uso de dispositivos electrónicos, así como ver la televisión, hablar por teléfono o discutir, entre otras.
- No extender exageradamente la estancia en la cama.
- Valorar la siesta de forma individual. Son útiles en personas que realizan turnos o que no pueden dormir suficientes horas de forma continuada, pero hacen difícil la conciliación del sueño posterior.

Dentro de las modificaciones del estilo de vida, es recomendable que los pacientes con AOS realicen ejercicio físico de manera regular durante el día, ya que el ejercicio tiene un efecto beneficioso sobre el IAH y la excesiva somnolencia diurna, independientemente de las características del ejercicio e incluso de los cambios en el índice de masa corporal (IMC) [114].

Debe evitarse el consumo de alcohol, ya que favorece el edema de la vía aérea superior y la hipotonía de los músculos dilatadores faríngeos, incrementando el número y la duración de las apneas, de la hipoxemia y de la fragmentación del sueño. Todos los pacientes con AOS deben evitar su consumo seis horas antes de acostarse [115].

Otro hábito que debe evitarse es el tabaco, ya que incrementa la inflamación de la vía aérea superior y está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar roncopatía y AOS [116].

Algunos fármacos como las benzodiazepinas y sus derivados pueden agravar la AOS al aumentar la colapsabilidad de la vía aérea superior y deprimir la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia, por lo que debe evitarse su administración [117]. Si se requieren inductores del sueño, son preferibles los hipnóticos no benzodiazepínicos, como *zolpidem* o *zopiclona*, o antihistamínicos de cuarta generación.

El tratamiento de enfermedades asociadas es muy importante. La obesidad, como comorbilidad, es la más frecuentemente asociada. Se recomienda el tratamiento del sobrepeso u obesidad, puesto que la reducción ponderal disminuye el IAH, mejora la oxigenación nocturna, la arquitectura del sueño y la somnolencia diurna [118], pudiendo revertir por completo el trastorno de pacientes con AOS leve-moderada [119]. En enfermos que utilizan CPAP, el tratamiento de la obesidad potencia su efecto sobre la presión arterial, los niveles séricos de triglicéridos y la sensibilidad a la insulina [120]. El tratamiento inicial de la obesidad se ha de enmarcar en un programa integral de alta intensidad que incluya modificaciones en el estilo de vida (dieta hipocalórica, práctica regular de ejercicio e incremento de la actividad física habitual) y estrategias de tipo conductual para corregir

comportamientos o hábitos no saludables [121]. En la obesidad grave, la dificultad para mantener la pérdida de peso requiere estrategias más duraderas que deberán ser evaluadas en unidades especializadas, donde se valorará la indicación de fármacos anti-obesidad o tratamiento quirúrgico. La cirugía de la obesidad (cirugía bariátrica) es muy eficaz en pacientes con obesidad mórbida (IMC >40 kg/m² o >35 kg/m² y comorbilidad asociada) cuando fracasa el tratamiento conservador. Aunque sus resultados en el control de la obesidad y de la AOS son excelentes [122-124], no está exenta de complicaciones, por lo que los candidatos deben ser seleccionados cuidadosamente.

Las distintas opciones no son excluyentes entre sí. Así, es adecuado en todos los pacientes la implementación de medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento de las comorbilidades. La elección del tipo de tratamiento va a depender de la gravedad clínica de la enfermedad, de la elección/aceptación por parte del paciente y de la accesibilidad al tratamiento.

Para el tratamiento convencional de los trastornos respiratorios del sueño, principalmente la AOS, se utiliza de forma exclusiva el sistema de CPAP, basado en la propuesta planteada por el laboratorio de Colin Sullivan en 1986 [126]. El sistema está basado en un generador de tipo turbina capaz de crear un flujo de aire con una presión de salida (vía aérea) mayor a la de entrada (aire ambiente) por el diseño de sus palas giratorias. El flujo generado por la turbina va al paciente mediante una tubuladura y una máscara colocada sobre la vía aérea. El aire que procede de la turbina al llegar a la zona de la máscara puede: salir al ambiente a través de la fuga o ir a los pulmones del paciente, si este está inspirando. La fuga está diseñada para impedir la reinhalación del aire espirado, de tal manera, que su resistencia al flujo para el menor valor de CPAP aplicable (típicamente 4 cmH₂O)

sea tal que, a través de la fuga, circule un flujo correspondiente a la ventilación-minuto del paciente. El aparato de CPAP dispone de un sensor que mide la presión y es capaz de modular la potencia de la turbina para generar en cada momento el flujo necesario para que la presión sea constante [2].

Un tipo de CPAP muy extendida en el tratamiento de la AOS es la CPAP automática (o auto-CPAP) [126]. Una auto-CPAP es un aparato de CPAP en que el valor de la presión aplicada no es fijo (como en los equipos convencionales), varía a lo largo de la noche en función de las necesidades del paciente. Estos dispositivos están diseñados para responder a los cambios de presión necesaria para estabilizar la vía aérea y favorecer la respiración durante el sueño, ya que, como se sabe, ésta no es constante.

La CPAP constituye un tratamiento eficaz para reducir la gravedad de la AOS, evaluada mediante el IAH. En pacientes con AOS moderada-grave, la CPAP disminuye el IAH en torno a 23-29 episodios/h, lo que supone una reducción del 86% [127-133]. Hay evidencia de su efecto sobre diferentes síntomas y comorbilidades.

En cuanto a la somnolencia diurna excesiva, la CPAP reduce la somnolencia, evaluada tanto subjetiva como objetivamente. Recientemente, McEvoy *et al.* comprobaron, en pacientes con AOS moderada-grave, que la CPAP reduce a largo plazo (3-4 años) la puntuación de la escala de somnolencia de Epworth (ESS) en 2.5 puntos (entre 2.2 y 2.8).

Un meta-análisis de los 13 ensayos clínicos disponibles actualmente sobre este aspecto, demuestra que la CPAP mejora la calidad de vida relacionada con el sueño de los pacientes con AOS [135], mientras resulta ineficaz sobre la calidad de vida genérica.

En cuanto al efecto sobre la presión arterial (PA), la CPAP no ha demostrado efecto en pacientes normotensos con AOS [136-138]. En pacientes con AOS moderada-grave recién diagnosticados de hipertensión y sin tratamiento concomitante, la CPAP disminuye 3-4 mmHg la PA sistólica, diurna y nocturna, y 2 mmHg ambas PAs diastólicas [139], manteniendo a largo plazo una reducción de unos 2 mmHg en la PA sistólica y diastólica de 24 h [139,140]. Este efecto resulta particularmente importante en pacientes con hipertensión resistente, que no siempre logran el control de la PA con un elevado número de fármacos. El estudio HIPARCO identificó una disminución de la PA media (3.1 [0.6-5.6] mmHg) y diastólica de 24 h (3.2 [1.0-5.4] mmHg) y una reducción del porcentaje de pacientes *non-dipper* [141]. Un meta-análisis de los ensayos clínicos realizados en pacientes con AOS e hipertensión confirma que la CPAP reduce la PA sistólica y diastólica nocturnas y la PA sistólica y diastólica de 24 horas [135].

Sin embargo, a pesar de su demostrada eficacia y de constituir de forma generalizada la primera línea de tratamiento para la AOS moderada-a-grave [2], el cumplimiento de la terapia por parte de los pacientes es con frecuencia deficiente.

Con respecto a la influencia de la posición en el tratamiento de la AOS, es sabido que la posición supina aumenta la resistencia nasal y la colapsabilidad de la VAS, empeorando el patrón respiratorio. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con AOS padece AOS postural (definido como un IAH global >5 eventos/h y un IAH en decúbito supino de al menos el doble que en posición no supina), y hasta el 30% una AOS exclusivamente en supino. Por tanto, evitar esta postura durante el sueño se propone como una medida que podría ser eficaz.

Otra alternativa lo constituye el dispositivo de avance mandibular (DAM). Está indicado en pacientes con AOS de cualquier gravedad, subsidiarios de

tratamiento con CPAP, que no se adapten a este tratamiento. En el Documento Internacional de Consenso [2], se considera que esta indicación debería estar disponible en las unidades de sueño de la sanidad pública. Otra indicación es en pacientes con AOS leve-a-moderada sin indicación de CPAP, pudiendo considerarse el tratamiento con DAM si existe sintomatología menor o ronquido que resulte molesto. Desde el punto de vista clínico y polisomnográfico, la ausencia de obesidad, de hipertrofia de tejidos blandos faríngeos, los valores de IAH bajos y la AOS de predominio posicional se relacionan con un mayor éxito del tratamiento con DAM, aunque su valor predictivo es bajo [142-144].

No existe consenso con respecto al papel de la cirugía en pacientes con AOS para las diferentes categorías de gravedad, ni tampoco se han establecido procedimientos óptimos de detección o diagnóstico por imagen que pudieran predecir con precisión los pacientes que tienen más probabilidad de beneficiarse de la cirugía.

Por lo general, se considera la terapia quirúrgica cuando la presión positiva en las vías respiratorias o un aparato bucal son ineficaces o ésta disminuye después de al menos tres meses de prueba de la terapia. El tratamiento quirúrgico parece ser más eficaz en pacientes que tienen AOS debido a una lesión obstructiva grave, corregible quirúrgicamente, de las vías respiratorias superiores. Ejemplos de lesiones corregibles quirúrgicamente que pueden obstruir las vías respiratorias superiores incluyen hipertrofia amigdalar, hipertrofia adenoidea o anomalías craneofaciales.

En el momento actual, en la era de la medicina personalizada, se pueden ofrecer inicialmente cirugías palatinas y orofaríngeas de forma precisa en función de los hallazgos clínicos y de la endoscopia mediante sedación inducida (DISE)

[145-147]. También se puede indicar cirugía esquelética, especialmente avances bimaxilares, como tratamiento quirúrgico inicial en pacientes con AOS grave con IAH >65 eventos/h y/o colapso concéntrico en la endoscopia mediante sedación inducida y/o alteraciones dentofaciales graves [148].

La indicación quirúrgica nunca excluye definitivamente otros tratamientos, ni a la inversa. El algoritmo terapéutico quirúrgico planteado en el Documento Internacional de Consenso [2] huye del concepto clásico de cirugía de continente y contenido [149]. Divide los procedimientos quirúrgicos a realizar según el órgano afectado y se basa fundamentalmente en los hallazgos exploratorios y diagnósticos para la elección del procedimiento, así como en la decisión final del paciente una vez expuestas todas las opciones, no siendo ninguna excluyente ni prevalente.

Lo habitual es que cada paciente presente obstrucciones de la vía aérea a distintos niveles, por eso la tendencia actual es a realizar una cirugía multinivel, en la que, una vez diagnosticados los distintos puntos de obstrucción de la VAS, se deciden los diferentes procedimientos a realizar, solos o combinados, para lograr un resultado óptimo [135].

Hasta la fecha, no existe una farmacoterapia aprobada para este trastorno. La identificación reciente de múltiples endotipos subyacentes ha orientado la investigación farmacológica hacia terapias personalizadas, dirigidas a rasgos fisiopatológicos específicos que contribuyen de manera diferente a causar AOS en cada paciente. Se ha analizado la farmacoterapia de la AOS dividiendo los medicamentos probados sobre la base de los cuatro endotipos principales: anatomía, actividad de los músculos de las vías respiratorias superiores, umbral de excitación e inestabilidad ventilatoria (ganancia de masa).

Los fármacos recientemente introducidos para la pérdida de peso que modifican la anatomía de las vías respiratorias superiores pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de la AOS en un futuro próximo. Se han obtenido resultados prometedores con fármacos que aumentan la actividad de los músculos de las vías respiratorias superiores durante el sueño y reducen la ganancia de peso. La falta de un medicamento que pueda aumentar efectivamente el umbral de excitación hace que esta estrategia sea menos alentadora, aunque estudios recientes hayan demostrado que el uso de ciertos sedantes no empeora la gravedad de la AOS y en realidad podría mejorar la calidad del sueño de los pacientes [150].

El DIC considera que actualmente es prematuro utilizar cualquier fármaco para el tratamiento de la AOS [2].

1.2. Apnea obstructiva del sueño posicional

1.2.1. Sueño y posición corporal

El sueño es una parte primordial de la salud, ya que participa en funciones biológicas fundamentales, como son la consolidación de la memoria, plasticidad neural, desarrollo del rendimiento cognitivo, metabolismo, la respuesta inmune y hormonal, la regulación del apetito y el funcionamiento del sistema cardiovascular, entre otros [151].

Durante el sueño se puede adoptar a lo largo de la noche diferentes posiciones, si bien no hay grandes estudios al respecto. La mayoría de ellos se han realizado teniendo en cuenta únicamente aspectos subjetivos referidos por los propios sujetos. La utilización de acelerómetros, así como el registro con video ha

permitido una mejor aproximación a conocer las posturas que se adoptan durante el sueño, más allá de los estudios realizados en las unidades especializadas. Se estima que más del 54% de los sujetos duermen predominantemente en decúbito lateral y un 37% en posición de decúbito supino. El decúbito lateral es la posición más adoptada por varones, incrementándose con la edad y el IMC [152]. De Koninck *et al.*, mediante registro con video, encuentran que el número de cambio de posiciones disminuye al incrementarse la edad, teniendo las personas de mayor edad una mayor tendencia al decúbito lateral derecho [153].

Se ha relacionado la posición durante el sueño con implicaciones sobre la salud. En una de las primeras aproximaciones se observó que la posición de decúbito supino se relacionaba con la calidad del sueño en jóvenes adultos, si bien el estudio se realizó con un número muy reducido de sujetos [153]. No se ha evidenciado una relación entre la posición al dormir y las distintas fases de sueño [154,155]. Estudios recientes han evidenciado en animales que la posición de decúbito permitiría un mayor aclaramiento durante la noche de diversas sustancias como β -amiloides solubles con respecto a la posición de prono [156]. Se ha relacionado la posición corporal con los cambios de presión intraocular, aunque no se ha establecido una clara relación entre la posición y la progresión del glaucoma [157].

1.2.2. Apnea del sueño y posición corporal

En los pacientes con AOS, la frecuencia y duración de las apneas está influenciada por la adquisición de la posición de decúbito supino durante el sueño [158]. En la Figura 1 se muestra un registro polisomnográfico en el que los eventos respiratorios están claramente asociados a la posición en decúbito supino.



Figura 1. PSG con análisis de AOS severo de carácter posicional.

Por otra parte, el tiempo que permanece el paciente en una determinada posición durante el sueño es un determinante de la severidad de la AOS, evaluada mediante el IAH [159]. El reconocimiento de la importancia de la posición de decúbito supino al dormir ha dado lugar al término de “apnea posicional”, haciendo referencia a los eventos respiratorios asociados a la posición de decúbito supino.

El tiempo en que un paciente con AOS posicional permanece en supino es similar al de los pacientes con AOS-no posicional, siendo variable en función de los diversos estudios, si bien se sitúa alrededor del 40% del tiempo total de registro [18].

Existe un gran debate sobre si hay diferencias en cuanto a la posición en función de si el estudio se realiza en una unidad de sueño o en el domicilio del paciente, así como la posible influencia sobre el resultado [18,160,161]. En 1985, Cartwright *et al.* señalaba que a menudo los pacientes referían haber pasado más tiempo en supino que lo que habitualmente hacían en su casa. Los estudios

clínicos realizados con polisomnografía inducen al paciente a dormir en supino entre 46-51% del tiempo total de registro [162] por lo que este fenómeno aumentaría la gravedad de la AOS. Mello *et al.* [163], en un estudio comparativo del tiempo en supino entre los registros realizados mediante polisomnografía o poligrafía ambulatoria, evidenció que los pacientes con AOS pasaron de forma significativa más tiempo en posición supina que los pacientes sin AOS, en ambos registros. El sexo, IMC, gravedad de la AOS y el tipo de estudio del sueño fueron predictores independientes del tiempo en posición supina.

Di Tullio *et al.*, utilizando poligrafía respiratoria ambulatoria, describen que el tiempo en supino corresponde al 45% del tiempo de registro, similar al hallado en los laboratorios de sueño [164]. Metersky *et al.* [165], describieron que 9 de cada 12 pacientes pasaban un 56% más de tiempo en decúbito supino durante la noche de PSG que durante las noches posteriores en el laboratorio cuando no estaban conectados a los cables de monitorización. Por el contrario, los resultados de Kukwa *et al.* mostraron que el porcentaje de sueño supino fue similar durante la PSG y los estudios domiciliarios [166]. En este estudio, los pacientes durmieron en decúbito supino durante el 44% de la terapia posicional (TP) en las cohortes de PSG y HSAT en el laboratorio, a pesar de las diferencias en la edad y el IMC entre los dos grupos. Si bien existe la preocupación de que las pruebas en el laboratorio puedan influir significativamente en la posición del cuerpo durante el sueño, este no fue el caso de su estudio. Las mujeres dormían más en decúbito supino cuando se les realizaba la prueba en el hogar, pero no se observaron diferencias en los hombres ni en la cohorte general [166].

Oksenberg *et al.* señalan que el IAH en posición supina aumenta durante la fase REM comparado con el resto de las distintas fases del sueño [167]. Esto

explicaría que si durante un estudio diagnóstico un paciente permanece la mayor parte del sueño REM en supino aumentará las posibilidades de ser clasificado como POSA, aun cuando la relación del IAH entre supino y no supino en el sueño NREM (la mayor parte de la noche) sea menor al 50%. Debido a este fenómeno, se recomienda que el paciente adopte diferentes posiciones a lo largo de la noche, incluyendo decúbito supino y no supino en etapa REM, cuando se realiza un estudio supervisado [164].

Otro aspecto a señalar es la propia variabilidad noche-a-noche de la enfermedad [169]. En este sentido, Bittencourt *et al.* no encontraron variaciones significativas del IAH en una posición determinada o en las diferentes etapas de sueño, por lo que esta variación parece estar determinada por el tiempo en que el paciente permanece en supino [169]. La Tabla 3 muestra los porcentajes de tiempo en supino reportados en la literatura.

Tabla 3. Porcentaje de tiempo en supino en otros estudios publicados.

Autores	Pacientes	Tipo de estudio de sueño	% supino
Kukwa <i>et al.</i> (2022) [182]	22	PSG	61.0
		HSAT	26.0
Huang <i>et al.</i> (2022) [183]	5748	PSG	36.8
			42.9
Kukwa <i>et al.</i> (2021) [166]	445	PSG	44.1
		416	HSAT
Sorscher <i>et al.</i> (2018) [168]	49	PSG	36.0
		HSAT (ApneaTrak, Cadwell)	41.2
Skarpsno <i>et al.</i> (2017) [152]	664	Actimetría	37.5
Sunnergren <i>et al.</i> (2013) [184]	189	HSAT (Embletta)	39.0
Campbell <i>et al.</i> (2011) [185]	30	PSG (Compumedics Siesta)	41.4
Yin <i>et al.</i> (2006) [186]	90	HSAT (Stardust II, Respironics)	51.3
		PSG	62.7
Metersky <i>et al.</i> (1996) [165]	12	PSG	49.0

HSAT: estudios domiciliarios de sueño; PSG: polisomnografía

1.2.3. Definición

Cartwright fue uno de los primeros autores que señaló la importancia clínica de diferenciar entre AOS posicional y no posicional, en 1984 [170]. Desde su descripción, el interés acerca de la apnea posicional ha estado siempre en relación con la posibilidad de tratamiento para estos pacientes.

No existe una definición consensuada de AOS posicional [171]. La definición más aceptada de forma generalizada en la literatura fue descrita por Cartwright [170]. Así, se establece como AOS posicional (POSA) cuando los pacientes con AOS presentan una relación entre el IAH en decúbito supino y no supino ≥ 2 . El estudio de Cartwright fue realizado en tan solo 30 pacientes varones y en el que señala como apnea posicional presentar el doble de apneas en la posición de decúbito supino con respecto a la de no supino. Esta definición fue descrita de forma arbitraria y tiene como inconveniente principal que bajo este criterio pacientes considerados como posicionales podrían tener un IAH elevado en posición no supino. Otro de los aspectos discutidos es que no tiene en cuenta el tiempo que se permanece en cada una de las posiciones.

Esto ha hecho que desde entonces hayan ido apareciendo a lo largo del tiempo definiciones alternativas, en las que se realizan modificaciones con respecto a la descripción inicial, bien teniendo en cuenta el valor del IAH en no supino [158,172] o por considerar necesario la presencia de un determinado tiempo mínimo de registro en las distintas posiciones [173]. Así, la mayoría de los estudios centrados en POSA establecen arbitrariamente que tiene que existir un tiempo mínimo en posición supina entre 15 y 30 min como criterio de inclusión [159, 173,174]. Estas definiciones utilizadas para categorizar esta patología no tienen en cuenta las distintas fases del sueño. Esto ha dado lugar a que se hayan descrito

términos como POSA aislado, predominante o POSA exclusiva. En la Tabla 4 se muestran las principales definiciones de AOS de predominio posicional encontradas en la literatura.

Mador *et al.* distinguieron dos grupos de pacientes: supino aislado y supino predominante, requiriendo que durmiesen al menos 15 minutos en cada una de las posiciones [159]. Estos autores propusieron que, además del aumento $\geq 50\%$ en el IAH en posición supina con respecto a la no supina (criterio Cartwright), que el IAH no supino debería ser < 5 eventos/h para diagnosticar POSA [159,175].

Tabla 4. Criterios de apnea obstructiva posicional según diversos autores. Modificado de Di Tullio *et al.* [164].

Autor	Año	Definición
Cartwright [170]	1984	IAH total > 5 eventos/h y diferencia del 50% o más en IAH de supino a no supino.
Cartwright [202]	1991	IAH < 5 eventos/h en posición lateral y disminución del 50% en posición no supina comparada con supina.
Marklund [172]	1998	IAH en supino > 10 eventos/h y IAH en no supino < 10 eventos/h
Mador [173]	2005	IAH en no supino < 5 eventos/h y una disminución del IAH entre la posición de supino y lateral con una duración al menos de 15 minutos en ambas posiciones.
Permut [176]	2008	IAH supino < 5 eventos/h y disminución del IAH $> 50\%$ entre supino y no supino
Bignols [174]	2011	IAH = 15 eventos /h, un IAH supino/IAH no supino = 2 y un IAH no supino < 15 + = de 20 minutos de sueño en posición supino y no supino. 20 minutos de sueño establece el tiempo mínimo de registro
Frank [180]	2015	IAH < 5 eventos/h en la mejor posición de sueño, un $> 10\%$ del total de tiempo de registro en la mejor y peor posición de sueño y un IAH total $> 25\%$ del IAH en la mejor posición de sueño. Subtipos: - APOC I: Un IAH < 5 eventos/h - APOC II: IAH eventos/h en no supino menor en categoría con respecto a IAH global. - APOC III: Un IAH > 40 eventos/h y un IAH en no supino menor de un 25% con respecto al IAH global.
Kim [177]	2016	AOS posicional aislada (IAH < 5 no supino) y AOS predominantemente posicional (IAH > 5 no supino).
Levendowski [182]	2018	IAH _{TOT} = 5 eventos/h IAH _{TOT} /IAH _{NSUP} = 1.5

IAH: índice apnea-hipopnea; eventos/h: eventos por hora;

En 1998, Marklund *et al.* definieron POSA como IAH supino ≥ 10 eventos/h e IAH lateral < 10 eventos/h [172]. Bignold *et al.* también consideró preciso incluir en la definición que el paciente tenga que dormir un tiempo determinado en cada posición, pero lo situó en más de 20 minutos en cada una de las posiciones [173]. Estos autores excluyen la AOS leve de su definición de POSA. Así, establecieron la presencia de POSA si se cumplían los siguientes criterios: un IAH general ≥ 15 eventos/h, relación entre IAH supino y no supino $\geq 2:1$, ≥ 20 min de sueño en posturas supinas y no supinas y un IAH no supino < 15 eventos/h.

Algunos autores establecen una clasificación dicotómica, distinguiendo una AOS posicional aislada y una AOS predominante posicional en función del valor del IAH en posición de decúbito no supino [176,177]. En esta última clasificación, Lee *et al.* subdividen a los pacientes en función del IAH que presentan en la posición no supina [177].

Kim *et al.* subclasificaron a los pacientes con POSA según una clasificación de Cartwright modificada (excluyendo a los pacientes que pasaron menos de 30 min en las posiciones supina y no supina), considerando 2 categorías y concluyendo que las características clínicas de ambos grupos eran diferentes y que la subtipificación de los pacientes con POSA ayudaría a orientar el tratamiento [176]. Propusieron dos subclases: aislada supina, con IAH no supino < 5 eventos/h; y predominantemente supina, con IAH no supino > 5 eventos/h.

Algunos autores, como Heinze *et al.*, distinguen aquella situación donde la AOS es exclusivamente en supino, denominándose POSA exclusivo y en la que el ratio de eventos es 2:1 y el IAH es menor de 5 en posición no supino [178].

Lee *et al.* también subclasificaron POSA según la clasificación de Cartwright en 3 subtipos según su IAH no supino, señalando que los tres subgrupos tenían

características clínicas diferentes. También consideraron que la subtipificación de POSA puede ayudar a orientar las opciones de tratamiento [177]. Consideraron:

- Subtipo 1: IAH no supino <5 eventos/h.
- Subtipo 2: IAH no supino >5 pero <15 eventos/h.
- Subtipo 3: IAH no supino ≥ 15 eventos/h.

Una de las últimas aproximaciones y probablemente la más relevante ha sido realizada por el grupo de Ámsterdam [179]. Así, Frank *et al.* proponen una nueva clasificación con objeto de poder identificar qué pacientes podrían beneficiarse en mayor medida de un tratamiento posicional, así como facilitar la comparación entre los distintos grupos. Esta nueva clasificación se denominó *Amsterdam Positional OSA Classification* (APOC), modificando esencialmente la clasificación de Cartwright.

A la hora de realizar esta nueva clasificación, los investigadores se encontraron con la ausencia de un *gold estándar*, por lo que se llegó a un acuerdo de consenso en la definición de AOS posicional. Para ello, se utilizó una base de datos que incluía 100 pacientes, considerando como “buena posición” a dormir en decúbito lateral y como “mala posición” el adoptar la posición de decúbito supino durante el sueño. Se realizaron diversas reuniones de expertos para la consideración del AOS posicional, así como una última reunión para establecer los criterios definitivos de la clasificación APOC. Los autores tuvieron en cuenta dormir en buena o mala posición, así como la reducción del IAH en la mejor posición. La finalidad de esta clasificación sería conocer la prevalencia del AOS posicional, identificar a los pacientes que se beneficiarían de tratamiento postural, así como permitir la comparación de los resultados existentes entre distintos centros. Sin embargo, una limitación importante de su estudio fue que en su serie

predominaban los pacientes con AOS de carácter leve (45%). En esta primera aproximación se comparó con el criterio de Cartwright [179].

La clasificación APOC establece los siguientes requisitos para considerar el diagnóstico de POSA:

- Los pacientes deben ser diagnosticados con AOS de acuerdo a los criterios de la AASM.
- Los pacientes deben estar más del 10% de su tiempo total de sueño tanto en la mejor (BSP) como en la peor posición para dormir (WSP).

Los autores del criterio APOC establecen tres subgrupos de pacientes:

- APOC I: IAH en BSP <5 eventos/h.
- APOC II: menor gravedad de la AOS en BSP que su categoría general de AOS.
- APOC III: IAH general ≥ 40 eventos/h y reducción en el IAH en BSP $\geq 25\%$ en comparación con el IAH general.

En esencia, esta clasificación diferencia a los pacientes con AOS en: posicional verdadero, el paciente no posicional y el paciente multifactorial en el que la gravedad de la AOS influye en parte en la posición.

Esta clasificación se fundamenta en su posible utilidad en cuanto a la elección del tratamiento. El grupo APOC I puede potencialmente tratarse de manera óptima con un tratamiento exclusivamente posicional. Por otro lado, en los pacientes clasificados dentro de los grupos II y III, la terapia posicional tendría una finalidad coadyuvante a otros tratamientos, como es el caso de la CPAP.

Con posterioridad, este grupo de autores validaron de forma retrospectiva esta clasificación en una cohorte de 253 pacientes, de los cuales 176 cumplían los criterios de APOC [182]. En este estudio se evidenció que se diagnosticaron más casos de POSA usando APOC, particularmente en aquellos pacientes con AOS leve. La mayoría de los pacientes leves con POSA eran APOC I (posicional

verdadero) y podían tratarse solo con terapia posicional. Es menos probable que este grupo sea sintomático, por lo que la adherencia al tratamiento con CPAP puede ser menor. Esto hace que las terapias posicionales pudieran ser una buena alternativa terapéutica. Esta clasificación para algunos autores es compleja, por lo que demandan otros criterios más sencillos [181].

No hay muchos estudios que valoren las implicaciones de los distintos criterios existentes. La aplicación de los criterios de Ámsterdam presenta una mejor sensibilidad (98%), especificidad (88%), valor predictivo positivo (89%) y valor predictivo negativo (98%) en la detección de POSA en comparación con otros métodos de clasificación POSA.

1.2.4. Etiopatogenia

Los mecanismos responsables de la aparición de eventos apneicos en relación con la posición durante el sueño no están claramente establecidos, si bien se atribuye fundamentalmente al incremento de la colapsabilidad de la faringe [18]. La estructura de la vía aérea superior y su efecto al adoptar la posición de supino es probablemente el factor anatómico y fisiológico dominante en los cambios observados con la postura [187]. Kovacevic-Ristanovic *et al.* [188], describieron que los pacientes con POSA tenían un espacio de la vía aérea posterior significativamente más grande, un paladar blando menos alargado y una retrognatía algo más prominente que los pacientes con AOS general.

Otros autores han evidenciado que en algunos pacientes con AOS la faringe adopta una forma elíptica y orientada en la dimensión anteroposterior, lo que facilita el colapso de las paredes laterales [165], que son precisamente los segmentos más colapsables de la faringe. Si la faringe adopta esta forma elíptica en el eje lateral se produciría un menor colapso de la vía aérea. Al medir la presión

supraglótica y el flujo de aire en la nariz, Anch *et al.* [189] encontraron que la impedancia del flujo de aire de la vía aérea supraglótica en vigilia es mayor, en sujetos normales, cuando adoptan la postura supina e incluso de tres a cuatro veces mayor de lo normal en pacientes con AOS. Otros estudios, como el de Tvinnereim *et al.* [190], demuestran también que al adoptar la posición supina se produce un cambio fisiológico importante, como es el incremento de la resistencia de la VAS. La consecuencia directa es que la respiración durante el sueño se vuelve más difícil, aumentando la aparición de episodios de obstrucción parcial o completa de la misma. Por otra parte, en estos pacientes la posición de la cabeza desempeña un papel importante. Así, la severidad de la AOS disminuye cuando la cabeza se lateraliza [191]. En estos pacientes se ha descrito la existencia de un colapso a nivel de la epiglotis, debido a una laxitud de la misma [193].

Otro de los mecanismos implicados es el volumen pulmonar. Durante el sueño se produce una disminución de los volúmenes pulmonares, especialmente al adoptar la posición de decúbito supino [193,194]. Diversos autores, han evaluado el efecto de la postura corporal sobre la actividad de diferentes músculos de la VAS en el estado de vigilia. Estos estudios demostraron que estos músculos se activan por la presión negativa de la VAS, pero solo la actividad del geniogloso es modulada por la postura corporal [195,196]. Tanto la actividad genioglosa inspiratoria máxima como la tónica espiratoria son mayores en la postura supina en sujetos sanos y con AOS. Este aumento de la actividad genioglosa probablemente sea necesario para defender las vías respiratorias y prevenir el colapso faríngeo [197], pero dado que la actividad de este músculo disminuye durante el sueño, la forma de la VAS puede volver a ser un factor crítico para determinar la permeabilidad faríngea en diferentes posturas corporales.

1.2.5. Prevalencia de la AOS posicional

La prevalencia de la AOS posicional es muy variable en las distintas series, oscilando entre el 20% y el 75%, siendo la POSA predominante en los grados leve y moderado [18, 178,198]. Esta variabilidad se debe a distintas causas, entre las que se incluyen el tamaño de la muestra, el tipo de diseño, la etnia de la población y el uso de las distintas definiciones [198-200]. Así, la prevalencia de las apneas posicionales se encuentra incrementada en la población asiática [200].

Se han descrito múltiples clasificaciones en la literatura, siendo la clasificación de Cartwright [170] la más utilizada, si bien tiene la limitación de no considerar los tiempos totales de sueño en las posiciones supina y no supina. Ha habido estudios más recientes que han incluido en la definición criterios mucho más estrictos, como el ya mencionado punto de corte sobre el IAH no supino para asegurar que la patología “desaparece” al eliminar los eventos posicionales, que en algunas definiciones se aumenta hasta 10 eventos/h [201]. Con estos criterios, la prevalencia ha sido sustancialmente inferior, con un rango entre el 23% y el 27%. En el estudio de Mador *et al.*, utilizando la definición de Cartwright la prevalencia fue del 58%, disminuyendo hasta el 27% al aplicar reglas más estrictas [158]. Estimando la prevalencia de acuerdo con los criterios de Bignold *et al.* [173], esta se sitúa en el 22.9%. En el estudio de Sahlin *et al.* [202], con 6437 pacientes (PR domiciliaria en pacientes con sospecha elevada y PSG hospitalaria en caso de baja sospecha o sospecha de otro trastorno de sueño), se observó POSA predominante en un 53.5%, con un 20.1% aplicando el criterio de POSA exclusivo. La nueva clasificación APOC proporciona prevalencias del 29.8%, 20.4% y 6.9% en las distintas subclases. En la Tabla 5 se muestran las prevalencias obtenidas en aquellos estudios en los que se utilizan los criterios APOC.

Tabla 5. Prevalencia de Apnea obstructiva posicional en función de los criterios APOC.

Autor	Año	Tipo estudio	N	APOC			Prev.	PSG	
				I	II	III			
Frank [179]	2015	Prospectivo	100	26	18	11	55%	Hosp.	
Ravesloot [180]	2016	Retrospectivo	252	95	71	10	69%	Hosp.	
Duce [203]	2017	Retrospectivo	256	102	23	1	49%	Hosp.	
Levendowski [181]	2018	Retrospectivo	214	24	22	26	50%	Dom.	
Iannella [204]	2020	Prospec.	<65 años	288	86	59	20	57%	Dom.
			>65 años	146	33	27	8	46%	
Wang [183]	2022	Retrosp.	Mujer	171	35	21	5	32%	Hosp.
			Hombre	282	70	56	13	50%	

N: número de pacientes; APOC: *Amsterdam Positional OSA Classification*; Prev.: prevalencia; PSG: polisomnografía; Hosp.: Hospitalaria; Dom.: domiciliaria; Prospec.: prospectivo; Retrosp.: retrospectivo.

1.2.6. Factores asociados

Son diversos los factores asociados a la AOS posicional: gravedad medida por el IAH, obesidad, edad y las fases del sueño [205].

1.2.6.1. El efecto posicional sobre el IAH

Oksenberg et al. [205], en uno de los primeros estudios realizados sobre POSA, evaluó la relación entre la posición y la gravedad de la AOS, medida por el índice de disturbio respiratorio (IDR). Sus datos mostraron que el IDR tiene un efecto importante en la posicionalidad. Un total de 574 adultos con AOS se dividieron en cuatro categorías diferentes de IDR (10-19.9; 20-29.9; 30-39.9; >40) y se calculó la prevalencia de posicional en cada categoría. Previamente, dado que

el tiempo de sueño en la posición supina es un factor importante que se correlaciona con el IDR, evaluaron el tiempo de sueño en la posición supina para las cuatro categorías en una muestra aleatoria de 20 pacientes en cada grupo. No se encontraron diferencias significativas para el tiempo de sueño en decúbito supino entre los grupos. El tiempo medio de sueño en posición supina para las cuatro categorías de IDR fue: 131.0 ± 72.1 , 165.4 ± 95.8 , 148.2 ± 82.6 y 174.4 ± 81.4 minutos, respectivamente.

Por su parte, Sahlin *et al.* encontró una mayor prevalencia de POSA exclusivo en pacientes con AOS leve, pasando del 49.3% en estos pacientes a un 2.9% en pacientes con AOS grave [202].

1.2.6.2. El efecto del IMC sobre la dependencia posicional

Oksenberg *et al.* también evaluaron la correlación del IMC con la dependencia posicional en pacientes con AOS, evidenciando que los pacientes con AOS posicional tienen un IMC mayor [205]. La población de estudio se dividió primero en cinco categorías de IMC diferentes (20-24.9; 25-29.9; 30-34.9; 35-39.9; >40) y se calculó el porcentaje en cada categoría. Se observó una reducción constante, marcada y significativa en la prevalencia de AOS posicional con el aumento del IMC en las cinco categorías: 70.5%, 67.6%, 46.3%, 34.8% y 33.3%, respectivamente. Por tanto, el IMC mostró una relación inversa con la dependencia posicional: es más probable que un paciente con AOS no obeso sea posicional que uno obeso. La prevalencia de POSA en una población con AOS disminuirá a medida que aumenta el IMC medio y viceversa. Estos autores también evaluaron el efecto de la pérdida de peso sobre la dependencia posicional en cuatro pacientes con AOS grave que rechazaron el tratamiento con CPAP y perdieron peso con éxito al cambiar sus hábitos alimenticios. Se observaron tres hallazgos importantes

a partir de los datos de estos pacientes: (i) en los cuatro pacientes, el IDR lateral disminuyó (reducción media del 91.1%) al denominado "nivel normal" ($RDI < 10$ eventos/h); (ii) el IDR en decúbito supino permaneció alto (sólo una reducción del 38.9%) incluso después de la pérdida de peso; y (iii) los tres pacientes que no estaban en el grupo posicional se volvieron posicionales después de perder peso. La prevalencia de POSA se mantuvo alta y bastante estable (entre 65.1% y 69.0%) en las categorías leve y moderada, pero mostró una reducción marcada y significativa del 32.4% en la categoría más grave. Aunque se obtuvo una tendencia positiva hacia una relación inversa, este resultado sugiere que, en lugar de una relación inversa general con la dependencia posicional, el IDR mostró un efecto umbral sobre ella. Una prueba para la identificación del umbral reveló que el punto de corte de IDR que maximiza la prueba de χ^2 para la dependencia posicional era de un IDR igual a 40 eventos/h. Por tanto, es menos probable que un paciente con AOS grave (IDR elevado) sea posicional, que lo sea un paciente con AOS leve-a-moderada.

1.2.6.3. El efecto de la edad sobre la dependencia posicional

Oksenberg *et al.* también evaluaron el efecto que la edad puede tener sobre la dependencia posicional en pacientes con AOS [205]. Estos autores calcularon la prevalencia de POSA y de AOS no posicional en tres categorías de edad diferentes. Las dos categorías más jóvenes (20-39.9 y 40-59.9 años) mostraron una prevalencia idéntica de POSA (59.2%), mientras que en el grupo de más de 60 años la prevalencia disminuyó al 48.6%. Se encontró que estas diferencias eran solo de significación estadística marginal, pero cuando el grupo completo se dividió en un grupo más joven (≤ 60 años) y un grupo de mayor edad (60 años), la

diferencia entre ambas clases (59.2% en comparación con 48.6%, respectivamente) alcanzó diferencias estadísticamente significativas.

Iannella *et al.*, en un reciente trabajo presentado en 2020, dividió su grupo de estudio en <65 años o mayores de dicha edad, obteniendo también una prevalencia del 57% frente al 46.6%, a favor de los de menor edad [204].

A la vista de las prevalencias observadas y las diferencias menos significativas, la edad se considera un factor contribuyente mucho más débil que los dos factores anteriores (IAH/IDR e IMC) para la dependencia posicional, aunque es cierto que los pacientes mayores con AOS tienen menos probabilidad de ser posicionales que los más jóvenes.

Cabe reseñar que este estudio se llevó a cabo en un grupo de pacientes adultos con AOS (> 18 años), si bien los efectos posicionales de la edad también pueden ser importantes en la AOS pediátrica [206]. Durante los últimos años se han publicado muchos artículos relacionados con el efecto de la postura corporal en el síndrome de muerte súbita del lactante [207]. La conclusión general de todas estas publicaciones es que cambiar la posición del bebé de la conocida posición prona a la lateral o, mejor aún, a la posición supina durante el sueño, ha dado como resultado una disminución drástica de su incidencia en muchos países.

Otra área de interés en relación a la edad es la AOS en pacientes de edad muy avanzada. Varios autores han descrito que el envejecimiento podría estar asociado con cambios en los parámetros relacionados con la AOS (IAH, saturación media de oxígeno o reducción de la somnolencia diurna, entre otros) y la duración y el tipo de sueño [204]. Además, como se ha descrito recientemente [208], el número de puntos de obstrucción y el patrón de colapso pueden cambiar con el tiempo debido a cambios en la anatomía faríngea, redistribución de la grasa

corporal y/o un aumento en la laxitud de las estructuras musculares oro/hipofaríngeas, que ocurren con el envejecimiento [210]. Estos cambios en la estructura y función de la vía aérea superior, la colapsabilidad faríngea y el tipo y patrón de colapso, podrían tener un efecto sobre la colapsabilidad de la pared faríngea en posición lateral.

1.2.6.4. El efecto de las fases del sueño sobre la dependencia posicional

George *et al.* [211] estudiaron las implicaciones de las fases del sueño sobre la postura corporal en 11 polisomnografías de siete pacientes con AOS grave y con obesidad grave. Estos autores concluyeron que el IA es más elevado en la postura de supino que en la postura de decúbito lateral solo en el sueño NREM, mientras que la duración de las apneas es más prolongada durante el sueño en fase REM, independientemente de la posición del cuerpo. Sus conclusiones fueron criticadas por otros autores [212], que argumentaron que sus datos no apoyaban estas conclusiones, principalmente debido al pequeño número de pacientes (solo cinco pacientes tenían sueño REM en supino). De forma similar, en 24 pacientes con AOS, Cartwright y Lloyd concluyeron que, aunque el IAH es más elevado en el sueño REM que en el NREM, las diferencias en la posición lateral son similares para esos dos tipos de sueño [201]. Por otro lado, Pevernagie y Shepard [61], estudiando una muestra de 31 pacientes con AOS y con datos suficientes tanto en las diferentes fases del sueño como en las distintas posturas corporales, encontraron que nueve (41%) de los 22 pacientes con un efecto posicional en el sueño NREM perdían este efecto durante la fase REM. Por lo tanto, parece que el efecto posicional es claro en el sueño NREM, mientras que algunos pacientes pierden su posicionalidad durante el sueño REM. El peso corporal y la gravedad total de la enfermedad parecen jugar un papel fundamental en esta interacción.

1.2.7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas relacionadas con la AOS posicional son consecuencia de los eventos respiratorios y los episodios de hipoxia intermitente, así como por la pérdida de la arquitectura normal de sueño [213,214].

Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con AOS posicional son similares a las descritas en pacientes no POSA. Es frecuente la consulta por ronquido, que característicamente empeora en la posición de supino [18].

La AOS posicional es más frecuente en hombres con la relación hombre-mujer 11.1:1 para formas severas, mientras que para las formas leves y moderadas la relación es de 2.6:1 [18,214].

Los pacientes con predominio posicional tienen un menor IMC en comparación con los no posicionales y suelen ser más jóvenes [18,167].

Con respecto a la somnolencia diurna medida de forma subjetiva por el cuestionario de Epworth [215], algunos trabajos como el de Joosten *et al.* muestran una mayor somnolencia diurna [18], mientras que, en otros, como el de Oksenberg *et al.* [187], en el que utiliza un test de latencia múltiple, se observó una menor somnolencia. Esto posiblemente se puede relacionar con el hecho de que en las formas severas es más frecuente el AOS no posicional [179].

1.2.8. Diagnóstico de apnea obstructiva del sueño posicional

Uno de los principales problemas a la hora de diagnosticar a un paciente como posicional, es cómo se establece que el paciente está en posición supina. En los estudios iniciales la posición era determinada a través del registro de video. Actualmente se utilizan dispositivos que detectan cada una de las posiciones posibles del cuerpo: sentado o de pie, en decúbito supino, decúbito prono, decúbito

lateral izquierdo y decúbito lateral derecho. Estos sensores triaxiales pueden estar incorporados a alguna de las bandas de esfuerzo respiratorio o bien estar de forma independiente junto con una cinta elástica que lo sujeta. Una de las limitaciones de este tipo de registro es que no tienen en cuenta la posición del torso o de la cabeza durante el registro polisomnográfico. Estudios previos realizados en pacientes anestesiados han evidenciado que la postura de la cabeza puede tener implicaciones sobre el área transversal faríngea y la presión crítica de cierre [216]. En un estudio reciente, Tan *et al.* evidencian que la rotación de la cabeza, aunque sea mínima, mejora la obstrucción de la vía aérea en pacientes con AOS, especialmente en el grupo de pacientes con una AOS leve y que no presentan colapso lateral orofaríngeo [217].

La postura se debe determinar de forma rutinaria en la polisomnografía [218]. La AASM, en su último manual (versión 2.6), recomienda que en el informe de la polisomnografía se especifique el IAH/IDR tanto en posición de decúbito supino como en no supino [219], debido a la elevada prevalencia de apnea posicional en los estudios polisomnográficos, así como a que la posición tiene implicaciones sobre el tratamiento de estos pacientes. Esta recomendación es opcional si se trata de dispositivos que no valoran el tiempo de sueño. Otras sociedades como la australiana sí recomiendan su descripción [220].

Otro aspecto a considerar se encuentra relacionado con el propio estudio del sueño, concretamente con el entorno donde es realizado: en el domicilio del paciente o en Unidades de Sueño especializadas. Así, se han discutido las implicaciones sobre el tiempo transcurrido en supino en función de si el estudio se realiza en el hospital o en el propio domicilio del paciente, debido a las conexiones existentes entre el paciente y los equipos. Metersky y Castriotta encontraron, en 12

pacientes con AOS posicional leve-moderada, que el tiempo pasado en la posición supina cuando los pacientes realizaban una PSG estándar era un 56% mayor que en dos noches adicionales en el laboratorio, pero sin cables de PSG conectados a los pacientes (noches sin PSG) [162]. Por el contrario, otros autores como Kukwa *et al.* [166], no encontraron diferencias entre ambos registros (44% vs. 45%, $p = 0.53$), si bien las mujeres mostraron una mayor tendencia al decúbito supino en el domicilio.

Los estudios de medianoche no permiten identificar adecuadamente la AOS posicional, debido a la corta duración del registro [175]. Por otra parte, no todos los equipos de registro domiciliario disponen de un sensor para establecer la posición del paciente durante el estudio. Así, Hartse *et al.* [221], encontraron en 16 pacientes consecutivos con AOS porcentajes bajos (10.4%) de tiempo de sueño en decúbito supino en casa en comparación con ese tiempo durante la evaluación de la PSG realizada en el hospital (60.8%), sugiriendo que la monitorización domiciliaria podría no proporcionar un diagnóstico preciso en pacientes posicionales debido al pequeño tiempo de sueño en decúbito supino.

1.2.9. AOS posicional y calidad de vida

La calidad de vida es uno de los puntos básicos a la hora de evaluar la atención de la salud, siendo importante determinar el motivo por el que se ve afectada y desarrollar instrumentos para poder medirla de forma objetiva.

Las consecuencias sobre la salud que se producen como efecto de esta alteración crónica del sueño y la hipoxemia intermitente resultante incluyen los trastornos neuropsiquiátricos, la morbimortalidad cardiovascular y el deterioro de la calidad de vida de las personas que lo padecen [6]. Todos estos síntomas junto con los problemas de relación de la pareja, el aumento de accidentalidad y

comorbilidades asociadas, han hecho que sea una enfermedad con un coste sanitario elevado y con gran impacto en la salud y calidad de vida [222].

El grado de afectación en la calidad de vida no es directamente proporcional a la severidad de la apnea [223], lo que hace importante cuantificar el impacto, sin que la severidad sea un marcador determinante.

Hasta el momento, en la literatura no se ha validado ninguna escala o herramienta para medir el impacto particular de la AOS posicional en la calidad de vida del paciente, por lo que habitualmente se adaptan diferentes cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), los cuales exploran los aspectos físicos (capacidades para realizar actividades de la vida diaria), psicológicos (frecuentemente considerados en términos emocionales) y sociales (interacción con familia, amigos y comunidad).

La evaluación de la calidad de vida es una variable que ha aumentado su importancia en los últimos años, apareciendo en muchos ensayos clínicos como la variable principal a estudio.

Los instrumentos para evaluar la calidad de vida suelen consistir en cuestionarios en los que el paciente responde, según su propia vivencia, a una serie de preguntas que pretenden cuantificar el impacto y los trastornos que las enfermedades crónicas le ocasionan a la hora de realizar las actividades cotidianas de su vida diaria y cómo afectan a su bienestar [224].

En relación con la AOS existen numerosos cuestionarios que pueden dividirse en 3 grandes grupos: cuestionarios de somnolencia, calidad de vida en general y calidad de vida específica de AOS.

Dentro de los cuestionarios de somnolencia, el más utilizado es la escala de Epworth [89]. Ésta fue incluida inicialmente como una medida de somnolencia

diurna obtenida subjetivamente. Consiste en un cuestionario de 8 ítems auto-administrados valorados cada uno de ellos de 0-3. Una puntuación mayor de 12 se utiliza para representar un nivel anormal de somnolencia diurna.

Dentro de los cuestionarios de calidad de vida global, uno de los más utilizados es el EuroQol 5D [225], que está diseñado como un instrumento genérico sencillo basado en preferencias, pudiéndose administrar incluso por correo y con poca carga cognitiva para el individuo. Está compuesto por tres partes: una parte descriptiva del propio estado de salud en cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Estas dimensiones se representan en tres niveles de gravedad. A continuación, recoge una escala analógica donde el individuo dibuja una línea representando el “peor estado de salud imaginable” y el “mejor estado de salud imaginable” con puntuaciones de 0 y 100, respectivamente. La tercera parte que se puede utilizar tiene en cuenta las preferencias de los sujetos por los estados de salud.

Entre los cuestionarios específicos para la patología del sueño, se encuentra el *Pittsburg sleep quality index* (PSQI), que es un instrumento sencillo y accesible. Es un cuestionario autoadministrado que consta de 19 ítems autoevaluados por el sujeto y 5 cuestiones evaluadas por el compañero/a de cama. Las cinco últimas cuestiones son utilizadas como información clínica, pero no contribuyen a la puntuación total del PSQI. Los 19 ítems analizan siete componentes diferentes del sueño: calidad del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna. Cada componente se puntúa de 0 a 3. De la suma de los siete componentes se obtiene la puntuación total del PSQI, que oscila entre 0 y 21 puntos (a mayor puntuación, peor calidad de sueño). Buysse *et al.* propusieron

en 1989 un punto de corte de 5 (puntuaciones ≥ 5 serían representativas de malos dormidores) [226]. Se trata de un cuestionario breve, sencillo y bien aceptado por los pacientes. En población general, se puede utilizar como elemento de cribado para detectar «buenos» y «malos» dormidores. En población psiquiátrica puede identificar a pacientes que presentan un trastorno del sueño concomitante con su proceso mental. El PSQI fue diseñado con la intención de disponer de un instrumento que analizara la calidad del sueño y que pudiera ser utilizado en ensayos clínicos [226].

1.2.10. AOS posicional y mortalidad

Diversos estudios demuestran que existe una relación entre las apneas no tratadas y el deterioro de la calidad de vida de los pacientes que las padecen, así como una mayor probabilidad de complicaciones cerebrovasculares, cardiovasculares, accidentes de tráfico, compromiso neurocognitivo, hipertensión y un exceso de mortalidad [228]. Sin embargo, las implicaciones de la AOS posicional sobre la mortalidad apenas han sido estudiadas.

Kulkas *et al.* [228], estudiaron los efectos del seguimiento a largo plazo de los pacientes POSA y no POSA en el riesgo de morbilidad y mortalidad. Encontraron que los cocientes de riesgo en la mortalidad por todas las causas, la mortalidad por accidente cardiovascular y los eventos cardiovasculares no mortales estaban elevados en los pacientes con AOS de predominio en decúbito supino en comparación con el grupo de AOS sin predominio en supino. Los cocientes de riesgo elevados, observados especialmente en los pacientes con AOS dominante en decúbito supino grave, indican la necesidad de un tratamiento eficaz de los pacientes posicionales.

Una de las razones detrás del incremento en los cocientes de riesgo de los pacientes con POSA podría ser el hecho de que en los pacientes con AOS grave se ha encontrado que las apneas que ocurren en la posición supina son más graves que los eventos que ocurren en las posiciones no supinas. Aunque el mecanismo no está completamente claro, se ha sugerido que la colapsabilidad de las vías respiratorias superiores aumenta debido al desplazamiento posterior de la lengua [230]. Además, las fuerzas gravitacionales pueden causar más cargas para la reapertura de las vías respiratorias superiores después de la obstrucción en posición supina. Esto puede conducir a un aumento en el esfuerzo respiratorio necesario para reabrir las vías respiratorias superiores, posiblemente aumentando la activación simpática general y conduciendo a una mayor respuesta cardiovascular [229]. Esto también está respaldado por el hecho de que, en la posición supina, los niveles de CPAP necesarios son más elevados que en las posiciones no supinas [231]. Los cocientes de riesgo elevados observados en este estudio podrían deberse a apneas más prolongadas y los mayores cambios observados en las desaturaciones que se han relacionado con la AOS de componente supina predominante [229].

El porcentaje de mortalidad y morbilidad es mayor en el grupo de AOS no supino que en el grupo de AOS en posición supina dominante en las categorías de gravedad leve y moderada. Sin embargo, en la categoría grave, los porcentajes son más altos en el grupo de AOS en decúbito supino dominante y también son estadísticamente significativas en comparación con el grupo dominante en decúbito supino normal. Según estos resultados, la AOS en decúbito supino puede tener consecuencias más graves que la AOS no supina en la forma grave de la enfermedad. Esto también está respaldado por los hallazgos de Oksenberg *et al.*

[229], quienes mostraron que los eventos de apnea son más severos cuando ocurren en posición supina en comparación con posiciones no supinas. Una limitación importante de su estudio fue el hecho que la edad y el tabaquismo fueron posibles factores contribuyentes a la mortalidad y morbilidad.

1.2.11. AOS posicional y disfunción autonómica

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) apenas ha sido estudiada en pacientes con apnea obstructiva de sueño posicional. En el estudio desarrollado por Oksenberg *et al.* [229], sus autores describen que en la posición supina las desaturaciones de oxígeno durante el sueño fueron más profundas y que el patrón cíclico de taqui-bradicardia al final de los eventos apneicos fue más grave que en posiciones de sueño no supinas. En un estudio reciente Byun *et al.* [232], analizan las diferencias en la actividad autonómica entre pacientes no POSA y POSA, encontrando un incremento de la actividad parasimpática en la posición de decúbito supino. Es importante tener en consideración que en este estudio se evaluó la actividad mediante registros de corta duración (5 min), estando el paciente despierto.

Flevari *et al.* estudiaron las diferencias en la HRV entre pacientes con y sin POSA durante la fase de sueño N2, encontrando que los periodos de apnea se asociaban a un incremento de la actividad autonómica [233]. De forma particular, el índice LF/HF (balance simpático-vagal) se correlacionaba con el número y gravedad de los episodios apneicos, proponiendo estos autores la posibilidad de utilizar la HRV como método de *screening* de estos pacientes. Por otro lado, no encontraron diferencias con respecto a la actividad parasimpática valorada mediante la potencia de la señal HRV en la banda HF. Tampoco evidenciaron que en varones los *arousals* corticales incrementasen la actividad simpática.

Wiklund *et al.* realizaron un estudio caso-control mediante el análisis espectral de la señal HRV en reposo permaneciendo los pacientes en decúbito supino y al día siguiente de la realización de un estudio polisomnográfico diagnóstico (55 pacientes y 66 controles) [76]. Estos autores encontraron un incremento de la actividad parasimpática, que fue aún más pronunciada durante la respiración controlada, y que disminuyó al pasar a la posición vertical en pacientes con AOS.

1.2.12. AOS posicional y tratamiento

Diversas guías señalan la eficacia del tratamiento postural en pacientes con apnea obstructiva posicional. Así, el grupo de trabajo de la AASM recomienda en relación a la apnea obstructiva del sueño la terapia posicional como una terapia secundaria eficaz para las personas con POSA [92]. Sobre terapias sin CPAP en la AOS, la *European Respiratory Society* afirma que la terapia posicional puede producir una reducción moderada en la puntuación del IAH, con una recomendación de grado C, si bien la eficacia de la terapia posicional es inferior a la CPAP, pero pudiendo recomendarse en pacientes cuidadosamente seleccionados [234].

Aunque el tratamiento con CPAP se considera el tratamiento de elección [92], su aplicación clínica puede verse comprometida por una mala adherencia por parte de los pacientes [235], ya que hasta dos tercios de las personas con AOS no lo utilizan de forma rutinaria [236]. La adherencia deficiente es más común entre las personas con AOS leve a moderada y enfermedad en gran parte asintomática, así como en personas con otras comorbilidades [237,238].

La pérdida de peso ofrece otra opción de tratamiento eficaz para la AOS [239,240]. La dependencia de la postura también se ha relacionado con el cambio

de peso [241]. En el estudio de Kulkas *et al.* [240], los pacientes que cambiaron de AOS en decúbito supino a AOS no posicional tuvieron un aumento de peso significativo y un aumento en el IAH [241]. En caso de AOS en decúbito supino, la variedad de opciones de tratamiento es más amplia. Se ha demostrado que la terapia posicional es una alternativa para el tratamiento convencional (CPAP), especialmente en casos más leves de AOS con dependencia de la posición [242]. En la práctica clínica, la llamada "técnica de la pelota de tenis" (una pelota de tenis cosida en la parte posterior de una camisa / pijama para evitar dormir en decúbito supino) es un tratamiento ampliamente utilizado, especialmente en pacientes con AOS leve. No obstante, el cumplimiento a largo plazo es deficiente. Bignold *et al.* observaron que solo el 10% de los pacientes con POSA continuaron con este tratamiento debido a las molestias [243].

Los dispositivos de avance mandibular son otra alternativa de tratamiento eficaz, especialmente adecuada para la AOS posicional [172,244].

La terapia posicional (TP) puede ser adecuada como única modalidad de tratamiento en un subgrupo de pacientes con POSA que presenten trastornos respiratorios del sueño solo en la posición supina o que tengan un número no relevante de eventos en posiciones no supinas (IAH no supino <5 eventos/h). También puede ser útil como terapia complementaria en pacientes con POSA que tienen un número significativo de eventos (IAH >5 eventos/h) pero en menor grado fuera de la posición supina. La terapia posicional también puede servir como terapia de rescate para los pacientes con POSA que rechazan todas las demás modalidades de tratamiento, al ayudar a reducir la gravedad de la AOS [245].

A pesar de la eficacia documentada de la TP en el tratamiento de pacientes con POSA, no está claro qué pacientes con POSA pueden beneficiarse de su uso

a largo plazo. No se sabe si algunas técnicas de TP son superiores a otras y si es una terapia rentable a largo plazo.

En el artículo de revisión sobre terapia posicional realizado por Ravesloot *et al.* en 2012 [198], estos autores concluyeron que la TP es una opción de tratamiento sencilla y económica para la POSA. A pesar de que la eficacia de la TP se ha demostrado en investigaciones previas, su uso en la práctica clínica sigue siendo limitado. Las principales limitaciones para el uso de TP según esta revisión fueron la falta de buenos ensayos clínicos centrados en el papel específico de las terapias posicionales en los pacientes con POSA y la falta de medidas objetivas de cumplimiento a largo plazo. Otros problemas identificados incluyeron la incomodidad del paciente con los dispositivos de fisioterapia, con la consiguiente interrupción del sueño, lo que afectaba al cumplimiento a largo plazo. Estos autores llegaron a la conclusión de que existía la necesidad de una mejora técnica de los dispositivos de TP y un mayor grado de investigación e innovación [246].

Las mediciones del efecto de la TP sobre los *outcomes* secundarios como la somnolencia diurna, los resultados neuropsicológicos y la calidad de vida relacionada con el sueño, han arrojado resultados inconsistentes. Teniendo en cuenta que estos estudios utilizan varios dispositivos de TP, es difícil generalizar los resultados.

Existen varios mecanismos mediante los cuales los dispositivos de terapia posicional limitan el sueño en decúbito supino. Algunos dispositivos hacen que sea difícil/incómodo asumir la posición supina, mientras que otros vibran cuando se detecta el sueño en esa posición, para alertar a los pacientes y que estos cambien a una posición no supina. Los dispositivos de TP vibratorios son posiblemente más cómodos que los dispositivos que imitan la técnica de la pelota de tenis, por lo que

los *outcomes* secundarios pueden variar. Los dispositivos de TP con mecanismos de acción similares también pueden variar en grado de comodidad y tolerabilidad [246].

En el mercado existen una gran cantidad de dispositivos para el tratamiento de la POSA, si bien los resultados terapéuticos no son coincidentes, por lo que se ha especulado sobre la existencia de diferentes endotipos dentro del POSA [199].

Ravesloot *et al.* [198], identificaron diez estudios que demostraban la efectividad de la TP en pacientes con POSA. Sin embargo, en un reciente meta-análisis, la terapia posicional se mostró menos eficaz que la CPAP a la hora de reducir el IAH [247]. Los pacientes tienden a mantener el tratamiento durante la noche más tiempo que la CPAP, aunque no se reportan diferencias significativas en cuanto a la somnolencia o la calidad de vida. En los estudios frente a placebo, la terapia posicional mostró mejores resultados en relación con la severidad y la somnolencia. La limitación principal es la escasa duración de los estudios analizados, lo que proporciona un grado de evidencia bajo-moderado [247]. Se desconoce el efecto a largo plazo, así como si tiene influencia sobre la calidad de vida u otros parámetros cardiovasculares.

2. HIPÓTESIS

La apnea obstructiva del sueño es una enfermedad crónica heterogénea que se caracteriza por la aparición recurrente de eventos de apnea e hipopnea durante el sueño, como consecuencia de la obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior. Es ampliamente conocida la influencia de la posición al dormir sobre la aparición de eventos respiratorios durante la noche, lo que ha llegado a caracterizar un fenotipo, denominándose síndrome de apnea obstructiva del sueño posicional (POSA). Aunque el fenotipo posicional es uno de los más conocidos, la definición de POSA es hasta cierto punto arbitraria, puesto que se suelen considerar como posicionales a todos aquellos pacientes que muestran un IAH en posición supina al menos 2 veces mayor que el IAH que presenta conjuntamente en el resto de posiciones. Sin embargo, este umbral no ha sido determinado en base a criterios clínicos. Además, existen diferentes variaciones de esta definición, así como nuevas propuestas de POSA que han ido apareciendo en los últimos años y que han contribuido a una mayor variabilidad y pérdida de generalización de los hallazgos encontrados en este tipo de pacientes.

La hipótesis principal de la presente Tesis Doctoral se fundamenta en que los diversos criterios empleados en la definición de POSA podrían afectar a las

características clínicas y a la gestión de estos pacientes y, por tanto, a su calidad de vida. Como hipótesis secundaria y en relación con las características de estos pacientes, en este trabajo se aborda la caracterización de su actividad cardiaca. Concretamente, el fenotipo de pacientes posicionales siempre se ha considerado como una versión más benévola de la enfermedad, dado que estos pacientes suelen mostrar mayoritariamente menor IAH global, menores síntomas y menor grado de comorbilidad [248, 249]. Sin embargo, también se ha reportado que los eventos respiratorios tienen consecuencias más graves cuando se producen en posición supina, concretamente las desaturaciones son más profundas y el patrón de bradicardia-taquicardia es más marcado que cuando se duerme en el resto de las posiciones no supinas [229]. Por tanto, en esta Tesis Doctoral se trabaja bajo la hipótesis de que los pacientes posicionales podrían tener un mayor desbalance autonómico cardiaco que los pacientes no posicionales.

3. OBJETIVOS

La apnea posicional es uno de los fenotipos más prevalentes dentro de la AOS. Sin embargo, la diversidad de criterios a la hora de definir POSA dificulta la caracterización adecuada de estos pacientes. El criterio más empleado para diagnosticar AOS posicional establece un punto de corte ciertamente arbitrario para comparar el número de apneas no posicionales y posicionales, debiendo ser estas últimas al menos el doble que las no posicionales para determinar POSA. Recientemente se ha propuesto un criterio que elimina el establecimiento de cualquier tipo de umbral. Este criterio, conocido como *Amsterdam Positional OSA Classification* (APOC), trata de identificar a aquellos pacientes que más se beneficiarían de una terapia posicional, ya sea porque al desaparecer las apneas de componente posicional las apneas restantes no impliquen una situación patológica o, alternativamente, porque al evitar las apneas posicionales se produzca una reducción significativa en la gravedad “residual” de la enfermedad. Esta nueva definición supone un cambio de paradigma que requiere un estudio exhaustivo de sus implicaciones sobre las características de los pacientes.

3.1. Objetivo principal

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral consiste en caracterizar a los pacientes con apnea obstructiva del sueño posicional de acuerdo a la clasificación *Amsterdam Positional OSA Classification* (APOC) y analizar exhaustivamente sus diferencias con respecto a un grupo de pacientes sin predominio posicional.

3.2. Objetivos específicos

Para alcanzar este objetivo principal, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- i. Valorar y comprar la prevalencia de la AOS posicional en una población clínica de acuerdo a los diferentes criterios más comunes propuestos en la literatura: Cartwright, Marklund, Mador, Bignold, Levendowski y APOC.
- ii. Analizar las características sociodemográficas, antropométricas y clínicas de los grupos de pacientes posicionales (POSA) y no posicionales (No-POSA) según el criterio APOC.
- iii. Ponderar los índices polisomnográficos y pulsioximétricos de los pacientes sin POSA y con POSA de acuerdo al criterio APOC.
- iv. Estudiar las diferencias entre los pacientes de ambos grupos (POSA vs. No-POSA, según APOC) en términos de somnolencia, calidad de sueño y calidad de vida.
- v. Evaluar la adherencia al tratamiento con CPAP en los pacientes con apnea posicional de acuerdo al criterio APOC.

- vi. Estimar la influencia de las diferentes categorías de apnea posicional según el criterio APOC (APOC I, APOC II y APOC III) en las características clínicas, estudios de sueño, tratamiento y calidad de vida de los pacientes con POSA.
- vii. Cuantificar el impacto de la posición sobre la modulación autonómica cardíaca en términos de la variabilidad de la frecuencia de pulso (*pulse rate variability*, PRV).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.

La investigación realizada en la presente Tesis Doctoral es un estudio ancilar del proyecto ScreenOX (NCT03295149), cuyo objetivo original consistió en el desarrollo de un algoritmo de inteligencia artificial basado en el procesado automático de la señal de saturación de oxihemoglobina domiciliaria como método de ayuda al diagnóstico de la AOS. Aunque el análisis de la influencia de la posición y sus diferentes criterios de diagnóstico sobre las características clínicas de los pacientes en general y sobre la modulación cardiaca en particular no se plantearon en el estudio original, la información recopilada ha permitido desarrollar este nuevo estudio secundario sin limitaciones sobre los datos o el perfil de los pacientes.

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años que acudieron de forma consecutiva a la consulta de sueño del servicio de neumología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid por presentar una sospecha moderada-alta de padecer un trastorno respiratorio del sueño entre julio de 2016 y abril de 2018. Todos los pacientes mostraban síntomas clínicos compatibles con el padecimiento de AOS, que incluían somnolencia diurna excesiva, ronquidos

fuertes, presencia de apneas referidas por el acompañante y despertares asfícticos nocturnos. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: diagnóstico o tratamiento previo de AOS o cualquier otro trastorno del sueño, incluida la apnea central del sueño y la respiración de Cheyne-Stokes, así como padecer enfermedades neuromusculares crónicas o insuficiencia respiratoria crónica.

El Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega aprobó el protocolo (CEIC 47/16; 7 de abril de 2016). Todos los participantes fueron informados tanto de palabra como por escrito, a través de la Hoja de Información al Paciente (HIP), y firmaron el formulario de consentimiento informado (CI). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios expresados en la Declaración de Helsinki.

4.1.1. Cálculo del tamaño muestral

Con la finalidad de estimar el tamaño de la muestra se utilizó el programa de estadística G*Power 3.1.9 (Düsseldorf, Alemania) [250]. Para medir el tamaño del efecto se emplearon las diferencias en la media y la desviación estándar entre grupos de pacientes con POSA y sin POSA en términos de los índices de modulación cardíaca reportados en estudios previos [232]. Se estableció una potencia estadística del 95% y un nivel de significancia de 0.05. El tamaño de efecto estimado fue de 0.45 (efecto medio), lo que dio lugar a un tamaño de muestra mínimo de 216 pacientes.

4.2. Variables de estudio y cuestionarios

A todos los pacientes se les realizó un cuestionario clínico que recogía aspectos en relación con los trastornos respiratorios del sueño, variables sociodemográficas y antropométricas. El interrogatorio general de sueño incluyó el

reporte de la siguiente información, tanto con carácter diario como semanal: (i) tiempo estimado de sueño; (ii) tiempo estimado de siesta; (iii) presencia o ausencia de acompañante durante el sueño; (iv) ronquidos reportados; (v) pausas respiratorias observadas por el acompañante; (vi) despertares por crisis asfícticas nocturnas; (vii) despertares frecuentes con la necesidad de orinar (nicturia); (viii) sensación de sueño no reparador; (ix) cefalea matutina y/o nocturna; (x) dificultad para dormir (insomnio); (xi) número de despertares nocturnos. Se incluyeron como enfermedades asociadas de especial relevancia a aquellas que comúnmente se asocian al padecimiento de AOS: hipertensión arterial, *diabetes mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, dislipidemia, ictus, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio. En todos los pacientes se valoró la presencia de somnolencia diurna mediante la escala de somnolencia de Epworth, así como la calidad de sueño mediante el índice de calidad de sueño de Pittsburg. Paralelamente, se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones.

El test de Epworth (ESS) se trata de un cuestionario sencillo y autoadministrado que proporciona una medida del nivel general de somnolencia diurna del sujeto. Está formado por ocho preguntas que exploran la posibilidad de sentir somnolencia en diferentes circunstancias de la vida cotidiana. La puntuación total es de 0 a 24 puntos, considerándose anormal una puntuación por encima de 12. Algunas preguntas pueden presentar variaciones socioculturales, pero existe una versión traducida y validada para la población española. Aunque su reproducibilidad es variable, se trata de una herramienta sencilla y rápida, puesto que el paciente puede rellenarla en escasos minutos, por lo que puede ser utilizada tanto en la valoración inicial ante la sospecha de un trastorno respiratorio del sueño

como en el seguimiento para ver la evolución y respuesta al tratamiento prescrito [215].

El Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI) es un cuestionario autoadministrado, sencillo y accesible, que es comúnmente bien aceptado por los pacientes. Consta de 19 ítems autoevaluados por el sujeto y 5 cuestiones evaluadas por el compañero/a de cama. Las cinco últimas cuestiones son utilizadas como información clínica, pero no contribuyen a la puntuación total del PSQI. Los 19 ítems analizan siete componentes diferentes del sueño: (i) calidad del sueño, (ii) latencia del sueño, (iii) duración del sueño, (iv) eficiencia del sueño, (v) alteraciones del sueño, (vi) uso de medicamentos para dormir y (vii) disfunción diurna. Cada componente se puntúa de 0 a 3. De la suma de los siete componentes se obtiene la puntuación total del PSQI, que oscila entre 0 y 21 puntos (a mayor puntuación, peor calidad de sueño). El PSQI ha sido empleado en población psiquiátrica para identificar a pacientes que presentan un trastorno del sueño concomitante con su proceso mental [226]. En población general se puede utilizar como elemento de cribado para detectar a los denominados “buenos” y “malos” dormidores. Buysse et al. [226] propusieron un punto de corte de 5 para identificar a los malos dormidores (puntuaciones ≥ 5 definen malos dormidores).

El cuestionario EuroQol de 5 dimensiones (EQ-5D) se utilizó para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Es un instrumento genérico de medición de la CVRS que puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías. El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego en una escala visual analógica de evaluación más general. Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores

sociales, que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento. El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). En esta parte del cuestionario el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las dimensiones, refiriéndose al mismo día que cumplimente el cuestionario. En cada dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es “no (tengo) problemas”; con un 2 si la opción de respuesta es “algunos o moderados problemas”; y con un 3 si la respuesta es “muchos problemas”. El EQ-5D está adaptado y validado para su uso en España.

4.3. Estudios de sueño no supervisados en el domicilio

4.3.1. Polisomnografía nocturna portátil

Todos los pacientes realizaron de forma domiciliaria una polisomnografía nocturna completa no vigilada (Embletta MPR con proxy ST+; Embla Systems, Natus Medical Inc. Pleasanton, CA, EE. UU.). Cada PSG consistió en la monitorización y registro automático de la actividad cardiorrespiratoria y neuromuscular del paciente a través de las siguientes señales biomédicas: electrocardiograma (ECG); actividad muscular mediante electromiograma (EMG) de mastoide (M1/M2), mentón (L/C/R) y tibias (L/R); actividad eléctrica cerebral mediante 6 canales de electroencefalograma (EEG) de acuerdo al sistema internacional 10-20 (F3/F4/C3/C4/O1/O2); movimientos oculares mediante 2 canales de electrooculograma (EOG1/EOG2); flujo de aire mediante transductores de presión (sonda de presión) y temperatura (termistor); esfuerzo respiratorio

mediante bandas torácicas y abdominales; saturación de oxígeno en sangre (SpO_2) y frecuencia de pulso (PR) mediante fotopletismografía de pulso; posición mediante acelerómetro triaxial. La PSG domiciliaria se utilizó como prueba *gold standard* de referencia para confirmar la presencia o ausencia de AOS.

El protocolo de realización de la prueba involucraba al personal técnico de la Unidad del Sueño, al personal sanitario de la empresa suministradora de terapias y servicios domiciliarios y al propio paciente. Para la realización de la PSG, un técnico del laboratorio del sueño se encargaba de la programación del dispositivo, mientras que una enfermera de la empresa de terapias respiratorias era la encargada de desplazarse al domicilio del paciente para la colocación del equipo y de los sensores biomédicos necesarios. Una vez preparado el montaje, la enfermera evaluaba la calidad de cada canal mediante la interfaz gráfica del dispositivo, que validaba la idoneidad del registro mediante un *check* de color verde. El polisomnógrafo portátil se programó para que todos los registros comenzaran automáticamente a las 23:30 p.m. y terminaran a las 07:00 a.m. del día siguiente (450 min de duración).

Los estudios polisomnográficos fueron evaluados manualmente por el mismo médico, especialista en sueño, para minimizar el sesgo asociado a la variabilidad inter-experto en la aplicación de las reglas de *scoring* de eventos. De acuerdo con las reglas de la AASM de 2012 [251], se contabilizó como evento de apnea a toda disminución en la excursión máxima de la señal (pico-a-pico) $\geq 90\%$ con respecto al valor de referencia previo al evento, medido sobre la señal de flujo aéreo obtenida mediante termistor o sensor alternativo y con una duración ≥ 10 segundos. De la misma forma, se contabilizó como evento de hipopnea a toda disminución en la excursión máxima de la señal $\geq 30\%$ con respecto al valor de

referencia previo al evento, medido sobre la señal de flujo aéreo obtenida mediante presión nasal o sensor alternativo, con una duración ≥ 10 segundos y con presencia de una desaturación $\geq 3\%$ con respecto al *baseline* previo al evento o un *arousal* asociado al evento. El IAH global se calculó como la suma del número total de eventos de apnea e hipopnea dividido por el tiempo total de sueño. De acuerdo a las recomendaciones y práctica clínica habitual, se confirmó el padecimiento de AOS en todos aquellos pacientes que presentaron un IAH ≥ 5 eventos/h. Con respecto a la graduación de la gravedad de la enfermedad, se categorizó como AOS leve a todos los pacientes que presentaban $5 \leq \text{IAH} < 15$ eventos/h, AOS moderado presentando $15 \leq \text{IAH} < 30$ eventos/h y AOS grave con IAH ≥ 30 eventos/h.

Cada estudio de sueño fue caracterizado mediante los siguientes índices polisomnográficos: tiempo total de registro (TRT, min), tiempo total de sueño (TST, min), latencia de sueño (min), porcentaje de sueño en las fases N1, N2, N3 y REM (%), latencia de sueño REM (min), índice de apneas (IA, eventos/h), índice de hipopneas (IH, eventos/h), IAH total (eventos/h), IAH durante sueño en fase REM (eventos/h), IAH durante fases de sueño NREM (eventos/h), IAH en tiempo de sueño en decúbito supino (eventos/h), porcentaje de tiempo con respecto al TST en que el paciente duerme en decúbito supino (%), duración media de los eventos respiratorios (s), índice de *arousal* total (eventos/h) e índice de *arousals* asociados a eventos respiratorios (eventos/h).

4.3.2. Pulsioximetría portátil domiciliaria

Simultáneamente a la PSG domiciliaria se obtuvo el registro de pulsioximetría nocturna mediante el empleo de un oxímetro de pulso portátil independiente (WristOx2 3150, Nonin Medical Inc., Plymouth, MI, EE.UU.). Los 2 sensores de pulsioximetría (el propio de la PSG y el del pulsioxímetro portátil) se

colocaron en dedos adyacentes de la misma mano para minimizar la influencia de potenciales problemas vasculares sobre la técnica de fotopletismografía. El dispositivo de oximetría de pulso se sincronizó con el equipo de PSG conectando ambos equipos a un sistema de tiempos común (mismo PC) durante su programación. El pulsioxímetro se programó para iniciar y finalizar la adquisición simultáneamente con el estudio de PSG: inicio a las 23:30 p.m. y fin a las 07:00 a.m. del día siguiente (450 min de duración). Todos los registros de pulsioximetría con un tiempo total de registro inferior a 4 horas fueron descartados [105], bien debido a la terminación voluntaria por parte del paciente o por problemas técnicos (descarga de la batería o pérdida prolongada de contacto con el sensor).

Para cada uno de los registros de pulsioximetría se extrajeron los siguientes índices clásicos: tiempo total de registro (TRT_{POx} , min), frecuencia de pulso media (PR_{AVG} , lpm), mínima (PR_{MIN} , lpm) y máxima (PR_{MAX} , lpm), índice de desaturación del 3% (ODI_3 , eventos/h) y del 4% (ODI_4 , eventos/h), porcentaje de tiempo con saturación de oxígeno por debajo del 90% ($CT90$, %), saturación de oxígeno en sangre mínima ($SpO2_{MIN}$, %), valor medio de la saturación de oxígeno en sangre durante los eventos de desaturación $>3\%$ ($SpO2_{AVG(inEv3\%)}$, %) y $>4\%$ ($SpO2_{AVG(inEv4\%)}$, %), valor medio de la saturación de oxígeno en sangre excluyendo eventos de desaturación $>3\%$ ($SpO2_{AVG(noEv3\%)}$, %) y excluyendo los eventos $>4\%$ ($SpO2_{AVG(noEv4\%)}$, %).

4.4. Monitorización de la adherencia al tratamiento con CPAP

Todos los pacientes incluidos en la muestra de estudio se encontraban en tratamiento con CPAP (AirSense 10, ResMed) y estaban dados de alta en el programa de telemonitorización para el seguimiento de la terapia por el servicio de

Neumología. En esta Tesis Doctoral se analizaron los datos de cumplimiento de cada paciente en un periodo de 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Los datos de telemonitorización de cada CPAP eran accesibles a través de la plataforma web MyOSA–Oxigen Salud, que permite descargar y analizar las siguientes variables: (i) uso diario (Uso), calculado como el número de horas de uso de la CPAP dividido por el total de días naturales; (ii) uso relativo (U_{OREL}), estimado como el número de horas de uso en relación al número de días que utiliza la CPAP; (iii) porcentaje de noches que utiliza la CPAP (N%) en relación al total de noches en el periodo de estudio; (iv) porcentaje de noches con un uso de CPAP superior a 4 horas ($N\% >4h$); (v) IAH residual (IAH res); (vi) índice de apnea central residual (IAC res); (vii) índice de apnea obstructiva residual (IAO res); (viii) fugas de la mascarilla expresadas en litros (Fugas) y (ix) percentil 95% de las fugas (Fugas p95). Como criterio de adherencia, se estableció la utilización de la CPAP durante más de 4 horas el 70% de las noches durante el periodo bajo estudio.

4.5. Valoración de la posición durante el sueño

Para obtener la posición la posición durante el sueño se empleó un acelerómetro triaxial integrado en el polisomnógrafo, el cual era colocado sobre el pecho del paciente mediante una banda elástica con velcro en sus extremos. La posición de cada eje (gravedad X; gravedad Y; gravedad Z) era registrada en un rango de variación entre ± 25.5992 unidades físicas, que a su vez era codificado con 16 bits (2^{16} niveles de cuantificación: ± 32767). Las posiciones manejadas por el polisomnógrafo fueron las siguientes: Derecha (*Right*), Decúbito supino / boca arriba (*Supine*), Izquierda (*Left*), Decúbito prono / boca abajo (*Prone*), Vertical / levantado (*Upright*).

4.5.1. Criterios de definición de POSA

En relación con la influencia de la posición durante el sueño sobre la prevalencia de los eventos apneicos, se utilizó la clasificación APOC, recientemente propuesta por Frank *et al.* para diagnosticar POSA [179,180]. De acuerdo con el enfoque APOC, se estableció una cantidad mínima de tiempo (10% del tiempo total de sueño) que el paciente debía permanecer tanto en posición supina (WSP, *worst sleeping position* en el estudio original) como en no supina (BSP, *best sleeping position* en el estudio original). De acuerdo al criterio APOC, se definieron los siguientes grupos de pacientes posicionales (Figura 2):

- APOC I. Pacientes que mostraban un IAH en posición no supino inferior a 5 eventos/h. Idealmente, estos pacientes “se curarían” al eliminar la componente posicional mediante un tratamiento específico.
- APOC II. Pacientes con una gravedad de la AOS considerando solo la componente no supina que es al menos una categoría de gravedad más baja que con el IAH total. Estos pacientes podrían beneficiarse notablemente del tratamiento posicional al disminuir su gravedad.
- APOC III. Pacientes marcadamente graves (IAH ≥ 40 eventos/h) con un IAH en el conjunto de posiciones diferentes al decúbito supino al menos un 25% menor que el IAH total. Idealmente, estos pacientes verían mejorar su calidad de vida y/o incrementar su adherencia al tratamiento.

Siendo el modelo APOC el criterio primario de POSA utilizado en esta Tesis Doctoral, también se implementaron a efectos comparativos los siguientes criterios: Cartwright [170], Marklund [172], Mador [159], Bignold [173] y Levendowski [181]. En la Tabla 6 se sintetizan las condiciones impuestas por cada uno de estos criterios para determinar que un paciente presenta AOS posicional.

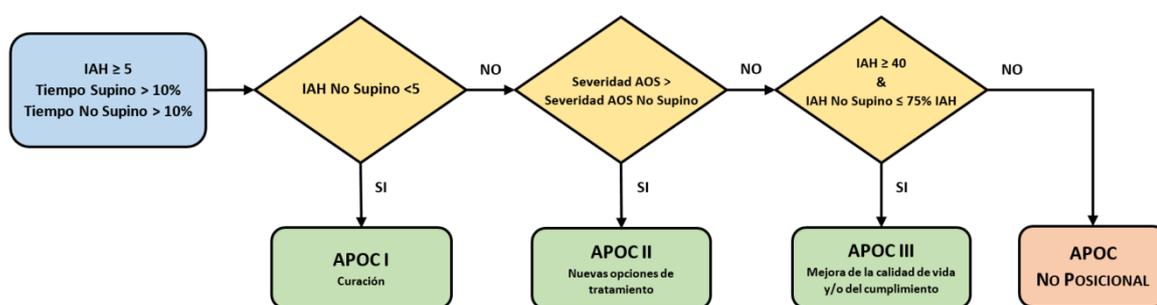


Figura 2. Diagrama de flujo de asignación de pacientes con apnea del sueño posicional (POSA) a los distintos grupos de APOC en función del beneficio que obtendrían al evitar las apneas asociadas a la posición.

Tabla 6. Criterios de diagnóstico de AOS posicional.

Criterio	Diagnóstico positivo de AOS	Proporción de eventos en No-Supino	IAH en posición No-supino	Cambio en severidad de la AOS	Tiempo en Supino y No-Supino
Cartwright [170]	IAH _{TOT} ≥ 5 eventos/h	IAH _{SUP} /IAH _{NSUP} ≥ 2	-	-	-
Marklund [172]	IAH _{TOT} ≥ 10 eventos/h	IAH _{SUP} ≥ 10 y IAH _{NSUP} < 10	IAH _{NSUP} < 10	-	≥ 30 min
Mador [159]	IAH _{TOT} ≥ 5 eventos/h	IAH _{SUP} /IAH _{NSUP} ≥ 2	IAH _{NSUP} < 5 eventos/h	-	-
Bignold [173]	IAH _{TOT} ≥ 15 eventos/h	IAH _{SUP} /IAH _{NSUP} ≥ 2	IAH _{NSUP} < 15 eventos/h	-	≥ 20 min
Levendowski [181]	IAH _{TOT} ≥ 5 eventos/h	IAH _{TOT} /IAH _{NSUP} ≥ 1.5	-	-	≥ 20 min
Frank (APOC) [179]	IAH _{TOT} ≥ 5 eventos/h	-	IAH _{NSUP} < 5 eventos/h (APOC I)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IAH_{NSUP} en menor categoría que IAH_{TOT} (APOC II) ▪ IAH_{NSUP} 25% menor que IAH_{TOT}, con IAH_{TOT} ≥ 40 (APOC III) 	≥ 10% del tiempo total de sueño

AOS: apnea obstructiva del sueño; APOC: *Amsterdam POSA classification*; IAH_{TOT}: índice de apnea-hipopnea total; IAH_{SUP}: índice de apnea-hipopnea con respecto al tiempo de sueño en posición decúbito supino; IAH_{NSUP}: índice de apnea-hipopnea con respecto al tiempo de sueño acumulado en posiciones diferentes al decúbito supino; POSA: apnea del sueño posicional.

4.6. Evaluación de la modulación cardíaca

4.6.1. La señal de variabilidad de la frecuencia de pulso

La variabilidad de la frecuencia del pulso (PRV) durante la noche derivada de la pulsioximetría se empleó como un sustituto de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) derivada del ECG para valorar la dinámica cardíaca durante el sueño de los pacientes con POSA. Esta modalidad ha mostrado una gran utilidad a la hora de evaluar la función autonómica y cardiovascular en pacientes con trastornos respiratorios del sueño [253]. La Figura 3 muestra el procedimiento de cálculo de ambas señales, desde su fuente (ECG para HRV y PPG para PRV) hasta la obtención de la serie temporal del intervalo entre latidos/pulsos consecutivos.

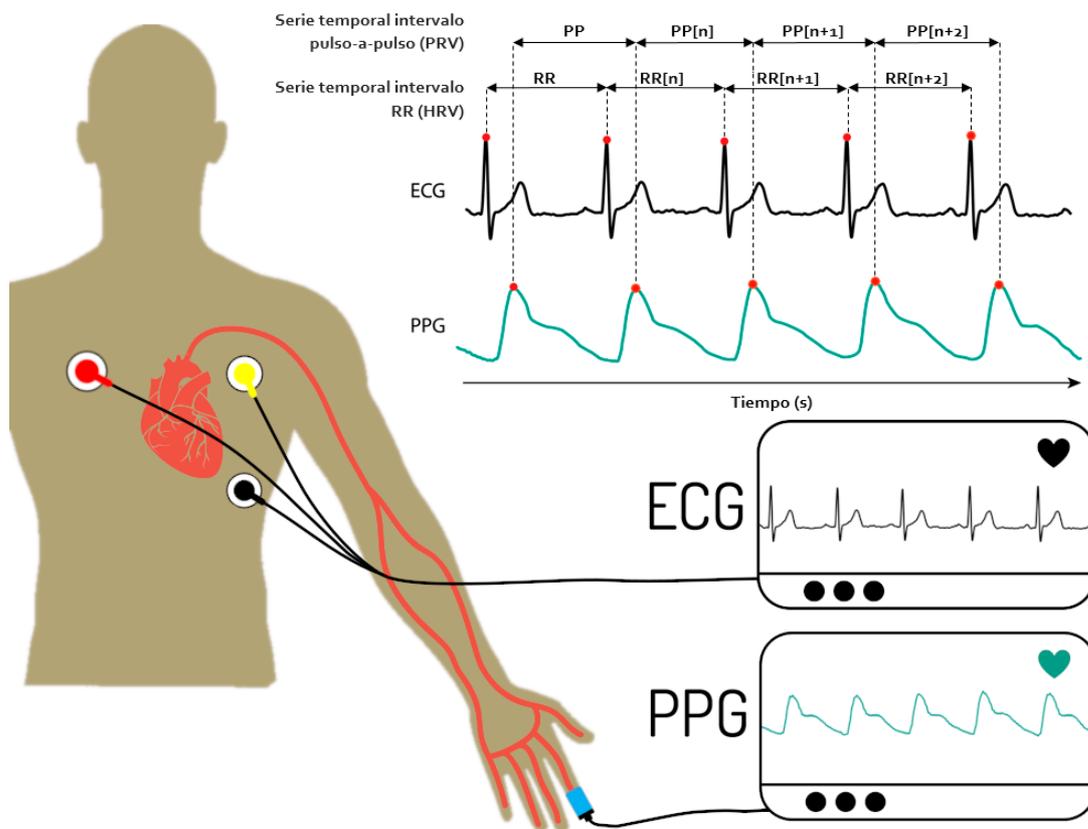


Figura 3. Obtención de la señal de variabilidad de frecuencia de pulso (PRV) como la serie temporal del intervalo pulso-a-pulso y su relación con la señal HRV tradicional derivada del ECG.

La señal PRV se obtuvo mediante el oxímetro de pulso portátil WristOx2 3150 (Nonin Medical Inc., Plymouth, MI, EE.UU.). Previamente al análisis se realizó un preprocesado de la señal para detectar y eliminar latidos prematuros e intervalos pulso-a-pulso no fisiológicos asociados a una pérdida transitoria de contacto con el sensor causada por movimientos del paciente. En particular, se eliminaron las muestras de la señal PRV que reflejaban intervalos inferiores a 0.33 s, superiores a 1.50 s o que diferían más de 0.66 s con el intervalo pulso-a-pulso previo. Por último, todos los segmentos de 5 min con una tasa de artefactos >1% se excluyeron de los análisis posteriores [85, 254]. En la Figura 4 se muestra un ejemplo de registro PRV antes y después del procesado, tanto para un paciente de AOS posicional como no posicional.

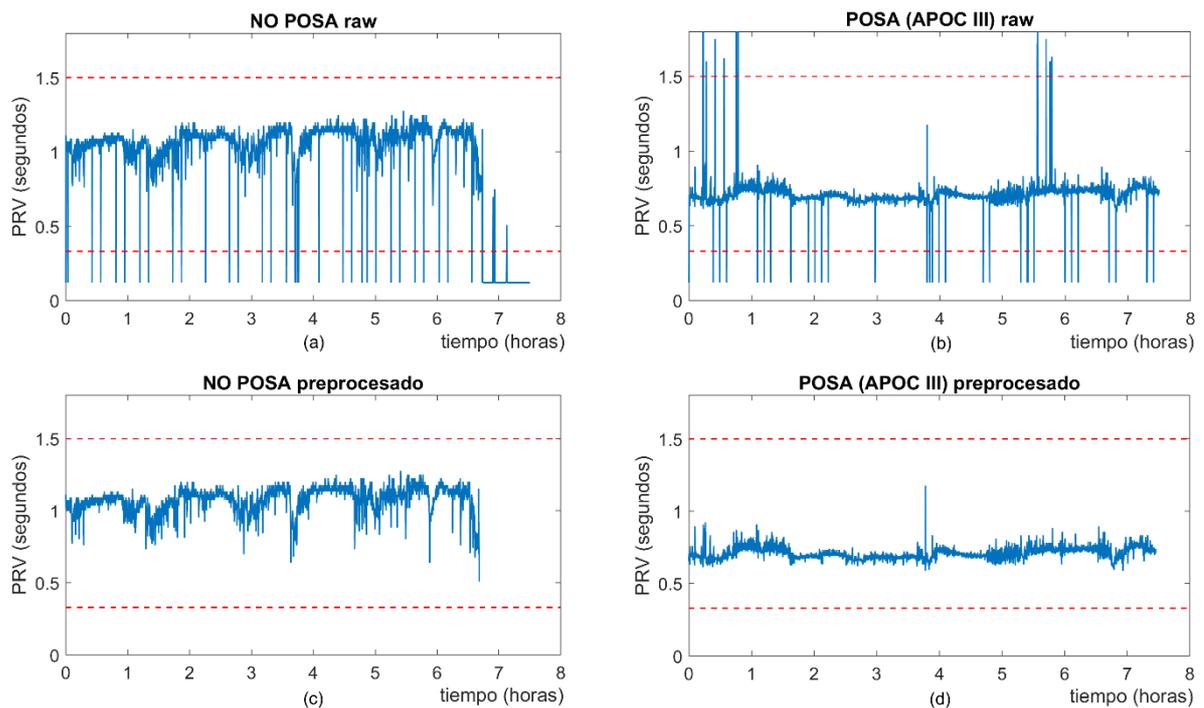


Figura 4. Señal de variabilidad de pulso (PRV) de dos pacientes representativos de apnea sin componente posicional (a, c) y diagnosticado de apnea obstructiva del sueño posicional (b, d). Los paneles (a) y (b) muestran la señal original (*raw*), mientras que los paneles (c) y (d) muestran las mismas señales tras el preprocesado implementado para eliminar los latidos espurios asociados a pérdidas de contacto con el sensor.

4.6.2. Análisis automático de la señal PRV

El análisis de la modulación autonómica cardiaca se realizó en términos de la señal PRV. Para ello, se caracterizó exhaustivamente el registro nocturno de esta señal mediante múltiples índices derivados de enfoques complementarios de procesado de señales biomédicas: (i) dominio del tiempo, (ii) dominio de la frecuencia, (iii) análisis no lineal.

4.6.2.1. Índices autonómicos en el dominio del tiempo

El estudio de la señal HRV se ha realizado tradicionalmente en el dominio del tiempo. El cálculo e interpretación de los índices temporales convencionales HRV es extensible al registro PRV, que es la señal empleada como sustituto en esta Tesis Doctoral. El análisis en el dominio del tiempo se realiza directamente sobre las muestras de la serie temporal pulso-a-pulso, proporcionando un conjunto de parámetros que caracterizan globalmente el tiempo entre pulsos [56]:

- i. Promedio del intervalo de pulso-a-pulso (*average pulse-to-pulse interval*, AVNN; ms). Se calcula como el valor medio de la serie temporal PRV. Es un índice de actividad autonómica global que proporciona el tiempo promedio entre pulsos consecutivos, es decir, el inverso de la frecuencia de pulso (*pulse rate*, PR).
- ii. Desviación estándar del intervalo pulso-a-pulso (*pulse-to-pulse standard deviation*, SDNN; ms). Se calcula como la desviación estándar de la serie temporal PRV. Es una de las medidas más utilizadas para caracterizar la dinámica de la señal PRV. Cuantifica la variabilidad global de la señal.
- iii. Valor cuadrático medio de las diferencias pulso-a-pulso (*root mean square of differences*, RMSSD; ms). Se calcula como la raíz cuadrada de la suma

de las diferencias entre intervalos pulso-a-pulso consecutivos. En presencia de un ritmo sinusal normal, refleja la actividad vagal, es decir, la influencia de la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo sobre la modulación cardíaca.

Los índices temporales se pueden aplicar tanto al registro PRV completo como a segmentos o fases del registro de longitud menor (segmentos consecutivos, fases del sueño particulares). En la presente Tesis Doctoral, los índices temporales de modulación autonómica se aplicaron sobre el registro preprocesado completo. Este procedimiento permite cuantificar el efecto acumulado a larga duración (*long-term*) sobre la dinámica cardíaca de la posición en la que duermen los pacientes de AOS.

4.6.2.2. *Índices autonómicos en el dominio de la frecuencia*

El análisis de las componentes espectrales de la señal HRV/PRV es el método más empleado para evaluar la dinámica cardíaca. A pesar de que existe una cierta controversia [255,256], está ampliamente aceptado que el análisis en el dominio de la frecuencia proporciona información útil sobre la modulación de la frecuencia cardíaca por el sistema nervioso autónomo (SNA). Particularmente, el análisis espectral se utiliza para estudiar cómo las dos ramas del SNA (simpática y parasimpática) influyen sobre la actividad cardíaca.

El análisis en el dominio de la frecuencia mediante la transformada de Fourier ha sido el método empleado tradicionalmente a la hora de estudiar la periodicidad en señales biomédicas y, en particular, de la actividad cardíaca [56]. El análisis espectral permite cuantificar las periodicidades de una serie de datos. En el campo de la medicina, el análisis de la frecuencia es fundamental para estudiar los mecanismos de control o modulación de los sistemas biológicos o la

periodicidad con la que se producen determinados eventos, como podrían ser por ejemplo las apneas. La densidad espectral de potencia (PSD) es la herramienta principal para analizar las componentes frecuenciales de una señal. Para estimar la función de la PSD existen diferentes técnicas, siendo el método de Welch basado en el periodograma obtenido mediante la transformada de Fourier una de las metodologías más utilizadas [257].

El análisis clásico de Fourier asume dos requisitos básicos en la serie de datos bajo estudio: (i) muestreo uniforme y (ii) estacionariedad. Con respecto a la frecuencia de muestreo, al proceder las muestras de la señal PRV de los instantes de tiempo en que se detecta cada pulso cardiaco, por naturaleza ésta es una señal no uniforme. Para conseguir un muestreo homogéneo, basta con interpolar las muestras de la serie temporal pulso-a-pulso a una frecuencia de muestreo mayor, tal y como se realiza comúnmente en el contexto de la señal HRV derivada del ECG. En esta Tesis Doctoral se ha aplicado una interpolación lineal para remuestrear la señal PRV a una frecuencia efectiva de 3.41 Hz [85]. En relación con la estacionariedad, ésta es una de las principales limitaciones de muchos métodos de procesado de la señal, ya que requieren que las propiedades estadísticas de la serie de datos no varíen a lo largo del tiempo, característica que no cumplen las señales biomédicas de forma general. Para abordar este problema, la señal bajo estudio se divide en segmentos más cortos, dónde sí es posible asumir la estacionariedad. En el contexto de la dinámica cardiaca, ya sea a través de la señal HRV tradicional como de la PRV derivada de la PPG, está ampliamente aceptado que la duración máxima de estos segmentos debe ser de 5 minutos para poder asumir estacionariedad [56]. Bajo esta premisa y teniendo en cuenta la frecuencia de muestreo tras la interpolación ($f_s = 3.41$ Hz), en la presente Tesis

Doctoral el análisis espectral se implementó segmentando cada señal PRV en épocas de 5 minutos (*i.e.*, 1024 muestras). De acuerdo con esto, para estimar la PSD mediante el método de Welch se empleó una ventana temporal de Hamming de 1024 muestras, con un solapamiento del 50% y transformada rápida de Fourier (FFT) de 2048 puntos. Estos valores han sido empleados previamente en la literatura [254, 258], permitiendo asegurar un balance adecuado entre la resolución temporal y la resolución espectral en la estimación de la PSD mediante el método de Welch.

Una vez estimada la función de la PSD, esta curva fue parametrizada empleando las bandas de frecuencia tradicionales en el marco de la modulación cardíaca [56, 85]:

- i. Potencia total de la señal (*total signal power*, P_T ; 1/Hz). Se mide como el área bajo la curva de la PSD en todo el espectro de la señal, desde 0 Hz a $fs/2$ Hz (1.705 Hz). Es una medida global de la influencia de todos los sistemas que modulan la actividad cardíaca (termorregulación, tensión arterial, respiración).
- ii. Potencia normalizada a muy bajas frecuencias (*normalized very low frequency power*, VLF_n ; u.n.). Se mide como el área bajo la curva de la PSD en la banda de muy bajas frecuencias (0.0033-0.04 Hz: ritmos entre 25 s y 5 min), normalizada con respecto a la potencia total de la señal. La actividad en la banda VLF está relacionada con los ritmos ligados a la influencia del sistema vagal y renina-angiotensina sobre la frecuencia del pulso.
- iii. Potencia normalizada a bajas frecuencias (*normalized low frequency power*, LF_n ; u.n.). Se mide como el área bajo la curva de la PSD en la

- banda de bajas frecuencias (0.04-0.15 Hz: ritmos entre 2.5 y 9 ciclos por minuto), normalizada con respecto a la potencia total de la señal. La actividad en la banda LF captura la modulación de la frecuencia de pulso conjuntamente por las ramas simpática y vagal del sistema nervioso autónomo.
- iv. Potencia normalizada a altas frecuencias (*normalized high frequency power*, HF_n; u.n.). Se mide como el área bajo la curva de la PSD en la banda de altas frecuencias (0.04-0.15 Hz: ritmos entre 9 y 24 ciclos por minuto), normalizada con respecto a la potencia total de la señal. Cuantifica exclusivamente la influencia del sistema nervioso parasimpático, reflejando por tanto la actividad vagal.
 - v. Balance simpático-vagal (*sympatho-vagal balance*, LF/HF; u.n.). Se mide como el cociente entre la potencia (magnitud de la actividad) a bajas y a altas frecuencias. Permite cuantificar cuál de las dos ramas del sistema nervioso autónomo tiene mayor influencia neta sobre la actividad cardiaca (>1: rama simpática; <1: rama parasimpática).

Para una mayor caracterización de los mecanismos de modulación de la frecuencia del pulso en el dominio de la frecuencia, se aplicó también la entropía espectral de Shannon (*Shannon spectral entropy*, SSE). Esta entropía parametriza la forma del espectro de potencia de una señal, de modo que valores de SSE elevados se asocian con una distribución uniforme de la potencia a lo largo de las frecuencias (espectro más “plano” u homogéneo), lo que se interpreta con una mayor irregularidad en el dominio del tiempo por la ausencia de un sistema de modulación dominante sobre los demás. Por el contrario, valores de SSE más

bajos son representativos de un espectro cuya potencia está concentrada en una banda de frecuencias particular (presencia de un pico significativo en el espectro), lo que refleja mayor regularidad o periodicidad en el dominio del tiempo, es decir, influencia dominante sobre la dinámica cardíaca de un sistema en particular [258]. En la presente Tesis Doctoral, la entropía espectral se calculó en todo el espectro (SSE_T) y en las bandas espectrales clásicas de muy bajas frecuencias (SSE_{VLF}), bajas frecuencias (SSE_{LF}) y altas frecuencias (SSE_{HF}).

4.6.2.3. Análisis no lineal. La entropía de múltiples escalas.

La dinámica cardiovascular ha sido estudiada tradicionalmente empleando herramientas de análisis lineal, principalmente estadísticos derivados del histograma de datos en el dominio del tiempo y de la medida de amplitudes y potencias derivadas de la PSD en el dominio de la frecuencia. Estas técnicas clásicas han demostrado ser muy eficaces a la hora de analizar la distribución de los datos y la magnitud y periodicidad de los cambios tanto de la señal HRV como de la de PRV [56,85]. Sin embargo, es ampliamente conocido que la dinámica de los sistemas biológicos y, por tanto, de las señales biomédicas derivadas, presentan una fuerte actividad no lineal [259,260]. Por tanto, aunque las técnicas lineales convencionales proporcionan información útil, no son capaces de explicar por sí solas toda la dinámica cardíaca. En este sentido, las técnicas no lineales permiten capturar y parametrizar la organización de una serie de datos, proporcionando información relevante y complementaria a la proporcionada por los métodos lineales sobre las señales biomédicas en general y la dinámica cardíaca en particular.

En el campo de la dinámica no lineal, el concepto de entropía como medida de desorden derivado de la termodinámica ha sido ampliamente aplicado para

cuantificar la dinámica no lineal de diferentes señales biomédicas. Entre las múltiples medidas de entropía propuestas en la literatura, la entropía muestral (*sample entropy*, SampEn) es una de las más extendidas [261], con numerosas aplicaciones sobre señales cardiorrespiratorias, como en HRV [52, 259,262] o PRV [254,263], flujo de aire [264] u oximetría nocturna [265,266].

Sin embargo, los sistemas de control fisiológico, como la modulación cardíaca, se caracterizan por una dinámica compleja que refleja fluctuaciones dependientes del tiempo. En este sentido, existen algoritmos no lineales que permiten detectar cambios en la entropía a lo largo de diferentes escalas de tiempo, aspecto que no suele ser tenido en cuenta habitualmente por los enfoques tradicionales de cuantificación de la entropía [267]. De forma particular, la entropía de múltiples escalas (*multiscale entropy*, MSE) permite cuantificar la complejidad de una serie temporal desde las múltiples escalas temporales inherentes a las señales biomédicas.

El algoritmo MSE permite caracterizar el comportamiento dinámico de un registro fisiológico construyendo y analizando diferentes versiones de la señal, cada una correspondiente a una escala temporal ($\tau \geq 1$) cada vez más profunda [267, 268]. Estas nuevas versiones parten del registro original (escala $\tau = 1$), creando las sucesivas versiones “de grano grueso” promediando las muestras de la señal en segmentos no solapados de longitud τ . En cada nueva versión de grano grueso se aumenta la longitud del segmento ($\tau = \tau + 1$), es decir, la escala temporal de análisis. Para cada escala de tiempo y su secuencia de grano grueso correspondiente, se calcula una medida de entropía de escala única, de modo que la curva MSE se obtiene representando la entropía como una función de τ . En esta Tesis Doctoral se utilizó el algoritmo de SampEn para estimar la entropía. Además,

de acuerdo con las recomendaciones de Richman & Moorman [261], se estableció una escala de tiempo máxima $\tau = 14$ para garantizar que el número de muestras de la serie (que disminuye con cada versión de grado grueso) es suficiente como para realizar una estimación fiable de la entropía en la escala de tiempo más elevada. A la hora de interpretar las curvas MSE (que representan la evolución de *SampEn* en las diferentes escalas), las señales que muestran valores de entropía más elevados para la mayoría de las escalas temporales son más complejas que aquellas que alcanzan entropías más bajas en la misma región. En la presente Tesis Doctoral, la MSE se utilizó para evaluar la dinámica no lineal de los registros PRV de los grupos de pacientes POSA y no POSA. Una vez construida la curva MSE para cada paciente, esta fue parametrizada mediante el valor individual de entropía en escalas de particular relevancia (*SampEn τ*).

4.7. Análisis estadístico

El software Matlab R2020a (The MathWorks Inc., Natick, MA, EE. UU.) se empleó para implementar los métodos de procesamiento automático de la señal PRV, mientras que el análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando el paquete SPSS Statistics 24 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

La prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov confirmó que las variables del estudio no seguían una distribución normal, mientras que el test de Levene indicó que muchas de ellas no eran homocedásticas (igualdad de varianzas) entre los grupos bajo análisis (No-POSA vs. POSA). En consecuencia, se realizó un análisis descriptivo de las variables (socio-demográficas, historial clínico, polisomnográficas, pulsioximétricas y derivadas del procesamiento de la señal PRV) en términos de la mediana y del rango intercuartil (primer cuartil o percentil

del 25%, tercer cuartil o percentil del 75%). Los diagramas de cajas (*boxplots*) se emplearon como herramienta gráfica cualitativa para describir cada una de las distribuciones de datos. El extremo inferior de cada caja representa el valor del primer cuartil de la distribución, mientras que el extremo superior representa el tercer cuartil y la línea que divide cada caja en dos partes representa la mediana de los datos. Cada diagrama incluye además una medida de la variabilidad global de los datos, que se representa mediante los denominados “bigotes” (*whiskers*). El “bigote” inferior se extiende hasta 1.5 veces el rango intercuartil (Q3-Q1) por debajo de Q1, mientras que el “bigote” superior se extiende 1.5 veces el rango intercuartil (Q3-1) por encima de Q3. Todos los valores de la distribución fuera de estos márgenes de variación son considerados como valores anómalos (*outliers*).

De igual forma, se aplicó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para evaluar las diferencias estadísticas entre los pacientes sin POSA y POSA para las variables continuas cuantitativas. Para las variables categóricas se empleó la prueba Chi-cuadrado. Para todas las comparaciones globales entre los grupos posicional y no posicional se aplicó un umbral de significación estadística igual a 0.05.

Dado que el criterio de diagnóstico empleado (APOC) permitía identificar 3 grupos de pacientes en función del beneficio que obtendrían al tratar e, idealmente, eliminar las apneas posicionales (APOC I: curación; APOC II: reducción categoría de severidad; APOC III: mejora de calidad de vida), se decidió implementar un análisis multiclase para evaluar las diferencias entre estos grupos. En este enfoque multiclase se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Además, se implementó un análisis entre grupos 2-a-2 (*pairwise post-hoc analysis*) utilizando el test de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre cada par particular

de grupos de pacientes (No APOC vs. APOC I; No APOC vs. APOC II; No APOC vs. APOC III; APOC I vs. APOC II; APOC I vs. APOC III; APOC II vs. APOC III). Para corregir el error asociado a las comparaciones múltiples, se utilizó el procedimiento de la diferencia mínima significativa de Fisher (*Fisher's least discriminant difference*). Todas las comparaciones que arrojaron p -valores <0.05 se consideraron estadísticamente significativas. Finalmente, se valoró la asociación lineal entre los índices de modulación cardíaca y las variables polisomnográficas utilizando el índice de correlación de Spearman no paramétrico.

5. RESULTADOS

5.1. Población bajo estudio

Se incluyeron inicialmente en el estudio a un total de 409 pacientes, de los cuales 7 sujetos no llegaron a realizar ninguna de las pruebas de sueño contempladas en el protocolo (tasa de abandono del 1.7%). En un 16.4% de los casos la polisomnografía no fue valorable, siendo el motivo fundamental la pérdida de la señal electroencefalográfica (37 pacientes). El resto de las causas de exclusión del estudio incluyeron baja calidad de otras señales (flujo aéreo: 7 pacientes; oximetría: 2 pacientes), tiempo de sueño (1 paciente) o de registro (7 pacientes) insuficiente, fallos técnicos del dispositivo (10 pacientes) o desviaciones del protocolo (2 pacientes). Con respecto a la señal de pulsioximetría portátil, un total de 20 estudios (5.0%) fueron excluidos (tiempo de registro insuficiente: 13 pacientes; eliminada durante el preprocesado: 4 pacientes; desviaciones del protocolo: 3 pacientes). Finalmente, en un total de 320 pacientes se obtuvieron correctamente ambos registros (no supervisados en el domicilio), tanto la polisomnografía como la pulsioximetría nocturna. La Figura 5 muestra el diagrama de flujo de pacientes, detallando los motivos de retirada del estudio.

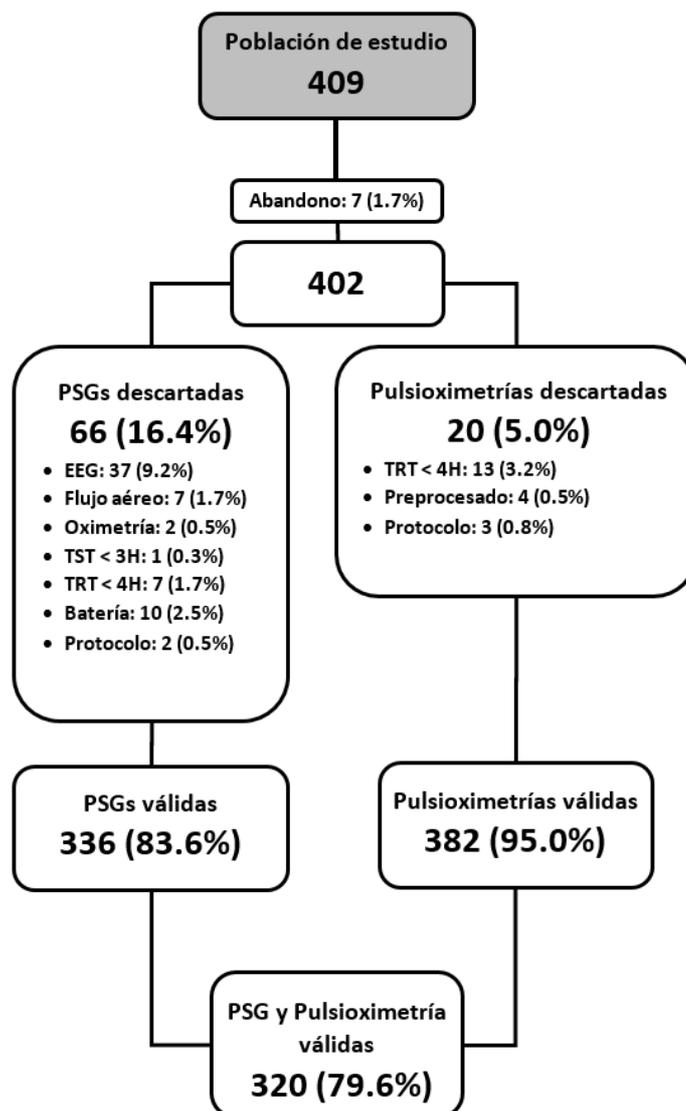


Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes. Se muestran los procedimientos realizados (PSG y pulsioximetría no supervisadas en domicilio) y los estudios descartados.

5.2. Influencia del criterio de diagnóstico de AOS posicional

Con respecto a la prevalencia de POSA, se evidenció una gran variabilidad según el criterio de referencia utilizado, desde un 19.1% de pacientes diagnosticados de POSA utilizando el criterio de Mador, hasta el 53% de POSA confirmada según las especificaciones de Levendowski. La Tabla 7 resume la prevalencia de POSA y los niveles de gravedad de AOS para los diferentes criterios diagnósticos más comunes en la literatura.

Tabla 7. Clasificación de POSA y gravedad según los distintos autores.

	Pacientes AOS positivo y t_{posicional} representativo	POSA	AOS leve	AOS moderado	AOS grave
Cartwright, n (%)	298 (93.1%)	153 (51.3%)	37 (24.2%)	62 (40.5%)	54 (35.3%)
Marklund, n (%)	207 (64.7%)	61 (29.5%)	22 (36.1%)	29 (47.5%)	10 (16.4%)
Mador, n (%)	298 (93.1%)	57 (19.1%)	25 (43.8%)	16 (28.1%)	16 (28.1%)
Bignold, n (%)	196 (61.3%)	67 (34.2%)	0 (0%)	50 (74.6%)	17 (25.4%)
Levendowski, n (%)	251 (78.4%)	133 (53.0%)	32 (24.1%)	51 (38.3%)	50 (37.6%)
Frank (APOC), n (%)	233 (72.8%)	129 (55.4%)	20 (15.5%)	56 (43.4%)	53 (41.1%)

Los datos se proporcionan en términos de su número y porcentaje, n (%). Los porcentajes globales de POSA se calculan con respecto al total de pacientes con AOS que muestran tiempos posicionales representativos de acuerdo con cada uno de los criterios recogidos en la Tabla 6. Los porcentajes de gravedad de la AOS se proporcionan con respecto al total de pacientes POSA para cada criterio individual. AOS: apnea obstructiva del sueño; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; t_{posicional}: tiempo de sueño en cada posición (supino y no supino)

Los criterios de Mador, Bignold y Marklund arrojaron prevalencias de POSA significativamente inferiores al resto de criterios, con valores del 19.1%, 34.2% y 29.5% para cada uno de ellos, respectivamente. Por el contrario, los enfoques de Cartwright, Levendowski y Frank arrojaron prevalencias superiores y bastante similares entre sí, en torno al 50% de la muestra.

La clasificación APOC presentó una prevalencia comparable a la de Cartwright, si bien el número de pacientes identificados como graves fue mayor en la APOC (41.1% vs. 35.7%). De igual modo, los criterios Frank y Levendowski mostraron cierta similitud en términos globales (55.4% vs. 53% de diagnóstico de POSA), aunque la distribución de los grupos de gravedad de la AOS estaba bastante desbalanceada bajo ambos criterios, especialmente en los niveles extremos (POSA con AOS leve: 15.5% vs. 24.1%; POSA con AOS grave: 41.1% vs. 37.6%). Por el contrario, la presencia de POSA fue mucho más prevalente en pacientes con AOS leve bajo los criterios de Mador (43.8%) y Marklund (36.1%).

5.3. Caracterización de pacientes con POSA según criterio APOC

5.3.1. Características antropométricas y antecedentes

En relación con el diagnóstico de POSA mediante el criterio primario bajo estudio en la presente Tesis Doctoral (criterio APOC), de los 320 estudios conjuntos válidos, 87 (27.2%) no cumplían la condición de permanecer más de un 10% del tiempo de sueño tanto en posición supina como no supina o no presentaban una AOS (IAH total <5 eventos/h), siendo excluidos de los análisis posteriores bajo el enfoque APOC. En la Figura 6 se muestra la distribución de pacientes con diagnóstico confirmado de AOS en función del porcentaje de tiempo que permanecieron en decúbito supino. Un 38.2% de los pacientes durmieron más del 50% de la noche en supino, mientras que en un 14% de la muestra el porcentaje de tiempo fue inferior al 10%. Así, un total de 233 pacientes constituyeron la muestra bajo estudio, ajustándose al tamaño mínimo estimado.

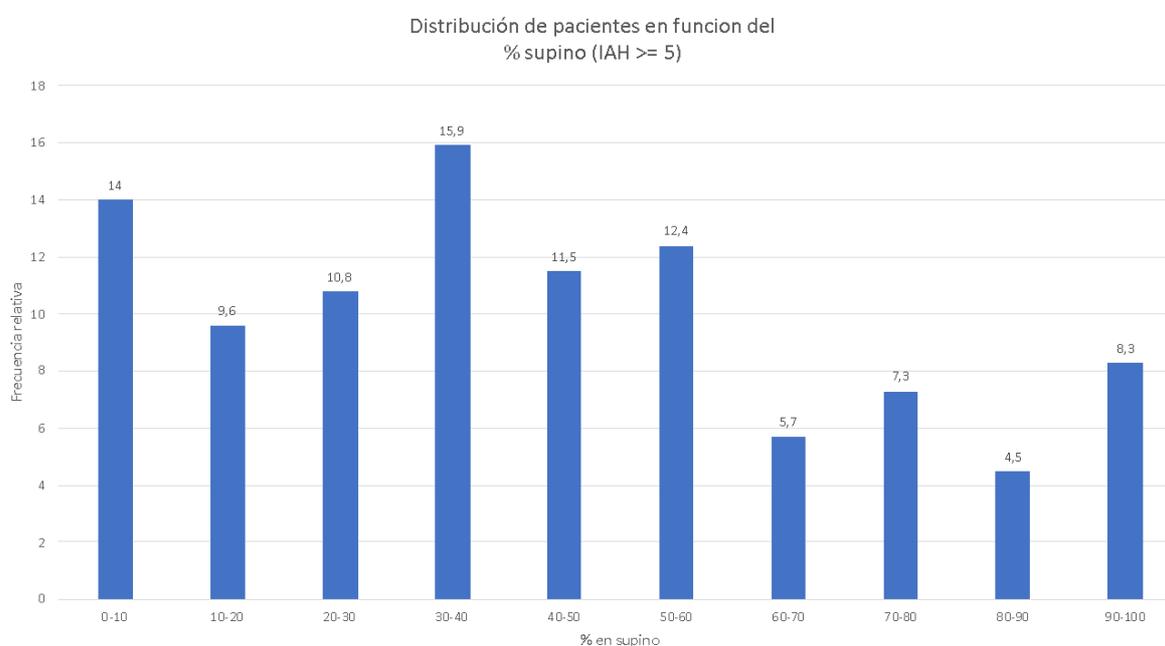


Figura 6. Distribución de la muestra en función del tiempo de sueño en decúbito supino. Los porcentajes (frecuencia relativa) se proporcionan con respecto al número total de pacientes válidos con diagnóstico positivo de AOS. IAH: índice de apnea-hipopnea.

En la Tabla 8 se presentan las características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio, junto con las comorbilidades asociadas más frecuentes. Así mismo, se especifican las medicaciones más comunes que podrían afectar a la regulación cardíaca. La edad mediana de la muestra fue de 57 años (rango 46-65), siendo el 71.1% varones. El IMC mediano fue de 28.9 kg/m² (rango 26.1-32.4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de edad o sexo, si bien los pacientes con POSA mostraron valores de IMC significativamente más bajos que los sujetos del grupo No-POSA (27.7 vs. 29.8 kg/m²; $p < 0.05$).

Las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron hipertensión arterial (30.5%), dislipidemia (24.9%), insuficiencia cardíaca (9.9%), diabetes (8.2%) y EPOC (8.2%). Otras enfermedades cardiovasculares graves como el ictus o el infarto de miocardio fueron minoritarias en la muestra bajo estudio. En relación a la medicación de base, un 15.5% tomaban betabloqueantes y un 3% calcio-antagonistas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos posicional y no posicional ni en términos de comorbilidades ni de medicaciones.

En cuanto a la gravedad de la apnea del sueño, la AOS moderada fue predominante entre los pacientes con POSA (73.5% vs. 26.5%; $p < 0.05$), mientras que el número de pacientes con AOS leve fue significativamente menor en el grupo con influencia posicional (37.7% vs. 62.3%; $p < 0.05$). En general, los pacientes graves fueron notablemente predominantes en nuestra muestra y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos bajo estudio con respecto a la AOS grave.

Tabla 8. Características sociodemográficas, antropométricas, enfermedades asociadas y prevalencia de la AOS en los grupos bajo estudio.

	Muestra	No-POSA	POSA	p
Nº de pacientes (%)	233	104 (44,6%)	129 (55,4%)	-
Nº de hombres (%)	167 (71,7%)	74 (71,2%)	93 (72,1%)	0,874
Edad (años)	57,0 (46,0, 65,0)	57,5 (49,0, 67,0)	56,0 (44,8, 63,0)	0,058
IMC (kg/m ²)	28,9 (26,1, 32,4)	29,8 (26,6, 34,7)	27,7 (26,0, 31,3)	<0,05
Prevalencia de apnea del sueño				
IAH 5-15, <i>n</i> (%)	53 (22,7%)	33 (62,3%)	20 (37,7%)	<0,05
IAH 15-30, <i>n</i> (%)	68 (29,2%)	18 (26,5%)	50 (73,5%)	<0,05
IAH > 30, <i>n</i> (%)	112 (48,1%)	53 (47,3%)	59 (52,7%)	0,427
Comorbilidades				
Diabetes, <i>n</i> (%)	19 (8,2%)	8 (7,7%)	11 (8,5%)	0,817
Hipertensión, <i>n</i> (%)	71 (30,5%)	36 (34,6%)	35 (27,1%)	0,217
Fibrilación auricular, <i>n</i> (%)	14 (6,0%)	5 (4,8%)	9 (7%)	0,489
Card. isquémica, <i>n</i> (%)	16 (6,9%)	6 (5,8%)	10 (7,8%)	0,552
Dislipidemia, <i>n</i> (%)	58 (24,9%)	27 (26,0%)	31 (24%)	0,735
EPOC, <i>n</i> (%)	19 (8,2%)	12 (11,5%)	7 (5,4%)	0,090
Enf. cerebrovascular, <i>n</i> (%)	5 (2,2%)	4 (3,9%)	1 (0,8%)	0,108
Insuficiencia cardíaca, <i>n</i> (%)	23 (9,9%)	12 (11,5%)	11 (8,5%)	0,444
Infarto de miocardio, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Medicación				
Beta-bloqueantes, <i>n</i> (%)	36 (15,5%)	17 (16,4%)	19 (14,7%)	0,734
Antagonistas calcio, <i>n</i> (%)	7 (3,0%)	3 (2,9%)	4 (3,1%)	0,924

Los datos se presentan en términos de su media y rango intercuartil [1^{er} cuartil, 3^{er} cuartil] para las variables cuantitativas o número (porcentaje) para las variables cualitativas. POSA: Apnea obstructiva de sueño posicional; *p*: significación estadística; IAH: índice apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5.3.2. Características polisomnográficas y pulsioximétricas

La Tabla 9 resume el estudio polisomnográfico a través de los índices más comunes para los grupos de pacientes sin POSA y con POSA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la estadificación de las fases del sueño. Con respecto a la cuantificación de los eventos respiratorios, no se observaron diferencias estadísticas entre los grupos, tanto para el IAH total como para los índices individuales de apnea e hipopnea. Por el contrario, los pacientes con POSA mostraron un IAH significativamente más bajo durante la fase de sueño REM que los sujetos sin POSA (28.2 vs. 41.9 eventos/h; $p < 0.05$). Igualmente, los pacientes con POSA se caracterizaron por un IAH en posición no supino significativamente menor que el grupo de pacientes No-POSA (10.9 vs. 31.0 eventos/h; $p < 0.05$). No se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos ni en el IAH en decúbito supino ni en el tiempo de sueño en dicha posición. Se observó una tendencia hacia mayores valores de IAH en supino en el grupo de pacientes con POSA (51.0 vs. 41.3 eventos/h; $p = 0.067$), pero sin llegar a ser estadísticamente significativa. De manera similar, los pacientes con POSA y sin POSA no mostraron diferencias significativas en la duración promedio de los eventos respiratorios ni en el índice de *arousals*.

En cuanto a la pulsioximetría nocturna portátil, la Tabla 10 muestra los valores promedio de todas las variables proporcionadas por el dispositivo para los grupos bajo estudio. No hubo diferencias significativas entre pacientes con y sin POSA en términos de los índices de desaturación de oxígeno mayores al 3% y al 4%. En cuanto a las medidas de hipoxemia, los pacientes con POSA mostraron niveles de hipoxemia significativamente más leves que los sujetos del grupo No-

POSA en términos de tiempo acumulado con una saturación por debajo del 90% (6.9% vs. 12.1%; $p < 0.05$) y saturación mínima (81.0% vs. 76.0%; $p < 0.05$).

Tabla 9. Índices polisomnográficos de los pacientes con POSA y sin POSA.

	No-POSA (N = 104)	POSA (N = 129)	p-valor
Estadía de fases del sueño			
TRT (min)	450 [449, 450]	450 [432, 450]	0.373
TST (min)	389 [354, 414]	396 [350, 419]	0.465
Lat. sueño (min)	9.7 [0.0, 22.8]	4.5 [0.0, 20.1]	0.207
N1 (%)	12.7 [7.9, 19.7]	10.9 [6.4, 16.2]	0.054
N2 (%)	36.3 [30.0, 44.4]	34.8 [30.3, 42.7]	0.479
N3 (%)	27.4 [19.4, 33.5]	28.4 [21.5, 34.0]	0.202
REM (%)	22.4 [17.4, 26.7]	23.7 [19.1, 27.4]	0.111
Lat. REM (min)	71.3 [46.3, 108.3]	72.5 [45.3, 95.6]	0.427
Cuantificación de eventos respiratorios			
IA (eventos/h)	5.8 [1.7, 22.7]	4.6 [1.4, 12.5]	0.096
IH (eventos/h)	19.1 [10.3, 32.2]	19.9 [12.9, 28.7]	0.845
IAH (eventos/h)	32.5 [13.1, 63.0]	27.7 [17.6, 41.3]	0.160
IAH _{REM} (eventos/h)	41.9 [23.4, 65.2]	28.2 [15.8, 54.5]	<0.05
IAH _{NREM} (eventos/h)	28.9 [11.3, 60.9]	25.0 [14.1, 38.8]	0.153
IAH _{SUP} (eventos/h)	41.3 [16.3, 69.4]	51.0 [31.8, 67.9]	0.067
IAH _{NSUP} (eventos/h)	31.0 [10.0, 55.2]	10.9 [4.3, 24.1]	<0.05
TS _{SUP} (%)	40.9 [27.7, 58.8]	44.4 [31.6, 58.8]	0.352
T _{AVG} evento (s)	23.5 [21.0, 26.6]	22.9 [20.9, 26.1]	0.793
IA _{TOT} (eventos/h)	21.9 [13.1, 37.4]	19.1 [12.1, 25.5]	0.056
IA _{RESP} (eventos/h)	12.7 [5.3, 29.9]	11.6 [7.2, 17.1]	0.247

Los datos se presentan en términos de mediana y [1^{er}, 3^{er} cuartil]. IAH: índice de apnea-hipopnea; IAH_{NREM}: índice de apnea-hipopnea durante sueño no-REM; IAH_{NSUP}: índice de apnea-hipopnea durante sueño en posición no supina; IAH_{REM}: índice de apnea-hipopnea durante sueño REM; IAH_{SUP}: índice de apnea-hipopnea durante sueño en posición supina; IA: índice de apnea; IA_{RESP}: índice de *arousal* respiratorio; IA_{TOT}: índice de *arousal* total; IH: índice de hipopnea; N1 – N3: porcentaje de tiempo en fases de sueño N1, N2 y N3; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; REM: porcentaje de tiempo de sueño en fase REM; Lat. sueño: latencia de sueño; T_{AVG} evento: duración media de los eventos; TS_{SUP}: tiempo de sueño en decúbito supino; TRT: tiempo total de registro; TST: tiempo total de sueño.

Tabla 10. Índices oximétricos y de pulso cardiaco proporcionados por el dispositivo portátil de pulsioximetría para los pacientes No-POSA y POSA.

	No-POSA (N = 104)	POSA (N = 129)	p-valor
TRT (min)	450 [450, 450]	450 [450, 450]	0.337
ODI ₃ (eventos/h)	24.1 [13.1, 49.9]	23.3 [14.3, 36.4]	0.110
ODI ₄ (eventos/h)	13.3 [6.1, 37.7]	14.2 [6.7, 22.3]	0.093
CT90 (%)	12.1 [2.9, 40.0]	6.9 [1.0, 17.2]	<0.05
SpO ₂ MIN (%)	76.0 [69.5, 81.5]	81.0 [76.0, 85.0]	<0.05
SpO ₂ AVG(noEv3%) (%)	92.1 [90.5, 93.4]	92.6 [91.2, 93.7]	0.079
SpO ₂ AVG(noEv4%) (%)	92.1 [90.3, 93.2]	92.5 [91.2, 93.5]	0.068
SpO ₂ AVG(inEv3%) (%)	89.1 [86.5, 90.5]	89.4 [88.1, 90.8]	<0.05
SpO ₂ AVG(inEv4%) (%)	88.1 [85.5, 89.6]	88.8 [87.5, 90.1]	<0.05
PR _{AVG} (lpm)	63.9 [58.0, 69.6]	62.8 [56.2, 68.2]	0.108
PR _{MIN} (lpm)	46.0 [39.0, 51.0]	47.0 [40.8, 52.0]	0.429
PR _{MAX} (lpm)	100.0 [90.0, 111.5]	95.0 [86.0, 108.3]	<0.05

Los datos se presentan en términos de mediana y [1^{er}, 3^{er} cuartil]. CT90: porcentaje de tiempo acumulado con valores de saturación por debajo de 90%; lpm: latidos por minuto; ODI₃: índice de desaturación del 3%; ODI₄: índice de desaturación del 4%; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; PR_{AVG}: frecuencia de pulso promedio; PR_{MAX}: frecuencia de pulso máxima; PR_{MIN}: frecuencia de pulso mínima; SpO₂AVG(inEv3%): saturación de oxígeno en sangre promedio en las desaturaciones >3%; SpO₂AVG(inEv4%): saturación de oxígeno en sangre promedio en las desaturaciones >4%; SpO₂AVG(noEv3%): saturación de oxígeno en sangre promedio eliminando las desaturaciones >3%; SpO₂AVG(noEv4%): saturación de oxígeno en sangre promedio eliminando las desaturaciones >4%; SpO₂MIN: saturación de oxígeno en sangre mínima; TRT: tiempo total de registro.

Los pacientes del grupo POSA mostraron saturaciones promedio leves, aunque significativamente más altas que los sujetos No-POSA durante las desaturaciones, tanto >3% (89.4% vs. 89.1%; $p < 0.05$) como >4% (88.8% vs. 88.1%; $p < 0.05$). Con respecto a la frecuencia de pulso general, no se encontraron diferencias estadísticas en términos de las frecuencias promedio y mínima, mientras que los pacientes con POSA mostraron tasas máximas significativamente más bajas que los sujetos sin POSA (95.0 vs. 100.0 lpm; $p < 0.05$).

5.3.3. Influencia sobre la somnolencia, calidad de sueño y calidad de vida

Las Tablas 11 y 12 resumen el estudio de la influencia de la componente posicional sobre el grado de somnolencia, calidad del sueño y calidad de vida. No se observaron diferencias significativas entre los grupos No-POSA y POSA en términos de la escala de somnolencia de Epworth ni en relación al índice de calidad de sueño de Pittsburg.

En cuanto a la calidad de vida estimada mediante el test EuroQoL-5D, no se observaron diferencias significativas entre los grupos No-POSA y POSA para los módulos de Movilidad, Cuidado Personal, Actividades cotidianas y Dolor/Malestar (dimensiones 1 a 4). Por el contrario, sí se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en el módulo de Ansiedad y Depresión.

5.3.4. Influencia de la posición en la adherencia a la CPAP

En la Tabla 13 se presentan los datos de uso de CPAP obtenidos mediante el programa de telemonitorización para los grupos No-POSA y POSA. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para ninguna de las variables monitorizadas. Sin embargo, es destacable la tendencia casi significativa (p -valor = 0.067) de los pacientes del grupo POSA a utilizar la CPAP un menor número de noches en el periodo de estudio en comparación con los pacientes que no tienen influencia de la posición (87.98% vs. 93.17%).

Tabla 11. Evaluación de somnolencia y calidad de sueño para los grupos No-POSA y POSA.

	No-POSA (N = 104)	POSA (N = 129)	p-valor
Epworth	10.0 [7.0, 14.8]	11.0 [7.0, 15.0]	0.329
PSQI	9.0 [6.0, 12.5]	9.0 [6.0, 12.0]	0.955

Los datos se presentan en términos de mediana y rango [1^{er} cuartil, 3^{er} cuartil]. POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; PSQI: índice de calidad de sueño de Pittsburg.

Tabla 12. Evaluación de la calidad de vida mediante el cuestionario EuroQoL-5D para los grupos No-POSA y POSA.

	No-POSA (N = 104)	POSA (N = 129)	p-valor
Módulo de Movilidad			
Nada limitado	89 (85.6%)	109 (84.5%)	
Moderadamente limitado	13 (12.5%)	15 (11.6%)	0.883
Muy limitado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Módulo de Cuidado Personal			
Nada limitado	98 (94.2%)	120 (93.0%)	
Moderadamente limitado	3 (2.9%)	3 (2.3%)	0.961
Muy limitado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Módulo de Actividades Cotidianas			
Nada limitado	91 (87.5%)	104 (80.6%)	
Moderadamente limitado	10 (9.6%)	20 (15.5%)	0.214
Muy limitado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Módulo de Dolor / Malestar			
Nada limitado	62 (59.6%)	82 (63.6%)	
Moderadamente limitado	33 (31.7%)	31 (24.0%)	0.362
Muy limitado	6 (5.8%)	11 (8.5%)	
Módulo de Ansiedad / Depresión			
Nada limitado	50 (48.1%)	84 (65.1%)	
Moderadamente limitado	43 (41.3%)	31 (24.0%)	<0.05
Muy limitado	9 (8.7%)	9 (7.0%)	

Los datos se proporcionan en términos del número de casos y su porcentaje con respecto al total, n (%). POSA: apnea obstructiva del sueño posicional.

5.3.5. Análisis multiclase según las categorías APOC

De los 129 pacientes diagnosticados como POSA de acuerdo con el criterio APOC, 37 (15.8%) se ajustaron a las características de la categoría APOC I (curación), 77 (33.0%) a la categoría APOC II (reducción notable de la gravedad) y 15 (6.4%) a la clase APOC III (beneficio en calidad de vida).

Tabla 13. Uso de la CPAP en el periodo de estudio para los grupos No-POSA y POSA.

	No-POSA (N = 104)	POSA (N = 129)	p-valor
Uso (h)	5.62 [3.72, 6.59]	5.29 [3.61, 6.26]	0.435
Uso _{REL} (h)	6.26 [5.40, 6.85]	6.20 [5.30, 6.70]	0.628
N%	93.17 [72.34, 98.36]	87.98 [64.30, 95.08]	0.067
N% >4h	81.69 [46.79, 92.89]	76.61 [52.19, 88.52]	0.252
IAH res (eventos/h)	2.35 [1.32, 4.49]	2.08 [0.91, 4.10]	0.306
IAC res (eventos/h)	1.09 [0.463, 2.128]	0.78 [0.28, 2.20]	0.192
IAO res (eventos/h)	0.19 [0.08, 0.45]	0.26 [0.09, 0.62]	0.157
Fugas (litros)	1.75 [0.47, 3.68]	0.76 [0.30, 2.76]	0.092
Fugas p95 (litros)	10.94 [5.26, 14.81]	8.49 [4.69, 15.07]	0.231

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil].

Fugas p95: percentil 95% de las fugas; IAC res: índice de apneas centrales residual; IAH res: índice de apnea-hipopnea residual; IAO res: índice de apneas obstructivas residual; N%: porcentaje de noches que utiliza la CPAP; N% >4: porcentaje de noches que utiliza la CPAP al menos 4 horas; Uso_{REL}: uso relativo.

En la Tabla 14 se muestran las características demográficas y antropométricas de la población bajo estudio en función de las categorías establecidas por la clasificación APOC (APOC I, APOC II y APOC III), tomando el grupo No-POSA como referencia. No se observaron diferencias con respecto al porcentaje de varones entre ninguno de los grupos analizados. Con respecto a la edad, los pacientes incluidos en el grupo APOC I fueron significativamente más jóvenes que los pacientes APOC II (46 vs. 58 años; $p < 0.05$) y no POSA (46 vs. 57.5 años; $p < 0.05$). De forma similar, los pacientes del grupo APOC I mostraron un IMC significativamente menor que los de los grupos No-POSA (26.8 vs. 29.8 kg/m²; $p < 0.05$) y APOC II (26.8 vs. 28.0 kg/m²; $p < 0.05$). Por el contrario, el grupo APOC III se caracterizó por un IMC significativamente mayor que el grupo APOC I (30.1 vs. 26.8 kg/m²; $p < 0.05$).

Tabla 14. Características sociodemográficas y antropométricas, prevalencia de AOS y comorbilidades en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.

	No-POSA (N = 104)	APOC I (N = 37)	APOC II (N = 77)	APOC III (N = 15)	p
Socio-demográficas					
Nº pacientes (%)	104 (44.6%)	37 (15.9%)	77 (33.1%)	15 (6.4%)	-
Nº hombres (%)	74 (71.2%)	27 (73.0%)	57 (74.0%)	9 (60.0%)	0.738
Edad (años)	57.5 [49.0, 67.0] [*]	46 [41.8, 60.5] ^{*‡}	58.0 [49.8, 63.3] [‡]	48 [39.5, 70.8]	<0.05
IMC (kg/m ²)	29.8 [26.6, 34.7] [*]	26.8 [24.4, 29.6] ^{*‡‡}	28.0 [26.4, 31.4] [‡]	30.1 [27.9, 31.7] ^{‡‡}	<0.01
Prevalencia AOS					
AOS leve n (%)	33 (31.7%) [¶]	20 (54.1%) ^{‡‡}	0 (0.0%) ^{¶‡}	0 (0.0%) ^{‡‡}	<<0.01
AOS moderado, n (%)	18 (17.3%) [¶]	11 (29.7%)	39 (50.6%) ^{¶+}	0 (0.0%) ⁺	<0.01
AOS grave, n (%)	53 (51.0%) ^{*†}	6 (16.2%) ^{*‡‡}	38 (49.4%) ^{‡‡}	15 (100%) ^{†‡‡}	<<0.01
Comorbilidades					
Diabetes, n (%)	8 (7.7%)	2 (5.4%)	7 (9.1%)	2 (13.3%)	0.794
Hipertensión, n (%)	36 (34.6%)	7 (18.9%)	22 (28.6%)	6 (40.0%)	0.267
Fib. auricular, n (%)	5 (4.8%)	0 (0.0%)	8 (10.4%)	1 (6.7%)	0.154
Card. isquémica, n (%)	6 (5.8%) [†]	0 (0.0%) [‡]	6 (7.8%)	4 (26.7%) ^{‡‡}	<0.01
Dislipidemia, n (%)	27 (26.0%)	5 (13.5%)	21 (27.3%)	5 (33.3%)	0.330
EPOC, n (%)	12 (11.5%)	1 (2.7%)	6 (7.8%)	0 (0.0%)	0.221
Ictus, n (%)	4 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0.145
Ins. cardiaca, n (%)	12 (11.5%)	1 (2.7%)	7 (9.1%)	3 (20.0%)	0.236
Medicaciones					
Betabloqueantes, n (%)	17 (16.4%) ^{*†}	1 (2.7%) ^{*‡‡}	12 (15.6%) ^{‡‡}	6 (40.0%) ^{†‡‡}	<0.05
Antagonistas calcio, n (%)	3 (2.9%)	1 (2.7%)	2 (2.6%)	1 (6.7%)	0.861

Los datos se presentan en términos de su media y rango intercuartil [1^{er} cuartil, 3^{er} cuartil] para las variables cuantitativas o número (porcentaje) para las variables cualitativas.

Diferencias significativas (corrección de Fisher): * No-POSA vs. APOC I; [¶] No-POSA vs. APOC II; [†] No-POSA vs. APOC III; [‡] APOC I vs. APOC II; ^{‡‡} APOC I vs. APOC III; ⁺ APOC II vs. APOC III. IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional.

La distribución de la gravedad de la AOS en las diferentes categorías de POSA fue desigual, pero en concordancia con los criterios definidos en APOC. El grupo APOC I presentó una AOS leve de forma mayoritaria (54.1% leve vs. 29.7% moderada y 16.2% grave), siendo esta distribución significativamente diferente a la de los grupos APOC II y APOC III, que no incluían pacientes con AOS leve. El grupo APOC II no incluyó pacientes con AOS leve, pero las clases con AOS

moderado (50.6%) y grave (49.4%) estaban balanceadas, arrojando diferencias significativas con los grupos No-POSA y APOC III. En la categoría APOC III todos los pacientes (100%) presentaban AOS grave, mostrando diferencias significativas ($p < 0.05$) con el resto de grupos.

En relación con las distintas comorbilidades, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de cardiopatía isquémica, donde el grupo APOC III mostró mayoritariamente esta condición en comparación a los pacientes No-POSA y APOC I. No hubo diferencias con respecto al tratamiento antagonistas del calcio. Por el contrario, se observaron diferencias significativas en relación al tratamiento con betabloqueantes entre las diferentes categorías APOC: los pacientes APOC III tomaban mayoritariamente esta medicación con respecto a los otros grupos (No-POSA, APOC I y APOC II) y los pacientes APOC I seguían este tratamiento de forma minoritaria en comparación con el resto de pacientes (No-POSA, APOC II y APOC III).

La Tabla 15 resume las variables polisomnográficas para las categorías de pacientes APOC y su comparación con el grupo No-POSA. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos en cuanto a la estadificación del sueño, salvo para la fase N1, donde los pacientes APOC I presentaron un porcentaje de tiempo de sueño en esta fase inferior al resto de grupos.

En relación a la cuantificación de eventos respiratorios, las categorías APOC mostraron un crecimiento en el IAH, IA e IH al ir avanzando de categoría (APOC I → APOC II → APOC III), con diferencias significativas entre todas ellas, con excepción de los grupos APOC I y APOC II para el IA. Además, el grupo No-POSA mostró diferencias significativas con las categorías APOC I (mayor gravedad) y APOC III (menor gravedad) para los 3 índices globales (IAH, IA, IH).

Tabla 15. Índices polisomnográficos en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.

	No-POSA (N=104)	APOC I (N=37)	APOC II (N=77)	APOC III (N=15)	<i>p</i>
Estadía de fases del sueño					
TRT (min)	450 [449, 450]	450 [437.5, 450]	450 [420, 450]	450 [422, 450]	0.824
TST (min)	389 [354, 414]	405.5 [368, 423]	384 [336, 418]	405 [371, 428]	0.294
Lat. sueño (min)	9.7 [0.0, 22.8]	3.5 [0.0, 21.8]	5.0 [0.0, 19.1]	5.5 [0.0, 22.8]	0.642
N1 (%)	12.7 [7.9, 19.7]*	7.4 [4.6, 15.3]*	11.6 [7.9, 16.9]	9.0 [6.2, 13.9]	<0.05
N2 (%)	36.3 [30.0, 44.4]	36.8 [30.6, 44.2]	34.4 [30.2, 40.9]	33.0 [30.7, 44.9]	0.629
N3 (%)	27.4 [19.4, 33.5]	28.8 [24.9, 34.9]	27.7 [20.8, 34.2]	29.4 [24.8, 33.3]	0.483
REM (%)	22.4 [17.4, 26.7]	23.2 [18.7, 25.5]	23.8 [18.7, 27.7]	26.1 [20.8, 28.4]	0.220
Lat. REM (min)	71.3 [46.3, 108.3]	71.0 [43.4, 96.1]	72.5 [44.0, 97.6]	73.0 [53.6, 81.1]	0.850
Eventos respiratorios					
IA (e/h)	5.8 [1.7, 22.7]*†	2.0 [0.9, 6.8]*‡	4.6 [1.4, 11.5]*	20.9 [12.5, 25.9]*†‡	<0.01
IH (e/h)	19.1 [10.3, 32.2]*†	8.5 [5.1, 18.9]*†‡	20.5 [15.9, 30.2]*†	30.3 [25.1, 41.8]*†‡	<<0.01
IAH (e/h)	32.5 [13.1, 63.0]*†	11.3 [7.7, 25.1]*†‡	28.8 [19.7, 39.4]*†	53.8 [46.9, 61.6]*†‡	<<0.01
IAH _{REM} (e/h)	41.9 [23.4, 65.2]*†	15.8 [10.9, 26.9]*†‡	32.0 [20.1, 52.0]*†	60.5 [51.1, 75.9]*†‡	<<0.01
IAH _{NREM} (e/h)	28.9 [11.3, 60.9]*†	9.7 [6.1, 23.3]*†‡	26.1 [17.5, 36.1]*†	53.5 [43.3, 60.1]*†‡	<<0.01
IAH _{SUP} (e/h)	41.3 [16.3, 69.4]*†	24.6 [13.7, 54.2]*†‡	51.8 [37.6, 62.9]*†	76.1 [69.0, 82.4]*†‡	<<0.01
IAH _{NSUP} (e/h)	31.0 [10.0, 55.2]*†	3.0 [2.0, 4.1]*†‡	13.1 [9.6, 22.7]*†	36.0 [30.8, 38.8]*†‡	<<0.01
TS _{SUP} (%)	40.9 [27.7, 58.8]	43.1 [33.3, 57.6]	44.0 [29.4, 58.6]	52.4 [35.2, 67.9]	0.475
T _{AVG} evento (s)	23.5 [21.0, 26.6]	22.9 [20.5, 26.9]	23.2 [21.3, 26.1]	22.2 [21.4, 24.1]	0.851
T _{MAX} evento (s)	62.0 [49.4, 77.1]*	49.6 [42.8, 56.5]*‡	57.6 [47.7, 67.9]*‡	58.0 [51.4, 65.3]	<0.01

Los datos se presentan en términos de su media y rango intercuartil [1^{er} cuartil, 3^{er} cuartil].

Diferencias significativas: * No-POSA vs. APOC I; † No-POSA vs. APOC II; ‡ No-POSA vs. APOC III; † APOC I vs. APOC II; ‡ APOC I vs. APOC III; † APOC II vs. APOC III.

IAH: índice de apnea-hipopnea; IAH_{NREM}: índice de apnea-hipopnea durante sueño no-REM; IAH_{NSUP}: índice de apnea-hipopnea durante sueño en posición no supina; IAH_{REM}: índice de apnea-hipopnea durante sueño REM; IAH_{SUP}: índice de apnea-hipopnea durante sueño en posición supina; IA: índice de apnea; IA_{RESP}: índice de *arousal* respiratorio; IA_{TOT}: índice de *arousal* total; IH: índice de hipopnea; N1 – N3: porcentaje de tiempo en fases de sueño N1, N2 y N3; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; REM: porcentaje de tiempo de sueño en fase REM; Lat. sueño: latencia de sueño; T_{AVG} evento: duración media de los eventos; TS_{SUP}: tiempo de sueño en decúbito supino; TRT: tiempo total de registro; TST: tiempo total de sueño.

El comportamiento con respecto al IAH en fase REM y No REM fue exactamente el mismo (*i.e.*, índices creciendo al aumentar la categoría), encontrándose además diferencias significativas entre los pacientes No-POSA y APOC II para el IAH_{REM}. Esta tendencia se observó igualmente para el IAH durante sueño en decúbito supino y no supino. De forma similar, el grupo No-POSA mostró un IAH_{SUP} significativamente inferior a los grupos APOC II y APOC III, así como un IAH_{NSUP} significativamente superior a los grupos APOC I y APOC II.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al tiempo de sueño en decúbito supino. Con respecto a la duración de los eventos, no se encontraron diferencias en el tiempo promedio entre ninguno de los grupos. Por el contrario, la duración máxima fue significativamente menor en los pacientes APOC I en comparación a los grupos No-POSA y APOC II.

En el estudio de pulsioximetría (Tabla 16), no se observaron diferencias significativas entre los grupos en términos de los índices de frecuencia de pulso fundamentales (medio, mínimo y máximo), pero sí en los índices oximétricos. El grupo No-POSA mostró valores más patológicos (mayor índice de desaturación y menores saturaciones medias y mínimas) que los pacientes APOC I. A su vez, de forma general, los pacientes posicionales mostraron una tendencia patológica acumulativa en las comparaciones entre categorías consecutivas (APOC I vs. APOC II vs. APOC III). Concretamente, el grupo APOC I mostró índices de desaturación, saturación mínima y saturación media en las desaturaciones significativamente mayores que los grupos APOC II y APOC III y, a su vez, el grupo APOC II con respecto al APOC III. De forma similar, los pacientes APOC I mostraron menor CT90 y mayor saturación media que APOC II y APOC III, pero no así el grupo APOC II en relación al APOC III.

Tabla 16. Índices derivados del dispositivo de pulsioximetría en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.

	No-POSA (N=104)	APOC I (N=37)	APOC II (N=77)	APOC III (N=15)	p
TRT (min)	450 [450, 450]	450 [450, 450]	450 [450, 450]	450 [450, 450]	0.785
ODI ₃ (eventos/h)	24.1 [13.1, 49.9] ^{††}	14.7 [8.3, 22.1] ^{†††}	25.4 [16.9, 33.7] ^{††}	40.8 [38.7, 53.8] ^{†††}	<<0.001
ODI ₄ (eventos/h)	13.3 [6.1, 37.7] ^{††}	7.0 [3.2, 14.0] ^{†††}	15.5 [8.0, 21.7] ^{††}	30.2 [27.6, 40.3] ^{†††}	<<0.01
CT90 (%)	12.1 [2.9, 40.0] [*]	0.9 [0.2, 7.6] ^{†††}	7.2 [2.2, 18.6] ^{††}	13.8 [9.6, 33.3] ^{††}	<0.01
SpO ₂ MIN (%)	76.0 [69.5, 81.5] ^{††}	85.0 [81.0, 86.3] ^{†††}	81.0 [77.0, 84.0] ^{†††}	75.0 [64.3, 77.8] ^{††}	<<0.01
SpO ₂ AVG(noEv3%) (%)	92.1 [90.5, 93.4] [*]	93.1 [92.1, 94.3] ^{†††}	92.3 [91.1, 93.2] ^{††}	91.8 [90.7, 93.5] ^{††}	<0.01
SpO ₂ AVG(noEv4%) (%)	92.1 [90.3, 93.2] [*]	93.0 [92.0, 94.3] ^{†††}	92.2 [91.1, 93.1] ^{††}	91.8 [90.6, 93.3] ^{††}	<0.01
SpO ₂ AVG(inEv3%) (%)	89.1 [86.5, 90.5] [*]	90.5 [89.1, 91.9] ^{†††}	89.4 [88.0, 90.5] ^{††}	88.6 [85.9, 89.3] ^{††}	<0.01
SpO ₂ AVG(inEv4%) (%)	88.1 [85.5, 89.6] [*]	89.7 [88.3, 91.1] ^{†††}	88.8 [87.5, 89.9] ^{††}	87.4 [84.4, 88.6] ^{††}	<0.01
PR _{AVG} (lpm)	63.9 [58.0, 69.6]	63.1 [57.6, 66.6]	62.0 [55.3, 68.3]	63.6 [53.4, 73.5]	0.395
PR _{MIN} (lpm)	46.0 [39.0, 51.0]	50.0 [44.8, 52.0]	46.0 [38.0, 52.3]	46.0 [40.3, 54.0]	0.333
PR _{MAX} (lpm)	100.0 [90.0, 111.5]	99.0 [87.8, 105.5]	92.0 [85.5, 110.3]	92.0 [88.3, 108.0]	0.164

Los datos se presentan en términos de mediana y [1^{er}, 3^{er} cuartil].

Diferencias significativas: * No-POSA vs. APOC I; † No-POSA vs. APOC II; †† No-POSA vs. APOC III; ††† APOC I vs. APOC II; ††† APOC I vs. APOC III; †† APOC II vs. APOC III.

CT90: porcentaje de tiempo con saturación por debajo de 90%; lpm: latidos por minuto; ODI₃: índice de desaturación del 3%; ODI₄: índice de desaturación del 4%; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; PR_{AVG}: frecuencia de pulso promedio; PR_{MAX}: frecuencia de pulso máxima; PR_{MIN}: frecuencia de pulso mínima; SpO₂AVG(inEv3%): saturación de oxígeno en sangre promedio en las desaturaciones >3%; SpO₂AVG(inEv4%): saturación de oxígeno promedio en las desaturaciones >4%; SpO₂AVG(noEv3%): saturación de oxígeno en sangre promedio eliminando las desaturaciones >3%; SpO₂AVG(noEv4%): saturación de oxígeno en sangre promedio eliminando las desaturaciones >4%; SpO₂MIN: saturación de oxígeno en sangre mínima; TRT: tiempo total de registro.

Con respecto a la somnolencia diurna valorada mediante la escala de Epworth (>12 se consideró patológico), no se evidenciaron diferencias significativas entre los distintos grupos, si bien los pacientes clasificados como APOC III presentaron puntuaciones más elevadas. En el cuestionario de Pittsburg de calidad de sueño tampoco se observaron diferencias significativas en grupos. Las Tablas 17 y 18 resumen los resultados de los cuestionarios clínicos de calidad de sueño y de vida.

Tabla 17. Evaluación de la somnolencia y calidad de sueño en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.

	No-POSA (N=104)	APOC I (N=37)	APOC II (N=77)	APOC III (N=15)	p
Epworth	10.0 [7.0, 14.8]	10.0 [6.0, 12.3]	12.0 [8.0, 15.5]	13.0 [7.3, 16.5]	0.140
PSQI	9.0 [6.0, 12.5]	9.0 [6.0, 12.0]	9.0 [7.0, 13.0]	10.0 [8.3, 12.0]	0.644

Los datos se presentan en términos de mediana y rango [1^{er} cuartil, 3^{er} cuartil]. POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; PSQI: índice de calidad de sueño de Pittsburgh.

Tabla 18. Evaluación de la calidad de vida en función de las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.

	No-POSA (N=104)	APOC I (N=37)	APOC II (N=77)	APOC III (N=15)	p
EuroQoL – Módulo Movilidad					
Nada limitado	89 (85.6%)	33 (89.2%)	66 (85.7%)	10 (66.7%)	
Moderadamente limitado	13 (12.5%)	2 (5.4%)	8 (10.4%)	5 (33.3)	0.053
Muy limitado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
EuroQoL – Módulo Cuidado Personal					
Nada limitado	98 (94.2%)	34 (91.9%)	72 (93.5%)	14 (93.3%)	
Moderadamente limitado	3 (2.9%)	1 (2.7%)	1 (1.3%)	1 (6.7%)	0.698
Muy limitado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
EuroQoL – Módulo Actividades Cotidianas					
Nada limitado	91 (87.5%) [†]	30 (81.1%)	65 (84.4%) ⁺	9 (60.0%) ^{†+}	
Moderadamente limitado	10 (9.6%) [†]	5 (13.5%)	9 (11.7%) ⁺	6 (40.0%) ^{†+}	<0.05
Muy limitado	0 (0.0%) [†]	0 (0.0%)	0 (0.0%) ⁺	0 (0.0%) ^{†+}	
EuroQoL – Módulo Dolor / Malestar					
Nada limitado	62 (59.6%)	26 (70.3%)	49 (63.6%)	7 (46.7%)	
Moderadamente limitado	33 (31.7%)	7 (18.9%)	18 (23.4%)	6 (40.0)	0.466
Muy limitado	6 (5.8%)	2 (5.4%)	7 (9.1%)	2 (13.3%)	
EuroQoL – Módulo Ansiedad / Depresión					
Nada limitado	50 (48.1%)	24 (64.9%)	52 (67.5%)	8 (53.3%)	
Moderadamente limitado	43 (41.3%)	10 (27.0%)	15 (19.5%)	6 (40.0%)	0.060
Muy limitado	9 (8.7%)	1 (2.7%)	7 (9.1%)	1 (6.7%)	

Los datos se proporcionan en términos del número de casos y su porcentaje con respecto al total, n(%). Diferencias significativas: † No-POSA vs. APOC III; + APOC II vs. APOC III.

En relación con la potencial afectación de la calidad de vida, estimada a través del cuestionario EuroQoL de 5 dimensiones (Tabla 18), únicamente se observó una diferencia significativa que afectaba a la calidad de vida relacionada con la salud en el ámbito de la realización de actividades de la vida diaria, estando estas significativamente más afectadas en los pacientes APOC III en comparación con los grupos No-POSA y APOC I.

En la Tabla 19 se muestran las variables de telemonitorización del uso de CPAP para los diferentes grupos de pacientes bajo estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguna de las variables de uso. Es interesante destacar la tendencia casi significativa (p -valor = 0.073) de los pacientes en los grupos APOC I y APOC II a mostrar un índice de apneas residuales de origen central inferior al observado en el resto de grupos.

Tabla 19. Uso de la CPAP en el periodo de estudio para las categorías de POSA definidas mediante el criterio APOC.

	No-POSA (N=104)	APOC I (N=37)	APOC II (N=77)	APOC III (N=15)	p
Uso (h)	5.62 [3.72, 6.59]	5.36 [3.98, 6.28]	5.20 [3.30, 6.27]	5.39 [3.79, 6.15]	0.803
USOREL (h)	6.26 [5.40, 6.85]	6.01 [5.18, 6.77]	6.18 [5.24, 6.67]	6.47 [5.44, 6.72]	0.960
N% (%)	93.2 [72.3, 98.4]	90.6 [79.4, 96.5]	85.8 [61.8, 93.9]	89.6 [70.3, 97.8]	0.178
N% >4h (%)	81.7 [76.8, 92.9]	79.9 [52.6, 90.2]	74.6 [49.0, 88.5]	79.2 [55.9, 88.9]	0.604
IAH res (eventos/h)	2.35 [1.32, 4.49]	1.61 [0.75, 5.08]	2.18 [1.03, 3.70]	3.61 [1.24, 6.75]	0.249
IAC res (eventos/h)	1.09 [0.46, 2.13]	0.61 [0.23, 2.14]	0.72 [0.28, 1.53]	1.71 [0.49, 4.07]	0.073
IAO res (eventos/h)	0.19 [0.08, 0.45]	0.31 [0.11, 0.52]	0.31 [0.09, 0.75]	0.17 [0.07, 0.40]	0.357
Fugas (litros)	1.75 [0.47, 3.68]	0.68 [0.24, 2.59]	1.14 [0.31, 2.84]	0.50 [0.34, 2.31]	0.276
Fugas p95 (litros)	10.94 [5.26, 14.81]	7.53 [3.74, 12.60]	11.00 [5.89, 15.98]	6.56 [2.97, 9.97]	0.092

Los datos se muestran en términos de mediana [rango intercuartil].

Fugas p95: percentil 95% de las fugas; IAC res: índice de apneas centrales residual; IAH res: índice de apnea-hipopnea residual; IAO res: índice de apneas obstructivas residual; N%: porcentaje de noches que utiliza la CPAP; N% >4: porcentaje de noches que utiliza la CPAP al menos 4 horas; USOREL: uso relativo.

5.4. Análisis de la modulación autonómica cardíaca

La Tabla 20 resume los índices de modulación cardíaca obtenidos al procesar los registros nocturnos de larga duración de la señal PRV procedentes de los pacientes con POSA y sin POSA. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a los índices convencionales, ni en el dominio del tiempo ni en el de la frecuencia. Es interesante destacar que SSE en los individuos POSA mostró una leve pero no significativa tendencia hacia una mayor irregularidad en todo el espectro en comparación con los sujetos no POSA (SSE_T : 0.50 vs. 0.49; p -valor = 0.056), particularmente en la banda de bajas frecuencias (SSE_{LF} : 0.84 vs. 0.83; p -valor = 0.062). La Figura 7 ilustra el contenido espectral de potencia promedio para ambos grupos en las bandas de frecuencia tradicionales, donde la curva de la PSD para los pacientes con POSA se muestra prácticamente superpuesta sobre la de los sujetos sin POSA.

Por el contrario, el análisis no lineal desarrollado a través de las curvas MSE arrojó varios índices capaces de cuantificar adecuadamente las diferencias entre los individuos POSA y no POSA en términos de modulación cardíaca. En particular, los pacientes con POSA mostraron una entropía (desorden) significativamente mayor en las escalas de tiempo bajas ($\tau \leq 6$) que los sujetos No-POSA. La Figura 8 muestra la curva MSE promedio para cada grupo bajo estudio. Es relevante destacar que la curva para los pacientes POSA está por encima de la de los sujetos No-POSA en todas las escalas de tiempo, lo que sugiere una complejidad notablemente mayor en los registros de PRV nocturnos en presencia de POSA.

Tabla 20. Índices de modulación cardíaca derivados de la señal PRV.

	No-POSA (N=104)	POSA (N=129)	p-valor
Índices en el dominio del tiempo			
AVNN (ms)	0.95 [0.88, 1.05]	0.97 [0.89, 1.08]	0.148
SDNN (ms)	0.04 [0.03, 0.06]	0.04 [0.03, 0.05]	0.581
RMSSD ($\times 10^{-4}$) (ms)	5.99 [4.89, 7.48]	6.19 [4.78, 7.50]	0.679
Dominio de la frecuencia: potencia relativa			
P_T (1/Hz)	3.75 [2.10, 5.30]	3.40 [2.08, 4.99]	0.396
VLFn (n.u.)	0.39 [0.31, 0.50]	0.40 [0.31, 0.51]	0.544
LFn (n.u.)	0.94 [0.91, 0.96]	0.93 [0.91, 0.95]	0.761
HF _n (n.u.)	0.06 [0.05, 0.09]	0.07 [0.05, 0.09]	0.760
LF/HF (n.u.)	14.55 [9.60, 21.40]	13.06 [9.86, 19.48]	0.761
Dominio de la frecuencia: entropía espectral			
SSE_T (n.u.)	0.49 [0.47, 0.51]	0.50 [0.48, 0.52]	0.056
SSE_{VLF} (n.u.)	0.93 [0.90, 0.95]	0.93 [0.91, 0.96]	0.147
SSE_{LF} (n.u.)	0.83 [0.80, 0.85]	0.84 [0.81, 0.86]	0.062
SSE_{HF} ($\times 10^{-1}$) (n.u.)	9.70 [9.65, 9.77]	9.70 [9.65, 9.76]	0.998
Análisis no lineal: entropía de múltiples escalas			
SampEn ₁ (n.u.)	0.22 [0.18, 0.27]	0.25 [0.20, 0.31]	<0.05
SampEn ₂ (n.u.)	0.37 [0.29, 0.42]	0.41 [0.34, 0.48]	<0.05
SampEn ₃ (n.u.)	0.50 [0.38, 0.57]	0.52 [0.43, 0.60]	<0.05
SampEn ₄ (n.u.)	0.58 [0.44, 0.66]	0.61 [0.50, 0.70]	<0.05
SampEn ₅ (n.u.)	0.64 [0.51, 0.72]	0.68 [0.55, 0.78]	<0.05
SampEn ₆ (n.u.)	0.68 [0.55, 0.77]	0.73 [0.58, 0.83]	<0.05
SampEn ₇₋₁₄ (n.u.)	0.73 [0.56, 0.83]	0.77 [0.61, 0.89]	0.087

Los datos se presentan en términos de la mediana y rango [1^{er}, 3^{er} cuartil]. AVNN = promedio del intervalo pulso-a-pulso; HF_n: potencia normalizada en la banda de altas frecuencias; LF/HF: balance simpático-vagal; LFn: potencia normalizada en la banda de bajas frecuencias; n.u.: unidades normalizadas; AOS: apnea obstructiva del sueño; POSA: apnea posicional; P_T : potencia total; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos pulso-a-pulso consecutivos; SampEn_j: entropía muestral en la escala $\tau = j$; SDNN: desviación estándar del intervalo pulso-a-pulso; SSE_T : entropía espectral en todo el espectro; SSE_{VLF} : entropía espectral en la banda de muy bajas frecuencias; SSE_{LF} : entropía espectral en la banda de frecuencias; SSE_{HF} : entropía espectral en la banda de altas frecuencias; VLFn: potencia normalizada en la banda de muy bajas frecuencias.

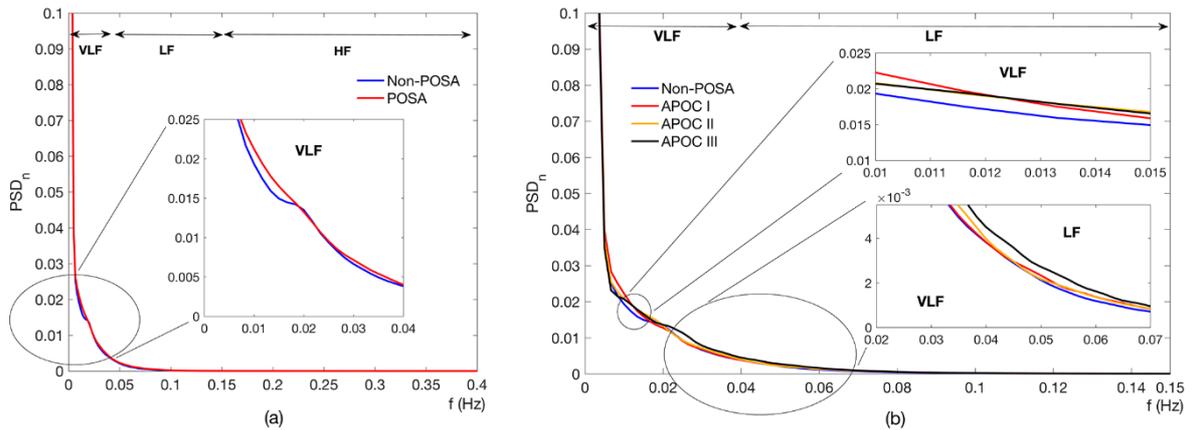


Figura 7. PSD promedio normalizada en las bandas espectrales clásicas para (a) No-POSA vs. POSA (enfoque binario) y (b) 4 categorías derivadas del criterio APOC (enfoque multiclase). APOC: *Amsterdam POSA classification*; HF: banda de altas frecuencias; LF: banda de bajas frecuencias; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; PSD_n: densidad espectral de potencia normalizada; VLF: banda de muy bajas frecuencias.

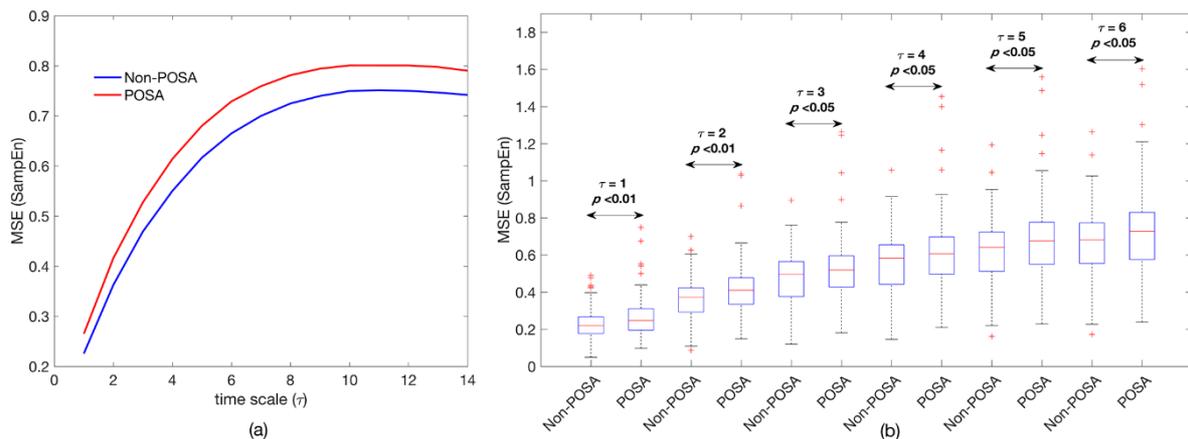


Figura 8. Análisis no lineal de los registros PRV nocturnos para los pacientes No-POSA y POSA. (a) Curvas de entropía multiescala (MSE) promedio para los grupos completos (enfoque binario) a lo largo de todas las escalas temporales; y (b) Diagramas de cajas (*boxplots*) de los valores de entropía en cada escala individual para las escalas de tiempo estadísticamente significativas. MSE: entropía multiescala; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; SampEn: entropía muestral.

Es importante señalar que la entropía aumentó a medida que la escala de tiempo también aumentaba, hasta que se alcanzó una región de estabilidad alrededor de $\tau = 10$. Este comportamiento sugiere que podría haber información

esencial sobre los efectos de las apneas posicionales en la dinámica cardiaca más allá de la señal original ($\tau = 1$), en las escalas de tiempo más bajas.

La Tabla 21 muestra los índices de modulación cardíaca para los sujetos del grupo No-POSA y para los pertenecientes a las tres categorías de POSA según el criterio APOC. No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos empleando los índices de modulación cardiaca convencionales o las medidas basadas en la SSE. En este sentido, se puede observar en la Figura 7 que el contenido espectral de la señal PRV nocturna de cada grupo fue muy similar, con apenas ligeras diferencias visuales en las bandas de frecuencias más bajas que no condujeron a valores de p significativos. Por el contrario, el análisis MSE mostró diferencias estadísticas significativas entre los grupos en las escalas de tiempo más bajas ($\tau \leq 2$). Un análisis *post hoc* por pares arrojó diferencias significativas entre los sujetos No-POSA y todos los grupos APOC para $\tau = 2$, mientras que la escala $\tau = 1$ arrojó diferencias significativas entre los grupos No-POSA y APOC II y III. La Figura 9 muestra las curvas de MSE para todos los grupos APOC.

Por último, se realizó un análisis de la correlación entre todos los índices de modulación cardiaca calculados (índices temporales y espectrales clásicos y medidas individuales de entropía en las escalas temporales significativas) y los índices polisomnográficos. Los valores de entropía individuales a lo largo de la curva MSE para las escalas bajas ($\tau \leq 6$) mostraron una correlación moderada pero significativa con el IAH global, (SampEn₄: 0.235, $p < 0.001$) y con el IAH en decúbito supino (SampEn₄: 0.224, $p < 0.01$), notablemente mayor que la alcanzada por los índices convencionales en el dominio del tiempo (AVNN: -0.201, $p < 0.01$; and -0.151, $p < 0.05$, respectivamente) y de la frecuencia (LF/HF: 0.183, $p < 0.01$; and 0.197, $p < 0.01$, respectivamente).

Tabla 21. Índices de modulación cardiaca derivados de la señal PRV para las categorías POSA definidas mediante el criterio APOC.

	No-POSA (N=104)	APOC I (N=37)	APOC II (N=77)	APOC III (N=15)	p- valor
Índices en el dominio del tiempo					
AVNN (ms)	0.95 [0.88, 1.05]	0.96 [0.91, 1.05]	0.98 [0.89, 1.09]	0.96 [0.80, 1.13]	0.455
SDNN (ms)	0.04 [0.03, 0.06]	0.04 [0.03, 0.05]	0.04 [0.03, 0.05]	0.04 [0.03, 0.056]	0.751
RMSSD(x10 ⁻⁴) (ms)	5.99 [4.89, 7.48]	5.83 [4.56, 7.16]	6.25 [4.90, 7.63]	6.78 [4.72, 8.31]	0.758
 dominio de la frecuencia: Potencia relativa					
P _T (1/Hz)	3.75 [2.10, 5.30]	3.09 [2.10, 4.18]	3.76 [2.11, 5.12]	3.60 [1.84, 6.15]	0.626
VLFn (nu)	0.39 [0.31, 0.50]	0.42 [0.33, 0.47]	0.40 [0.30, 0.52]	0.44 [0.30, 0.51]	0.924
LFn (nu)	0.94 [0.91, 0.96]	0.94 [0.92, 0.95]	0.92 [0.90, 0.95]	0.94 [0.91, 0.95]	0.610
HF _n (nu)	0.06 [0.05, 0.09]	0.06 [0.05, 0.08]	0.08 [0.05, 0.10]	0.06 [0.05, 0.09]	0.609
LF/HF (nu)	14.55 [9.60, 21.40]	15.96 [11.10, 20.55]	12.20 [8.97, 19.48]	15.07 [9.99, 19.18]	0.610
 dominio de la frecuencia: entropía espectral					
SSE _T (nu)	0.49 [0.47, 0.51]	0.50 [0.49, 0.51]	0.50 [0.48, 0.52]	0.51 [0.49, 0.53]	0.195
SSE _{VLF} (nu)	0.93 [0.90, 0.95]	0.93 [0.91, 0.95]	0.93 [0.91, 0.96]	0.94 [0.93, 0.96]	0.302
SSE _{LF} (nu)	0.83 [0.80, 0.85]	0.83 [0.82, 0.85]	0.84 [0.81, 0.86]	0.84 [0.80, 0.87]	0.298
SSE _{HF} (x10 ⁻¹) (nu)	9.70 [9.65, 9.77]	9.72 [9.66, 9.75]	9.70 [9.65, 9.76]	9.65 [9.61, 9.78]	0.936
 Análisis no lineal: entropía de múltiples escalas					
SampEn ₁ (nu)	0.22 [0.18, 0.27] ^{††}	0.24 [0.19, 0.31]	0.25 [0.19, 0.30] ^{††}	0.25 [0.23, 0.33] [†]	<0.05
SampEn ₂ (nu)	0.37 [0.29, 0.42] ^{††}	0.41 [0.34, 0.48] [*]	0.41 [0.33, 0.46] ^{††}	0.43 [0.35, 0.52] [†]	<0.05
SampEn ₃ (nu)	0.50 [0.38, 0.57]	0.51 [0.44, 0.60]	0.52 [0.43, 0.59]	0.56 [0.44, 0.67]	0.082
SampEn ₄₋₁₄ (nu)	0.72 [0.55, 0.82]	0.77 [0.61, 0.88]	0.75 [0.61, 0.88]	0.77 [0.62, 0.91]	0.360

Los datos se presentan en términos de la mediana y rango [1^{er}, 3^{er} cuartil]. Diferencias significativas:

* No-POSA vs. APOC I; [†] No-POSA vs. APOC II; [‡] No-POSA vs. APOC III; [‡] APOC I vs. APOC II; [‡] APOC I vs. APOC III; ⁺ APOC II vs. APOC III.

AVNN = promedio del intervalo pulso-a-pulso; HF_n: potencia normalizada en la banda de altas frecuencias; LF/HF: balance simpático-vagal; LFn: potencia normalizada en la banda de bajas frecuencias; n.u.: unidades normalizadas; AOS: apnea obstructiva del sueño; POSA: apnea posicional; P_T: potencia total; RMSSD: valor cuadrático medio de las diferencias entre intervalos pulso-a-pulso consecutivos; SampEn_j: entropía muestral en la escala $\tau = j$; SDNN: desviación estándar del intervalo pulso-a-pulso; SSE_T: entropía espectral en todo el espectro; SSE_{VLF}: entropía espectral en la banda de muy bajas frecuencias; SSE_{LF}: entropía espectral en la banda de frecuencias; SSE_{HF}: entropía espectral en la banda de altas frecuencias; VLFn: potencia normalizada en la banda de muy bajas frecuencias.

De forma global, la entropía espectral en la banda de muy bajas frecuencias (SSE_{VLF}) arrojó las mayores correlaciones significativas con el IAH total ($0.365, p < 0.001$) y con el IAH en supino ($0.350, p < 0.001$). Por el contrario, ninguna de las escalas del análisis MSE alcanzó correlaciones significativas con el IAH en posición no supina, mientras que únicamente AVNN y SSE_{VLF} alcanzaron correlaciones bajas ($-0.164, p < 0.05$) y moderadas ($0.217, p < 0.01$) con estos índices polisomnográficos, respectivamente.

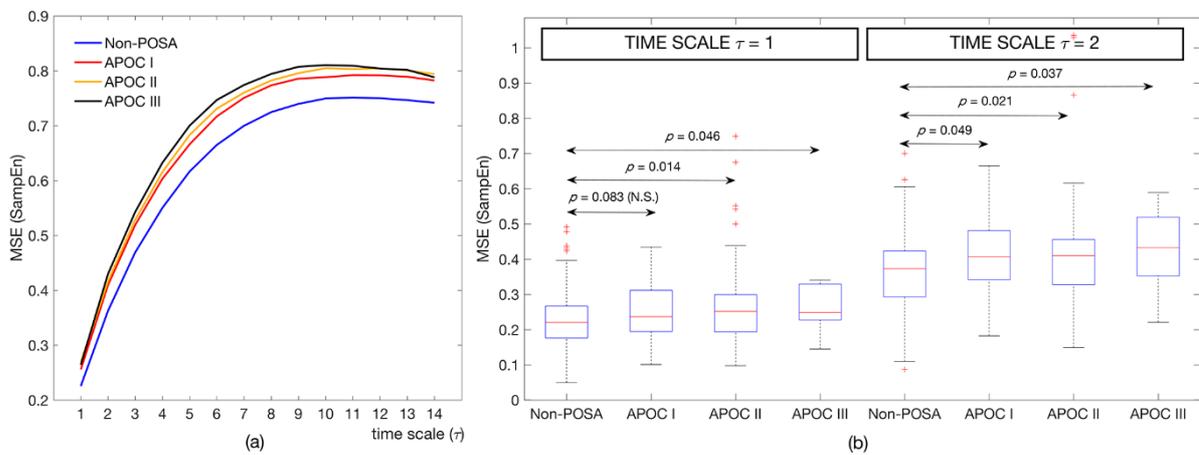


Figure 9. Análisis no lineal del registro PRV nocturno para las cuatro categorías de POSA derivadas del criterio APOC (No-POSA, APOC I, APOC II, and APOC III). (a) Curvas MSE promedio para cada uno de los grupos en todas las escalas temporales; (b) diagramas de cajas (*boxplots*) para las escalas de tiempo estadísticamente significativas.

APOC: *Amsterdam POSA classification*; MSE: entropía multiescala; POSA: apnea obstructiva del sueño posicional; SampEn: entropía muestral.

6. DISCUSIÓN

6.1 Población bajo estudio

La población inicial del estudio comprendía la inclusión de 409 pacientes, a los que se realizó de forma simultánea una polisomnografía y oximetría domiciliaria. El porcentaje de pruebas realizadas de forma correcta fue elevado; un 95% en el caso de la pulsioximetría y un 83.6% en el caso de la polisomnografía. En el caso de la polisomnografía, la razón más frecuente de pérdida de datos, fue la pérdida de señal electroencefalográfica que supuso a un 9,2% de los casos. En el caso de la oximetría la causa más frecuente fue un tiempo de registro inferior a 4 horas, que ocurrió en el 3.2% de las ocasiones.

La utilización de registros del sueño en el domicilio tiene la ventaja de una mayor comodidad para el paciente. Además, este tipo de técnicas favorece que el paciente tenga una menor tendencia a dormir en decúbito supino tal como ocurre en los registros hospitalarios. Su principal limitación radica en que al ser un estudio no vigilado se produce más frecuentemente pérdidas de la señal, especialmente las de origen neurofisiológico tal como ocurrió en este caso.

Al igual como ocurre en otras series descritas en la literatura de carácter clínico hubo un predominio de varones, mostraron una edad ligeramente menor (no significativa) y un IMC significativamente más bajo, con respecto a los pacientes no posicionales, tal como se describe en la literatura [192,198]. Un 77,3% de los pacientes presentaron una AOS de carácter moderado-severo. En cuanto a las características antropométricas y comorbilidades asociadas de los pacientes, la edad media de la muestra fue similar a la publicada recientemente por Abdelkebir Sabil *et al.* [270] en su cohorte de 8243 pacientes, al igual que la proporción de sexo masculino que en este estudio ha sido de un 71.1%. En series anteriores se describe una relación hombre-mujer de 11:1 para formas graves y de 2.6:1 en formas leves o moderadas [214, 271]. Si bien, no hubo diferencias en cuanto al sexo con respecto a la presencia o no de apnea posicional. Wang en un estudio realizado en población china encuentra que la prevalencia de POSA fue significativamente más frecuente en mujeres [183], siendo la prevalencia obtenida del 54%, cifra similar a la obtenida en el presente estudio.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA, dislipidemia, insuficiencia cardíaca, diabetes, EPOC y cardiopatía isquémica. No se evidenció diferencias significativas entre pacientes POSA o no POSA, de acuerdo con los criterios de APOC con respecto a las comorbilidades asociadas. En estudios previos han encontrado que los pacientes con POSA tienen AOS menos severa, menor IMC, menos somnolencia diurna y menos prevalencia de hipertensión [177,200], lo que indica que podrían presentar un menor riesgo de presentar patología cardiovascular. Tampoco se evidenció diferencias en cuanto a la utilización de betabloqueantes o antagonistas de calcio que pudieran interferir en el estudio del balance simpático-vagal en estos pacientes.

6.2 Prevalencia de POSA

Existe en la literatura un amplio rango de prevalencia según los distintos criterios de apnea posicional, tanto en la definición de la propia enfermedad o de establecer un determinado criterio en cuanto al tiempo que hay que permanecer en una determinada posición. Así, en el presente estudio la prevalencia osciló entre un 19.1% y un 55.4%. Los porcentajes más elevados se obtuvieron al aplicar los criterios de APOC, Levendowski y Cartwright. La prevalencia más baja se obtuvo con los criterios de Mador. La prevalencia de POSA, de acuerdo con los criterios APOC fue del 55,4%, cifra que se encuentra en el rango bajo de la prevalencia descrita en la literatura (56-75%) [198, 205, 271], siendo muy similar a la obtenida por Oksenberg en 1997 [205]. En la presente Tesis los estudios del sueño se realizaron en el domicilio del paciente, y por tanto con una mayor tendencia a dormir en decúbito lateral. Diversos estudios han mostrado como los registros polisomnográficos realizados a nivel hospitalario incrementan el tiempo de sueño en decúbito supino, pudiendo sobrestimar la gravedad del IAH [164, 273,274]. Los estudios realizados a nivel domiciliario obtienen prevalencias similares a la obtenida en la presente tesis [164,181].

En nuestros pacientes no se encontró diferencias en cuanto al tiempo que los sujetos permanecían durante la noche en decúbito supino, que fue del 40.9% en pacientes sin POSA y del 44% en pacientes con POSA.

En relación con los estudios realizados previamente utilizando los criterios APOC, la prevalencia fue similar a la descrita en la presente Tesis. No son muchos los estudios existentes al respecto, siendo la mayoría de carácter retrospectivo y realizado en el hospital, así como en poblaciones muy diferentes.

Se han señalado diferencias de prevalencia en función de la edad. Oksenberg en su estudio realizado en 1997 [205] observó que la prevalencia en personas más jóvenes (<60 años), eran significativamente mayor que el observado en el grupo de menos de 60 años (59,2% versus 48.6%). Estos resultados difieren de los de otros [204, 275)]. Iannela *et al.*, evalúan de forma prospectiva la prevalencia en pacientes mayores de 65 años, utilizando el mismo equipo polisomnográfico que en la presente Tesis, sin encontrar diferencias con respecto a pacientes menores de 65 años, por lo que la apnea posicional no disminuiría su prevalencia en relación con la edad.

La raza es otro de los factores a tener en cuenta. En el estudio de Lee *et al.* [177], se encontró una prevalencia 75.6% en su muestra de población asiática, atribuyéndole al bajo IMC de esta población. Más recientemente Ben Sanson *et al.*, en el estudio MESA, encontraron que, según la etnia, los asiáticos americanos tienen una prevalencia en supino superior al resto, y los afroamericanos significativamente inferior, aunque en parte se atribuyó esta diferencia a las características de la muestra, ya que estos presentaban un IAH y un perímetro abdominal mayor, que los grupos de blancos caucásicos y chinos americanos [275].

6.3 Características polisomnográficas y pulsioximétricas

Con respecto a la gravedad, un 48.1% presentaron una AOS de carácter grave. En el presente estudio se evidenció una menor prevalencia de POSA en los pacientes más leves (37,7% vs 62,3%) y una mayor prevalencia en el grupo de AOS moderada (73,5% vs 26,5%), mientras que no se encontraron diferencias estadísticas en el grupo de pacientes graves en general. La prevalencia de POSA con respecto a los no POSA fue significativamente mayor en los pacientes con

AOS moderada, no existiendo diferencias en el grupo de pacientes con carácter severo. Entre los pacientes leves, predominó de forma significativa los pacientes sin POSA.

Con respecto a la polisomnografía de forma global no se hallaron diferencias entre los dos grupos con respecto a las distintas fases del sueño, si bien el % de tiempo en fase I fue casi significativo ($p=0,054$). En el estudio de Huang *et al.* [183], en población asiática evidencia que el grupo APOC tuvieron porcentajes significativamente más altos de sueño en estadio N3 y porcentajes más bajos de sueño en estadio N2 que los que tenían el grupo APOC III y no POSA. El grupo APOC I y II tuvieron un mayor porcentaje en fase REM.

El tiempo de sueño supino es un factor determinante importante del IAH general en pacientes posicionales con AOS independientemente de sus subtipos. En el estudio de Sunnergren [184] no se encontró ninguna diferencia en el tiempo pasado en la posición de decúbito de supino entre los grupos posicionales de AOS. Joosten *et al.* [4] también describió que tener POSA o no POSA no influye en la cantidad de tiempo en decúbito supino, ya que estos pacientes parecen pasar tanto tiempo en la posición de decúbito supino al igual que los pacientes no seleccionados con AOS. En mi estudio, el tiempo de sueño en decúbito supino no difirió entre la AOS posicional y no posicional. Sin embargo, la cantidad de tiempo en decúbito supino fue aumentando en los subtipos posicionales más graves. Por lo tanto, la cantidad y proporción de sueño en decúbito supino fue la más pequeña en el subtipo APOC I. Estos hallazgos implican que en los pacientes con AOS más grave (APOC III), en comparación con otros subtipos de AOS posicional, la gravedad puede estar influenciada por el tiempo de sueño en supino. Esto difiere de lo informado por Pevernagie y Shepard [171] en los que los pacientes con AOS

pasaron significativamente menos tiempo de sueño en decúbito supino (en relación con la gravedad del IAH en decúbito supino) que la AOS no posicional (32 frente al 45% del sueño total). Se debe tener en cuenta ciertas limitaciones al interpretar los resultados del presente estudio. La población de estudio fue reclutada desde la consulta de Neumología, que había pasado el cribado previo de Atención Primaria, por lo que en la muestra predominaron los pacientes severos.

En el presente estudio, no se obtuvieron diferencias significativas de forma global en relación con los eventos entre pacientes con y sin POSA [164,232]. Los datos existentes en la literatura son contradictorios al respecto. Mientras algunos autores no evidencian diferencias, otros sí que observan estas al considerar el IAH [233,277]. Por otra parte, se ha descrito diferencias no significativas en relación con la relación entre el IAH supino/no supinos términos del AHISUP, así como un IAH en no supino significativamente menor en pacientes con POSA, ya descrito en la literatura [233,277].

Con respecto al IAH durante la REM, Joosten *et al.* señalaron la influencia potencial del sueño REM en la generación de eventos obstructivos [18]. Sin embargo, encontramos un IAH significativamente mayor durante REM en sujetos no POSA, como en el estudio de Oksenberg *et al.* [167]. Nuestros hallazgos con respecto a los índices de NPO coincidieron con los reportados previamente en la introducción, sin mostrar diferencias en términos de índices de desaturación de oxígeno (ODI), mientras que las saturaciones promedio y mínima fueron significativamente más bajas, mientras que el CT90 fue significativamente mayor en pacientes no posicionales [164,232,249].

Por el contrario, se ha informado comúnmente que la prevalencia de POSA disminuye a medida que aumenta la gravedad de la AOS, utilizando APOC [198,2]

o criterios aceptados adicionales para POSA [164, 178, 277,279]. Sin embargo, es importante señalar que la AOS leve fue la clase minoritaria en la población a estudio. Además, la alta tasa de POSA entre pacientes graves concuerda con un estudio reciente centrado en el análisis de las características de POSA en presencia de AOS grave [277] y con estudios similares que utilizan los criterios APOC [180]. También es notable que los pacientes con APOC II (es decir, pacientes que disminuirían al menos una categoría de gravedad si se eliminaran las apneas posicionales) fueron predominantes (59,7%) entre los individuos con POSA en mi muestra, probablemente debido a la alta mediana del IAH general, lo que lleva a la mayor prevalencia mencionada anteriormente de AOS grave en la población en estudio.

En el contexto de POSA, se pueden encontrar datos contradictorios con respecto a los índices de alteración respiratoria. En el presente estudio, no se encontraron diferencias significativas entre individuos POSA y no POSA para el IAH total, índice de apnea o índice de hipopnea (Tabla 14), lo que sugiere que el mayor desequilibrio cardíaco en pacientes POSA no se debe a un mayor grado de gravedad de la AOS. Esto concuerda con estudios previos [164, 232], mientras que otros informaron diferencias estadísticas entre pacientes posicionales y no posicionales con respecto al IAH total [249,277]. Por otro lado, las diferencias no significativas en términos de AHISUP, así como un AHINSUP significativamente más bajo, se han informado consistentemente en la literatura para pacientes POSA en comparación con sujetos no POSA [232,249,277], como en el presente trabajo. Respecto al IAH durante REM, Joosten et al. señaló la posible influencia del sueño REM en la generación de eventos obstructivos [271]. No obstante, encontramos un IAH significativamente mayor durante REM en sujetos no POSA, como en el

estudio de Oksenberg et al. [167]. Nuestros hallazgos con respecto a los índices de NPO coincidieron con los reportados previamente en el estado de la técnica, y no mostraron diferencias en términos de índices de desaturación de oxígeno (ODI), mientras que las saturaciones promedio y mínima fueron significativamente más bajas y CT90 fue significativamente más alta en pacientes no posicionales [164,234,249]

Wang *et al.*, en su estudio con 372 pacientes, el valor de ODI fue menor en el grupo posicional en comparación con el grupo no posicional, y el porcentaje de tiempo de sueño con saturación por debajo del 90% fue más corto [183].

6.4. POSA. Diferencias en términos de somnolencia y calidad de sueño

Las consecuencias posteriores a un sueño fragmentado y la hipoxia intermitente favorecen, la aparición de somnolencia diurna y una mala calidad de sueño. Con respecto a la somnolencia los datos existentes en la literatura son contradictorios. Algunos estudios como el de Joosten [18] utilizando la ESS evidenciaron que los pacientes con AOS posicional estaban subjetivamente más somnolientos, mientras que en otros no se han encontrado diferencias tales [159,164, 177, 280]. Oksenberg *et al.* [205] demostraron una tendencia hacia la reducción de somnolencia en pacientes con AOS posicional en comparación con pacientes con AOS no posicional con pruebas de latencia Múltiple del sueño; encontró una calidad de sueño mejor preservada al encontrar un tiempo de latencia mayor en las siestas en el grupo de pacientes posicionales. Estos datos pudieron estar influenciados por el hecho de que los pacientes no posicionales tenían AOS más grave. Por el contrario, Kim *et al.* [176] encontraron en su estudio, una forma

más leve de AOS posicional, sin embargo, tenía un índice de calidad del sueño de Pittsburgh más alto, BDI-2, y puntuaciones de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, indicativas de peor calidad del sueño y niveles más altos de depresión y ansiedad que no-POSA. En el presente estudio no se encuentran diferencias en la somnolencia medida con la escala de Epworth entre ambos grupos de pacientes. Con respecto a la calidad de sueño recogida mediante el *Pittsburgh sleep quality index* (PSI) tampoco se encontraron diferencias en la calidad de sueño, pudiendo considerar a ambos grupos como malos dormidores, ya que su puntuación fue superior a 5.

En cuanto al EuroQoL no se encontraron diferencias en las dimensiones de salud de: movilidad, cuidado personal, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Si en los niveles de gravedad de las actividades cotidianas, siendo está más limitantes en los pacientes con POSA.

6.5. Influencia de la posición en la adherencia a la CPAP

La telemonitorización del tratamiento con CPAP permitió ver el grado de adherencia al tratamiento de los pacientes. En ambos grupos el grado de adherencia fue alto, aunque no significativo, alcanzado en ambos casos valores por encima del 70%. No hubo diferencias con respecto al resto de los parámetros.

6.6. Análisis en función de las categorías de APOC

6.6.1 En función de las variables antropométricas y gravedad

Un 55,4% de los pacientes presentaron una POSA, de los cuales un 15,9% pueden considerarse posicionales puros y serían los pacientes que más se beneficiarían de tratamiento posicional. El grupo más prevalente lo constituyó el grupo de APOC II con un 33%. En cuanto a la edad solamente el grupo I de APOC

fue significativamente más joven, no existiendo diferencias con respecto al resto de grupos. El grupo de mayor edad correspondió al grupo tipo II. En el estudio de validación de Ravesloot [180], los tipos I y II fueron más frecuentes (54% y 40% respectivamente), si bien este autor no encuentra diferencias de edad en cuanto a los distintos tipos. No hubo diferencias en cuanto al sexo, si bien en otros estudios [183,203] las mujeres presentan una mayor prevalencia en el grupo APOC I atribuyéndose a que las mujeres tienen una AOS frecuentemente más leve.

Con respecto al IMC el tipo I fue el que presentó diferencias significativas con respecto al resto de los tipos, incluidos los no posicionales al presentar el menor valor de IMC, confirmándose la relación inversa entre el IMC y la apnea posicional [177,200, 277].

Al igual que en otros estudios la prevalencia de POSA tipo I fue mayor en los pacientes con AOS leve (54,1%) vs 16,2% en AOS grave. Igualmente, los pacientes con AOS grave únicamente presentaron como APOC tipo III, al igual que en el estudio de Ravesloot [180]. En conclusión, el 50% de los pacientes con AOS leve podría beneficiarse de tratamiento postural.

No hubo diferencias entre los distintos tipos en cuanto a la presencia de comorbilidades, a excepción de la cardiopatía isquémica donde la prevalencia fue más frecuente en el grupo de pacientes tipo III, si bien el tamaño muestral de este grupo es pequeño. En este grupo fue más frecuente la utilización de betabloqueantes.

6.6.2. En función de las variables polisomnográficas

No hubo diferencias en cuanto al tiempo de permanencia en decúbito supino, si bien los pacientes con APOC tipo III permanecieron más tiempo en esa posición. Tampoco hubo diferencias en cuanto a las fases de sueño.

Con respecto al IAH, hubo diferencias significativas entre los distintos grupos incrementándose de forma progresiva, con excepción de entre los grupos APOC I y APOC II para el IA. Además, el grupo no POSA mostró diferencias significativas con las categorías APOC y APOC III para los 3 índices globales (IAH, IA, IH).

Con respecto a los valores pulsioximétricos no se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos de APOC con respecto a la saturación media, mínima y máxima). El grupo No APOC mostró valores significativamente más patológicos (mayor índice de desaturaciones y menores saturaciones medias y mínimas) que los pacientes de la categoría APOC I. A su vez, de forma general, los pacientes posicionales mostraron una tendencia patológica acumulativa en las comparaciones entre categorías consecutivas. Así, el tipo APOC I mostró índices de desaturación, saturación mínima y saturación media en las desaturaciones significativamente mayores que los grupos APOC II y APOC III y, a su vez, el grupo APOC II con respecto al APOC III. De forma similar, los pacientes APOC I mostraron menor CT90 y mayor saturación media que APOC II y APOC III, pero no así el grupo APOC II en relación con el APOC III.

6.6.3. En función de la somnolencia y calidad de vida

No hubo diferencias en cuanto a la somnolencia en las distintas categorías si bien los valores más altos de Epworth se alcanzaron en el grupo III. La calidad de sueño fue similar entre los distintos grupos.

6.6.4. Adherencia al tratamiento con CPAP

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos bajo estudio para ninguna de las variables de uso. En nuestra serie no se observó una menor adherencia al tratamiento en los pacientes del tipo I. Otros

estudios han señalado la importancia del tratamiento postural en este grupo de pacientes dado que su tolerancia a la CPAP era menor [25,180, 237, 238].

Es interesante destacar la tendencia casi significativa (p -valor = 0.073) de los pacientes en los grupos APOC I y APOC II a mostrar un índice de apneas residuales de origen central inferior al observado en el resto de los grupos.

6.7. Análisis de la modulación autonómica cardíaca

6.7.1. Impacto de la posición sobre la variabilidad de la frecuencia de pulso

El análisis de la variabilidad de la frecuencia de pulso mediante el procesado de la señal PRV es una técnica no invasiva que permite evaluar la regulación de la actividad cardíaca por parte del sistema nervioso autónomo, constituyendo un prometedor marcador de estados de salud y de enfermedad. En el presente estudio se han empleado tanto índices convencionales temporales y espectrales, como nuevas medidas de análisis no lineal, con objeto de proporcionar diferentes enfoques complementarios. En este sentido, es destacable el empleo de la entropía multiescala para caracterizar los cambios en la modulación autonómica cardíaca durante el sueño en pacientes con POSA.

Los índices convencionales, tanto en el dominio del tiempo y como de la frecuencia no lograron caracterizar las diferencias existentes entre pacientes con y sin POSA. Por el contrario, el análisis no lineal multiescala permitió evidenciar la influencia de las apneas posicionales en el registro nocturno de larga duración.

6.7.2. Categorías de MSE y POSA

El perfil de las curvas MSE fue similar en los grupos con y sin POSA (Figura 8), mostrando ambos tipos de pacientes valores de entropía que aumentaban gradualmente con la escala temporal de análisis hasta alcanzar una región de

relativa estabilidad. Sin embargo, los valores de entropía fueron notablemente más elevados en los pacientes con POSA en comparación al grupo de individuos No-POSA. Particularmente, la curva MSE de los pacientes POSA se mantuvo consistentemente por encima de la curva correspondiente a los pacientes sin predominio posicional para todas las escalas de tiempo, lo que se traduce en una mayor complejidad de la señal PRV en estos pacientes con predominio posicional. Además, las diferencias estadísticas más significativas se observaron en las escalas temporales más bajas ($\tau \leq 6$), lo que sugiere una mayor influencia de los eventos apneicos posicionales en tiempo cortos, a medida que el procedimiento de construcción de las diferentes versiones de grano grueso de la señal PRV elimina de forma progresiva la componente de modulación relacionada con la respiración [268].

Con respecto a los tres grupos POSA clasificados de acuerdo con los criterios APOC (Figura 9), se observó un comportamiento consistente a lo largo de las escalas, con valores de entropía notablemente más bajos para los sujetos No-POSA y una tendencia hacia una entropía más alta a medida que aumentaba la categoría APOC dentro del grupo de pacientes con POSA. No se encontraron diferencias estadísticas entre las categorías I, II y III de APOC. Sin embargo, los análisis realizados mostraron diferencias significativas en la modulación cardíaca nocturna entre los pacientes No-POSA y los tres grupos POSA en las escalas más pequeñas del perfil MSE ($\tau \leq 2$). Además, el análisis MSE reveló que la dinámica cardíaca nocturna de los pacientes en las categorías II y III de APOC se asemejaba a la observada en los pacientes del grupo APOC I, lo que demuestra la conveniencia de categorizar como POSA a esos pacientes, más allá de los estrictamente posicionales ($AHI_{NSUP} < 5$ eventos/h), porque realmente pueden

beneficiarse de la terapia posicional. La utilidad del enfoque multiescala MSE sobre las medidas de entropía de escala única tradicionales aplicadas sobre la señal original se maximiza en la escala de tiempo $\tau = 2$, en la que se alcanzan las mayores diferencias entre los grupos bajo estudio.

6.7.3. Índices PRV y disfunción cardíaca

Está admitido en la literatura que las obstrucciones de las vías respiratorias son más largas en la posición supina, lo que produce desaturaciones más profundas, despertares más prolongados y patrones de bradicardia-taquicardia más graves en comparación con los eventos producidos en posición lateral [18,277]. Además de las marcadas alteraciones en la frecuencia cardíaca, la hipoxemia ligada a mayores desaturaciones también se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad [281,282]. A pesar de todo ello, la POSA se asocia comúnmente con menos síntomas y estados de enfermedad más leves debido a que estos pacientes suelen mostrar menor IAH e IMC [179,193,248,249], lo que probablemente subestime el impacto real de las apneas posicionales en el ámbito cardiovascular. En este sentido, pocos estudios han investigado la posible influencia de la posición en el impacto de las apneas sobre las enfermedades cardíacas y la información existente al respecto es contradictoria. Diversos estudios han sugerido *outcomes* cardiovasculares favorables y menor comorbilidad en pacientes posicionales [18,184,200]. De forma similar, en un estudio reciente de Byun *et al.* [232], los pacientes con POSA mostraron una actividad parasimpática significativamente mayor (SDNN, RMSSD y potencia en la banda HF más elevados) que los sujetos no posicionales, lo que habitualmente se relaciona con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad [283,284]. Por el contrario, Kulkas *et al.* [228] reportaron tasas de

morbilidad y mortalidad cardiovascular significativamente mayores en los pacientes con POSA en comparación con los sujetos no posicionales, particularmente en presencia de AOS grave. El análisis desarrollado en la presente Tesis Doctoral muestra una que la modulación cardíaca nocturna en pacientes con POSA es significativamente más caótica en comparación con la de los sujetos sin POSA.

En este punto, es necesario mencionar que una mayor irregularidad (entropía en una escala fija) y complejidad (entropía en múltiples escalas) se relaciona frecuentemente con una mayor adaptabilidad del sistema nervioso autónomo y, por tanto, es más representativa de estados de mayor salud [143,282]. Sin embargo, es importante señalar que los valores de entropía dependen en gran medida de los mecanismos de la enfermedad, las condiciones de registro (vigilia vs. sueño, reposo vs. ejercicio) y las características del registro bajo estudio (corto vs. largo plazo). Como un mayor desorden en la HRV se ha sugerido como factor de riesgo independiente de mortalidad [285], los hallazgos de esta Tesis Doctoral están en consonancia con el estudio de Kulkas *et al.* [228], lo que sugiere una mayor disfunción cardíaca en pacientes con POSA.

De forma similar, medidas más elevadas de entropía en la serie temporal HRV se han relacionado con estados más graves de enfermedad, como en el síndrome de disfunción sinusal (pacientes vs. sanos) [286], apnea del sueño (AOS positivo vs. AOS negativo) [287], anomalías cardíacas (fibrilación auricular vs. ritmo sinusal) [288] y síndrome *overlap* (EPOC + AOS vs. EPOC) [88]. En este mismo sentido, Kabbach *et al.* publicaron recientemente que los pacientes con EPOC muestran una variabilidad significativamente mayor durante la exacerbación aguda que los pacientes con EPOC estable [289]. Además, en este mismo estudio, los autores observaron una actividad parasimpática significativamente mayor (mayor

SDNN, RMSSD y potencia en la banda HF) en los registros HRV de pacientes exacerbados, señalando que, en condiciones patológicas, el desbalance autonómico cardíaco no se asocia exclusivamente con hiperactividad simpática ligada a una actividad parasimpática simultánea menor, sino también con aumento de la actividad vagal [284, 288]. En consecuencia, la mayor actividad parasimpática observada por Byun *et al.* [232] en la señal HRV de pacientes con POSA podría no estar necesariamente relacionada con un menor riesgo cardiovascular.

En el presente estudio, el efecto de la POSA sobre la regulación cardíaca surgió al aplicar un enfoque de análisis no lineal, mientras que los índices cardíacos convencionales no permitieron detectar esta desregulación nocturna. En este sentido, es importante señalar que en el estudio de Byun *et al.* se analizaron segmentos de HRV diurnos de corta duración (5 min) [232], mientras que en el presente estudio se evalúan registros de PRV nocturnos de larga duración en presencia de los patrones de bradi-taquicardia asociados a los propios episodios apneicos. En este contexto, el efecto de los eventos respiratorios repetitivos se ha descrito como un “ruido de origen biológico” que se superpone y altera la dinámica autonómica cardíaca [290]. Concretamente, se ha reportado que la AOS grave introduce fluctuaciones rítmicas que impide la actividad de modulación normal por parte del sistema nervioso autónomo, afectando de forma notablemente al funcionamiento cardíaco [291]. Además, los índices convencionales, tanto en el dominio del tiempo como de la frecuencia, generalmente se calculan en segmentos cortos (≤ 5 min) para evitar problemas de no estacionarios [285], mientras que el análisis no lineal MSE procesa la señal completa de forma conjunta, pudiendo así capturar la influencia acumulada de las apneas posicionales durante toda la noche, más allá de segmentos locales o periodos transitorios.

6.8. Limitaciones

La investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral presenta ciertas limitaciones que es necesario detallar para poder valorar adecuadamente los resultados alcanzados. En primer lugar, no existe un criterio único para definir POSA. Existen varias clasificaciones en la literatura sobre el concepto de la influencia de la posición en la frecuencia de las apneas, pero son contradictorias, por lo que es difícil establecer unas características y consecuencias clínicas. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para evaluar la influencia de diferentes definiciones de POSA, a fin de garantizar la generalización de los resultados.

La investigación desarrollada en la Tesis es de carácter unicéntrico. Por ello, pueden incurrir circunstancias específicas o diversos sesgos inherentes a las particularidades de los pacientes del área a la que da servicio asistencial esta institución, lo que podría afectar a los resultados.

Con respecto a la composición de la muestra de los pacientes incluidos en el estudio, se observó un desbalanceo en las categorías de gravedad de la AOS. Los pacientes graves fueron notablemente predominantes, probablemente por el hecho de haber sido derivados desde una consulta de Neumología, lo que ha podido influir en los hallazgos realizados. En particular, respecto al conjunto minoritario de la muestra, sería necesario un número mayor de pacientes con índices leves. Sin embargo, es habitual que estos pacientes no acudan a la consulta de sueño de Neumología debido a la menor presencia de síntomas.

El número de pacientes de sexo masculino incluidos en el estudio fue mayor en todos los grupos. Esto es debido a que las derivaciones a las consultas específicas de sueño son 8 veces mayores en hombres que en mujeres, por ser en estas las manifestaciones clínicas más variadas, por lo que se suelen confundir

con otras patologías, como son la astenia, agotamiento, migrañas o depresión, entre otras. En la literatura se han demostrado diferencias significativas en la HRV de hombres y mujeres sanos [261], lo que sugiere que se necesitaría un análisis exhaustivo de las especificidades relacionadas con el género para evaluar tales diferencias potenciales también en condiciones de enfermedad.

Otra limitación del estudio es que la POSA se diagnosticó en base a registros realizados durante una única noche. Dado que la gravedad de la AOS muestra una variabilidad considerable noche-a-noche, la posición para dormir que determina el fenotipo de la AOS podría mostrar una variabilidad similar. Por ello, podría ser necesario registrar la posición para dormir durante varias noches consecutivas para confirmar el fenotipo POSA [292]. Esto actualmente es poco viable, dada la larga demora que existe en las unidades de sueño para realizar una PSG, en especial tras la pandemia de COVID-19.

En cuanto a la valoración de la posición durante el sueño, se empleó un acelerómetro triaxial integrado en el polisomnógrafo, no teniendo en cuenta el papel que desempeña la posición de la cabeza, ya que su lateralización disminuye la severidad de los eventos respiratorios [191].

En cuanto al uso de la señal de variabilidad de la frecuencia de pulso (PRV) como sustituto de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), estudios recientes han destacado la utilidad de los registros PRV en la evaluación de la función autonómica cardíaca en diferentes condiciones fisiológicas [293,294]. Por otro lado, también se han reportado diferencias significativas entre ambos enfoques [295,296], debido a fuentes adicionales de variabilidad no presentes en la HRV [296]. De acuerdo con estas discrepancias, se necesita investigación adicional en relación a la validación del análisis PRV en el contexto de la POSA.

Además, los mecanismos fisiopatológicos que conducen a un mayor desequilibrio en la modulación nocturna de la señal PRV en los pacientes POSA no están del todo claros. Las variables tradicionales CT90 y saturación mínima sugieren mayor hipoxemia en individuos sin POSA. En este sentido, se ha encontrado que la hipoxemia afecta a la modulación de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, se desconoce si el desbalance cardíaco nocturno es más frecuente o grave a medida que aumenta el grado de hipoxemia en los pacientes con apnea del sueño, así como la influencia de los diferentes fenotipos de AOS en dicha asociación. Por lo tanto, nuevas medidas de hipoxemia intermitente, como la carga hipóxica (*hypoxic burden*) podrían ser útiles para explicar mejor el efecto de los eventos de apnea dependientes de la posición sobre la modulación de la PRV durante la noche. En este mismo sentido, existe una tendencia hacia un mayor número de apneas en supino en pacientes con POSA, pero se necesitaría un análisis exhaustivo de las apneas posicionales individuales (enfoque basado en eventos) para vincular definitivamente la POSA con una mayor disfunción cardíaca. Del mismo modo, se necesita investigación adicional para evaluar si el desequilibrio observado durante la noche se convierte en una disfunción cardíaca a largo plazo.

Finalmente, en relación con los métodos de estimación espectral empleados en la Tesis, existen otras metodologías no basadas en la transformada de Fourier que podrían proporcionar una estimación más precisa de la densidad espectral de potencia de la señal HRV y, consecuentemente, del efecto de las apneas posicionales en la modulación autonómica cardíaca. Sería útil comprobar si los índices espectrales derivados de estas estimaciones alternativas son capaces de captar las diferencias entre pacientes con AOS con y sin predominio posicional que no se han podido observar empleando el método de Welch.

6.9. Líneas futuras

A continuación, se enumeran distintas líneas de trabajo futuro, encaminadas a dar continuidad a la investigación iniciada en esta Tesis Doctoral. Algunas de estas propuestas surgen del resultado de las limitaciones encontradas durante la investigación, con el objetivo de solventarlas en próximos estudios.

Dado que en el diseño del estudio se planteó que todos los pacientes debían presentar una sospecha moderada-alta de presentar AOS, en el próximo estudio se prevé la inclusión de un grupo de control compuesto por pacientes sin AOS, para tomar su PRV como referencia general y tratar de confirmar las tendencias observadas mediante las variables no lineales (entropía y curvas MSE). De forma similar, se pretende incluir un número mayor de mujeres, para poder estudiar exhaustivamente la influencia del sexo en el impacto de las apneas posicionales sobre la modulación cardíaca.

A corto plazo, se pretende aumentar el tamaño muestral y desarrollar estudios complementarios que podrían arrojar información más relevante y completa sobre la afectación cardiovascular relacionada con la apnea posicional del sueño. En este sentido, sería interesante investigar si en los pacientes con comorbilidad cardiovascular (HTA, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica, entre otras) la AOS posicional pudiera presentar un mayor efecto en el balance autonómico cardíaco. También se propone emplear el registro pulsioximétrico a modo de herramienta de *screening* de los trastornos respiratorios, tomando como referencia los cambios en la señal PRV, para evaluar y comparar la eficacia de las distintas terapias de tratamiento de la POSA, como son la terapia postural o el uso de CPAP.

Otra línea de estudio a corto y medio plazo consiste en demostrar cuál de las definiciones existentes de POSA es la más adecuada e, incluso, unificar y proponer un criterio general que ayude a los especialistas a buscar el mejor tratamiento, tanto para la corrección de los eventos como en términos de tolerabilidad. Esta sería una línea de investigación muy interesante, puesto que existen actualmente en el mercado distintos dispositivos de terapia posicional. Su evaluación intensiva tiene el potencial de cambiar la práctica clínica si se demuestra que es una opción de tratamiento eficaz, mejor tolerado, no invasiva y más económica que el uso de los soportes ventilatorios nocturnos en los pacientes indicados.

7. CONCLUSIONES

A continuación, se enumeran las conclusiones extraídas de la investigación desarrollada en la presente Tesis Doctoral:

1. Independientemente de la clasificación utilizada, la prevalencia de apnea del sueño posicional fue elevada, siendo en esta Tesis del 55.4% de acuerdo con los criterios establecidos por APOC. La menor prevalencia se alcanzó al aplicar los criterios de Mador.
2. Los pacientes con predominio posicional, con respecto a los no posicionales, presentaron un menor IMC, siendo la gravedad de la apnea del sueño de carácter leve o moderado.
3. No hubo diferencias entre los grupos POSA y No-POSA con respecto a la presencia de comorbilidades asociadas.
4. En relación a las fases del sueño, no se evidenciaron diferencias entre apnea posicional y no posicional.
5. En términos de eventos respiratorios, no se encontraron diferencias entre ambos grupos, si bien los pacientes con carácter posicional presentaron un IAH menor tanto en la posición no supino como durante la fase REM
6. En relación con los índices oximétricos, los pacientes no posicionales mostraron valores significativamente más patológicos (mayor índice de

- desaturaciones y menores saturaciones medias y mínimas) que los pacientes de la categoría APOC I. Se observó una tendencia patológica acumulativa en las comparaciones entre categorías APOC consecutivas.
7. Los pacientes con apnea posicional mostraron una peor calidad de vida en la esfera de ansiedad/depresión, no encontrando diferencias en cuanto a somnolencia ni calidad de sueño.
 8. Los pacientes con POSA mostraron una buena adherencia al tratamiento con CPAP, sin diferencias significativas con respecto a los pacientes no posicionales, salvo por una tendencia a utilizar el dispositivo un menor número de noches.
 9. Casi la mitad (49%) de los pacientes posicionales podrían beneficiarse de tratamiento postural, clasificados en las categorías I y II de la clasificación APOC, si bien los estrictamente posicionales constituyeron el 15.9% de la muestra.
 10. Se debe prestar atención a los pacientes jóvenes, de menor peso y apnea del sueño leve, dada su mayor probabilidad de presentar una apnea posicional.
 11. La gravedad de la apnea del sueño valorada por el IAH muestra una tendencia patológica acumulativa en las comparaciones entre categorías APOC consecutivas, presentando los valores más elevados de IAH en el grupo APOC III.
 12. Con respecto a los distintos subgrupos de la clasificación APOC, no hubo diferencias estadísticas entre ellos en relación con la calidad de sueño, somnolencia o calidad de vida. Tampoco se detectaron diferencias en la adherencia terapéutica.

13. Los registros nocturnos de variabilidad de la frecuencia de pulso de pacientes con POSA mostraron significativamente mayor desorden que los de individuos sin dependencia posicional.
14. La entropía multiescala es útil para caracterizar cambios en la modulación de la variabilidad de la frecuencia de pulso nocturna vinculados a apneas con predominio posicional. En cambio, los índices cardíacos tradicionales en el dominio del tiempo y la frecuencia no pudieron detectar diferencias entre pacientes sin POSA y con POSA.

ANEXO I – APORTACIÓN CIENTÍFICA

Daniel Álvarez, **C. Ainhoa Arroyo**, Julio F. de Frutos, Andrea Crespo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Fernando Moreno, Tomás Ruiz, Roberto Hornero and Félix del Campo. **Assessment of nocturnal autonomic cardiac imbalance in positional obstructive sleep apnea. A multiscale nonlinear approach.** *Entropy* (Basel). 2020 Dec 12; 22(12):1404.

DOI: <https://doi.org/10.3390/e22121404>

Abstract. Positional obstructive sleep apnea (POSA) is a major phenotype of sleep apnea. Supine-predominant positional patients are frequently characterized by milder symptoms and less comorbidity due to a lower age, body mass index, and overall apnea-hypopnea index. However, the bradycardia-tachycardia pattern during apneic events is known to be more severe in the supine position, which could affect the cardiac regulation of positional patients. This study aims at characterizing nocturnal heart rate modulation in the presence of POSA in order to assess potential differences between positional and non-positional patients. Patients showing clinical symptoms of suffering from a sleep-related breathing disorder performed unsupervised portable polysomnography (PSG) and simultaneous nocturnal pulse oximetry (NPO) at home. Positional patients were identified

according to the Amsterdam POSA classification (APOC) criteria. Pulse rate variability (PRV) recordings from the NPO readings were used to assess overnight cardiac modulation. Conventional cardiac indexes in the time and frequency domains were computed. Additionally, multiscale entropy (MSE) was used to investigate the nonlinear dynamics of the PRV recordings in POSA and non-POSA patients. A total of 129 patients (median age 56.0, interquartile range (IQR) 44.8-63.0 years, median body mass index (BMI) 27.7, IQR 26.0-31.3 kg/m²) were classified as POSA (37 APOC I, 77 APOC II, and 15 APOC III), while 104 subjects (median age 57.5, IQR 49.0-67.0 years, median BMI 29.8, IQR 26.6-34.7 kg/m²) comprised the non-POSA group. Overnight PRV recordings from positional patients showed significantly higher disorderliness than non-positional subjects in the smallest biological scales of the MSE profile ($\tau = 1$: 0.25, IQR 0.20-0.31 vs. 0.22, IQR 0.18-0.27, $p < 0.01$) ($\tau = 2$: 0.41, IQR 0.34-0.48 vs. 0.37, IQR 0.29-0.42, $p < 0.01$). According to our findings, nocturnal heart rate regulation is severely affected in POSA patients, suggesting increased cardiac imbalance due to predominant positional apneas.

ANEXO II – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

DURANTE LA TESIS

A.1. Artículos publicados en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports* (6)

- Félix del Campo, Graciela López, **C. Ainhoa Arroyo**, Julio F. de frutos, Andrea creso, Ana Cerezo-Hernández, Tania Álvaro, Tomás Ruiz Albi, *et al.* Estudio de la adherencia al tratamiento con presión continua positiva en la vía aérea en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño en el confinamiento impuesto durante la pandemia de COVID-19. Archivos de Bronconeumología 2020; 56(12): 818–819.
- Daniel Álvarez, **Carmen A. Arroyo**, Julio de Frutos, Andrea Crespo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Fernando Moreno, Tomás Ruiz-Albi, Roberto Hornero, Félix del Campo. Assessment of nocturnal autonomic cardiac imbalance in positional obstructive sleep apnea. A multiscale nonlinear approach. Entropy 2020; 22(12):e22121404.
- Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez Tobal, Fernando Vaquerizo Villar, Verónica Barroso García, Fernando Moreno, **C. Ainhoa Arroyo**, Tomás Ruiz Albi, Roberto Hornero, Félix del Campo. A machine learning-based test for adult sleep apnoea

screening at home using oximetry and airflow. *Scientific Reports* 2020; 10:5332.

- Andres-Blanco AM, Álvarez D, Crespo A, **Arroyo CA**, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Del Campo F. Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE* 2017; 12(11): e0188094.
- Almansa R, Eiros JM, de Gonzalo-Calvo D, Postigo T, Ortega A, López-Izquierdo R, Moncusí-Moix A, Gort-Paniello C, Domínguez-Gil M, de la Fuente A, González-González L, Luis-García T, García-Mateo N, Tedim AP, Rodríguez-Jara F, Jorge N, González J, Torres G, Gutiérrez-Pérez ON, Villegas MJ, Campo S, Ayllon E, Ruiz Albi T, de Frutos Arribas J, **Arroyo Domingo A**, Abadia-Otero J, Gómez Barquero J, Trapiello W, Garcia Frade LJ, Inglada L, Del Campo F, Bermejo-Martin JF, Barbé F, Torres A. N-antigenemia detection by a rapid lateral flow test predicts 90-day mortality in COVID-19: A prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Oct;28(10): 1391.e1-1391.e5.
- Cerezo-Hernández, Ana; García-Gallardo Sanz, María Victoria; **Arroyo Domingo, Carmen Ainhoa**; del Campo Matías, Félix. Pleural Lymphoma Associated with Chronic. *Arch Bronconeumol* 2018; 54(7): 400-401.

A.2. Capítulos de libro (6)

- Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Associated Comorbidity. Félix del Campo, **C. Ainhoa Arroyo**, Carlos Zamarrón and Daniel Álvarez. *Advances in the Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea. Advances in Experimental Medicine and Biology.* ISBN: 978-3-031-06413-5.
- Tratamiento médico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Tratado de medicina del sueño.* J. de Frutos, **C.A. Arroyo** y F. del Campo". Capítulo 47. ISBN: 978-84-9835-203-0.
- Síndrome de apnea central del sueño. *Manual SEPAR de Neumología y Cirugía torácica.* 2018. ISBN: 978-84-09-01621-1.
- Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez, Fernando Vaquerizo, Verónica Barroso, Andrea Crespo, **Carmen A Arroyo**, Félix del Campo, Roberto

Hornero. Automated Analysis of Unattended Portable Oximetry by means of Bayesian Neural Networks to Assist in the diagnosis of Sleep Apnea. ISBN: 978-1-5090-2484-1.

- Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez, Fernando Vaquerizo, Verónica Barroso, Andrea Crespo, **Carmen A Arroyo**, Félix del Campo, Roberto Hornero. Multi-Class AdaBoost to Detect Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome Severity from Oximetry Recording Obtained at Home. ISBN: 978-1-5090-2484-1.
- Implicaciones de la realización de guardias durante el periodo de formación sobre la calidad de sueño y repercusiones sobre la vida diaria. XXI Congreso de la Sociedad Española de Educación Médica. Del Campo F, Ruiz T, De Frutos J, **Arroyo A**, Crespo A y Juez L. II Reunión hispano portuguesa de educación médica Madrid 9-11 octubre. Revista de la Fundación Educación Medica 2013.16(2): s116-117. ISBN: 2014-9382.

A.3. Congresos internacionales (11)

- Daniel Álvarez, **Ainhoa Arroyo**, Andrea Crespo, Julio de Frutos, Ana Cerezo-Hernández, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo. Nocturnal pulse rate variability analysis in patients with positional obstructive sleep apnoea. 25th Congress of The European Sleep Research Society (ESRS 2020), ISBN: 1365-2869, pp. J Sleep Res. 2020;29(Suppl. S1): e13181, Virtual Congress (Alemania), 22 - 24 Septiembre, 2020.
- Ana Cerezo Hernández, Laura Juez García, María Victoria García Gallardo, Carolina Andrea Urbina Carrera, Francisco Javier Pagán Buzo, Ana Gómez García, Milko Daniel Terranova Ríos, Ana María Andrés Blanco, **Carmen Ainhoa Arroyo Domingo**. What perception and knowledge about smoking have patients included in a Cardiac Rehabilitation Program? European Respiratory Journal 54 (Suppl. 63); (2019). PA4491.
- Ana Cerezo-Hernández, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, **Ainhoa Arroyo**, Félix del Campo, Apolipoprotein E polymorphisms and incident arterial hypertension in

obstructive sleep apnea patients. A prospective cohort study, European Respiratory Society International Congress 2018, ISBN: 1399-3003, pp. 52:PA2539, París (Francia), 15 Septiembre - 19 Septiembre, 2018.

- Association between apolipoprotein E gene polymorphism and hypertension in obstructive sleep apnea syndrome patients. A Crespo. F del Campo, J Frutos, **A Arroyo**, T Ruíz. M Alonso. Sleep Medicine 14S (2013) e239-e317.
- Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Andrea Crespo, **Ainhoa Arroyo**, Félix Del Campo, Roberto Hornero, "Automated Analysis of Unattended Portable Oximetry by means of Bayesian Neural Networks to Assist in the Diagnosis of Sleep Apnea", Global Medical Engineering Physics Exchanges (GMEPE/PAHCE) 2016, Proceedings of the GMEPE/PAHCE 2016, ISBN: 978-1-5090-2485-8, pp. 79-82, Madrid (España), 2016.
- Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, **Ainhoa Arroyo**, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Félix Del Campo, Roberto Hornero. Multi-Class AdaBoost to Detect Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome Severity from Oximetry Recordings Obtained at Home. Global Medical Engineering Physics Exchanges (GMEPE/PAHCE) 2016, Proceedings of the GMEPE/PAHCE 2016, ISBN: 978-1-5090-2485-8, pp. 95-99, Madrid (España), 2016.
- Andrea Crespo Sedano, Ana María Andrés Blanco, Daniel Álvarez González, Gonzalo César Gutiérrez-Tobal, **Carmen Ainhoa Arroyo Domingo**, Julio De Frutos Arribas, Tomas Ruiz Albi, Laura Juez García, Roberto Hornero Sánchez, Félix Del Campo Matías. Assessment of an automated neural network based on unsupervised oximetry at home in the diagnosis of patients with moderate-to-severe SAHS and COPD. European Respiratory Journal 48. (2016). OA4795.
- Andrea Crespo Sedano, Ana María Andrés Blanco, Daniel Álvarez González, Gonzalo César Gutiérrez-Tobal, **Carmen Ainhoa Arroyo Domingo**, Julio De Frutos Arribas, Tomas Ruiz Albi, Laura Juez García, Roberto Hornero Sánchez, Félix Del Campo Matías. Assessment of an automated neural network based on unsupervised oximetry at home in the

diagnosis of patients with moderate-to-severe SAHS and COPD. *European Respiratory Journal* 2016; 48.

- Association Between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Hypertension in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. C Zamarrón, F del Campo, J de Frutos, **A Arroyo**, M Duran, I Fernández, A. Crespo, M. Alonso. Congreso American Thoracic Society. Pennsylvania 2013. *Am J Respir Crit Care Med* 187; 2013: A5932.
- Association Between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Hypertension in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. C. Zamarrón, F. del Campo, J. de Frutos, **A. Arroyo**, M. Duran, I Fernández, A. Crespo, M. Alonso. Congreso American Thoracic Society. Pennsylvania 2013. *Am J Respir Crit Care Med* 187; 2013: A5932
- Contribution of APO E alleles and ACE I/D polymorphism in the development of hypertension in sleep apnea-hypopnea syndrome. M. González, F. del Campo, J. de Frutos, **A. Arroyo**, M. Duran, I. Fernández, M.J. Alonso. Congreso Anual de la European Respiratory Society. *European Respiratory Journal*; 2012; Vol 40, Supplement 56,7s.

A.4. Congresos nacionales (20)

- Del Campo F, Vaquerizo-Villar F, Gutiérrez Tobal G, Alvarez D, **Arroyo Domingo CA**, Kheirandish-Gozal L, Penzel T, Gozal D, Hornero R. Utilidad de las técnicas de Deep Learning aplicadas a la pulsioximetría nocturna para la identificación de las distintas fases del sueño en niños con sospecha de apnea obstructiva del sueño. XLI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabria de Patología Respiratoria (SOCALPAR) celebrado en Ávila del 5 al 7 de mayo de 2022
- Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Ana Cerezo-Hernández, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Fernando Moreno, **C. Ainhoa Arroyo**, Roberto Hornero, Félix del Campo. Estudio de la asociación entre el índice de calidad del sueño de Pittsburgh y los índices polisomnográficos de gravedad del SAHS. *Archivos de Bronconeumología*, vol. 56, Suplemento del 53º Congreso Nacional de la

- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 390, Congreso Virtual SEPAR 2020, 12 – 14. Noviembre, 2020.
- Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Fernando Moreno, **Ainhoa Arroyo**, Tomás Ruiz-Albi, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estimación automática del índice de apnea-hipopnea mediante los registros de oximetría y flujo aéreo realizados en el domicilio, 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 432, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
 - Milko D. Terranova Ríos, **Ainhoa Arroyo**, Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Julio de Frutos, Tomás Ruiz-Albi, Ana Andrés, Ana Gómez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estudio comparativo entre la polisomnografía hospitalaria y domiciliaria en pacientes con sospecha moderada-alta de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Resultados finales. 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 433, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
 - Milko D. Terranova Ríos, **Ainhoa Arroyo**, Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Julio de Frutos, Tomás Ruiz-Albi, Ana Andrés, Ana Gómez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estudio comparativo entre la polisomnografía hospitalaria y domiciliaria en pacientes con sospecha moderada-alta de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Resultados finales. 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 433, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
 - Ana Cerezo-Hernández, Ana Andrés, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, **Carmen A. Arroyo**, Julio de Frutos, Ana Gómez, Félix del Campo. Utilidad diagnóstica del cuestionario de Berlín como método de screening del síndrome de apnea obstructiva del sueño moderada-severa en pacientes con EPOC. XXVI Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño, pp. 1, Barcelona (España), 26 - 28 Abril, 2018.

- Ana Cerezo-Hernández, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, **Ainhoa Arroyo**, Félix del Campo, Relación entre los polimorfismos de la apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 412, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
- Andrea Crespo, Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, **Ainhoa Arroyo**, Julio de Frutos, Tania Álvaro-De Castro, Graciela López-Muñiz, Ana Gómez, Fernando Moreno, Félix del Campo. Adherencia al tratamiento con CPAP a largo plazo. Archivos de Bronconeumología, vol. 54, Suplemento del 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 377, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
- Ana Cerezo-Hernández, Tania Álvaro-De Castro, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, **Ainhoa Arroyo**, Félix del Campo. Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E e hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, XXXVII Congreso de La Sociedad Castellano Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Valladolid (España), 11 Mayo - 12 Mayo, 2018.
- Tania Álvaro-De Castro, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Ana Mayoral, Silvia Arribas, Susana Poves, Ana Cerezo-Hernández, Tomás Ruiz-Albi, Julio de Frutos, **Carmen A. Arroyo**, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo, Utilidad de la polisomnografía no supervisada en el domicilio en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño: un estudio comparativo, 50º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 373, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.
- Ana Cerezo-Hernández, Ana M. Andrés, Daniel Álvarez, Graciela López, Tania M. Álvaro, Ana Gómez, **Carmen A. Arroyo**, Andrea Crespo, Julio De Frutos, Gonzalo C. Gutiérrez, Roberto Hornero, Carmen López, Félix Del Campo. Utilidad diagnóstica de la pulsioximetría nocturna domiciliar en

- pacientes con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño con o sin EPOC como comorbilidad. XXXVI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Soria 12-13 Mayo, 2017.
- Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, **Ainhoa Arroyo**, Daniel Álvarez, Tomás Ruiz-Albi, Julio de Frutos, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Tania Álvaro-De Castro, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estudio comparativo de la utilidad de la polisomnografía domiciliaria frente a la hospitalaria como método diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño, XXV Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño (SES), Santander (España), 20 Abril - 22 Abril, 2017.
 - Andrea Crespo Sedano, Gonzalo César Gutiérrez Tobal, Laura Juez García, Daniel Álvarez González, **Carmen Ainhoa Arroyo Domingo**, Félix Del Campo Matías, Julio Fernando De Frutos Arribas, Roberto Hornero Sánchez. Estimación automática de la severidad de la apnea del sueño mediante una red neuronal artificial aplicada al flujo aéreo monocanal. Archivos de Bronconeumología 2017; vol. 53 Suplemento 50º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Madrid 2-5 Junio 2017, pag. 349.
 - Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Andrea Crespo, **Ainhoa Arroyo**, Julio De Frutos, Roberto Hornero, Félix Del Campo, "Diseño y validación de una red neuronal bayesiana basada en la oximetría domiciliaria como ayuda al diagnóstico de la apnea del sueño ", XXIV Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño, Valladolid (España), 2016.
 - Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Ainhoa Arroyo**, Roberto Hornero, Julio de Frutos, Tomás Ruiz, Félix del Campo, "Diseño y evaluación de un test de screening basado en el procesado automático de la oximetría nocturna domiciliaria como ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño en atención primaria", XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR 2016), Segovia (España), 2016.

- Ana María Andrés Blanco, Daniel Álvarez González, Roberto Hornero, Julio Frutos, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Ainhoa Arroyo Domingo**, Félix del Campo Matías, “Aplicación de una red neuronal basada en la oximetría nocturna como método de ayuda diagnóstica del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica”, Archivos de Bronconeumología, vol. 51 Suplemento 49º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISSN: 0300-2896, pp. 330-331, Granada (España), 2016.
- Graciela López Muñiz, Soledad Sañudo, Laura Juez García, Tania Álvaro de Castro, Ana Cerezo, **Ainhoa Arroyo Domingo**, Julio Fernando Frutos, Andrea Crespo Sedano, Tomás Ruiz Albi, Félix del Campo Matías, “Grupo CPAP y grupos de riesgo clínico en pacientes con Síndrome de Apnea del Sueño”, Archivos de Bronconeumología, vol. 51 Suplemento 49º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISSN: 0300-2896, pp. 347, Granada (España), 2016.
- Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Ainhoa Arroyo**, Roberto Hornero, Julio de Frutos, Félix del Campo, "Diseño y evaluación de un test de screening de apnea del sueño mediante procesado automático de la oximetría domiciliaria", Archivos de Bronconeumología, vol. 51 Suplemento 49º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISSN: 0300-2896, pp. 336-337, Granada (España), 2016.
- Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Andrea Crespo, **C. Ainhoa Arroyo**, Félix del Campo, Roberto Hornero, "Evaluación de un protocolo de screening de apnea del sueño basado en el análisis automático de la oximetría no supervisada", XXXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2015), Libro de Actas del XXXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, ISBN: 978-84-608-3354-3, pp. 88-91, Madrid (España), 2015.
- Félix Del Campo, Javier Gómez, Daniel Álvarez, José Víctor Marcos, Gonzalo Gutiérrez, **Carmen Ainhoa Arroyo**, Julio De Frutos, Tomás Ruiz, Andrea Crespo-Sedano, Roberto Hornero., se presentó la Comunicación Científica titulado “Variabilidad de la frecuencia cardiaca evaluada por

métodos no lineales en pacientes con SAHS. Su relación con la gravedad". Congreso de SOCALPAR 2013.

A.5. Participación en Proyectos de investigación (15)

- Título: Estimación automática de la capacidad cognitiva en niños con apnea del sueño. Diseño, desarrollo y validación de un test de deterioro cognitivo basado en el análisis del electroencefalograma nocturno adquirido en el domicilio (COGNITION). Ana Mayoral Aguilera (co-IP), Roberto Hornero Sánchez (co-IP) y Félix del Campo (co-IP), Silvia Arribas Santos, Eva Fuentes Blanco, C. **Ainhoa Arroyo Domingo**, Ana Cerezo Hernández, Jesús Poza Crespo. Entidad Financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (RTC-2017-6516-1). Duración: 2018-2022. Cuantía total: 97.473,82 €
- Título: Simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño infantil mediante nuevas técnicas de procesamiento de las señales cardiorrespiratorias. Equipo investigador: Campo Matías, Félix (IP); Hornero Sánchez, Roberto (IP), Gómez Gil, Jaime; Diez Monge, Nuria; García Gadañón, María; **Arroyo Domingo, Carmen Ainhoa**. Entidades Participantes: Universidad de Valladolid (UVA). Entidades Financiadoras: Fondos FEDER, Ministerio de Economía y Competitividad. 01/01/2018-31/07/2021.
- Título: Validación frente a la PSG domiciliar de test de screening automático de SAHS basados en la oximetría y el flujo aéreo registrados en el domicilio del paciente. Equipo investigador: Félix del Campo Matías (IP), **C. Ainhoa Arroyo Domingo**, Tomás Ruiz Albi, Ana Sánchez Fernández, Ana Cerezo-Hernández, Roberto Hornero Sánchez, Daniel Álvarez González, Gonzalo C. Gutiérrez Tobal. Entidad Financiadora: SEPAR (66/2016). Duración: 01/06/2017 - 31/05/2018. Cuantía total: 6.000 €.
- Título: Evaluación de la utilidad diagnóstica de un clasificador basado en máquinas vector soporte (SVP) en la ayuda diagnóstica de la apnea de sueño infantil mediante procesamiento automático de la señal de oximetría nocturna. SEPAR (2016-17) Referencia 153/2015. Andrea Crespo, Julio De Frutos, **CA Arroyo**, Tomás Ruiz, Daniel Álvarez, Laura Juez, Gonzalo Gutiérrez, Roberto Hornero, David Gozal.

- Título: Aplicación de redes neuronales artificiales al flujo aéreo monocal para estimar el nivel de severidad en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño. Julio De Frutos, Roberto Hornero, Andrea Crespo, Gonzalo Gutiérrez, **Ainhoa Arroyo**, Daniel Álvarez, Tomás Ruíz, Graciela López. Entidad Financiadora: SEPAR (158/2015). Fecha de inicio-fin: 01/06/2016 - 31/05/2017. Cuantía total: 12.000.
- Título: Utilidad de una red neuronal basada en características demográficas y de oximetría nocturna como método ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en niños. Andrea Crespo, Julio De Frutos, **CA Arroyo**, Tomás Ruiz, Daniel Álvarez, Laura Juez, Gonzalo Gutiérrez, Roberto Hornero, Verónica Barroso. SOCALPAR, 2016.
- Título: Estudio comparativo de la utilidad de la Polisomnografía domiciliar frente a la hospitalaria como método diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Ana Cerezo, Andrea Crespo, **Carmen A Arroyo**, Daniel Alvarez, Tomas Ruíz, Julio F de Frutos, Gonzalo C Gutiérrez, Tania Álvaro, Roberto Hornero, Félix del Campo. SOCALPAR 2016. Proyecto VA037U16 de la Junta de Castilla y León y FEDER; Contrato Juan de la Cierva MINECO.
- Título: Estimación automática del IAH mediante redes neuronales como ayuda diagnóstica en el síndrome de apnea del sueño. Andrea Crespo, Gonzalo C Gutiérrez, Laura Juez, Daniel Alvarez, **Carmen A Arroyo**, Félix del Campo, Julio de Frutos, Roberto Hornero. Entidad Financiadora: SEPAR (265/2012). Fecha de inicio-fin: 01/01/2013 - 31/12/2014. Cuantía total: 12.000 €
- Título: Utilidad de la poligrafía respiratoria como método diagnóstico en la sospecha clínica de Síndrome de apnea hipopnea del sueño en pacientes embarazadas. F del Campo Matías, L. Cuellar Olmedo, L. Juez García, **A. Arroyo Domingo**, A. Crespo Sedano, M del Mar Calleja Baranda, J. de Frutos Arribas. Proyecto financiado por la Sociedad Castellano Leonesa y Cantabria de Patología Respiratoria (SOCALPAR), 2013.
- Título: Estimación automática del IAH mediante redes neuronales como ayuda diagnóstica en el síndrome de apnea del sueño. F. del Campo Matías, Roberto Hornero, Daniel Álvarez, Julio de frutos, **Carmen A Arroyo**,

Gonzalo Gutiérrez y Andrea Crespo. Convocatorio Becas SEPAR 2012. Proyecto financiado por la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR). Cuantía total: 12.000 €

- Título: Estudio comparativo entre un método automático de estimación del índice de apnea hipopnea y la poligrafía respiratoria nocturna en pacientes con sospecha de síndrome de apnea hipopnea del sueño. F. del Campo Matías, T. Ruiz Albi, R. Hornero Sánchez, J.V. Marcos Sánchez, D. Alvarez González, **A. Arroyo Domingo**, J de Frutos Arribas. Proyecto financiado por SOCALPAR, 2012.
- Título: Análisis lineal y espectral de la saturación de oxihemoglobina nocturna en pacientes con EPOC. Félix del Campo, Daniel Álvarez, **Ainhoa Arroyo**, Julio de Frutos, Roberto Hornero. Proyecto de investigación en biomedicina, biotecnología y ciencias de la salud. Entidad financiadora: Consejería de salud y Gerencia Regional de Salud. Junta de Castilla y León, SACYL-B. 2009. Duración 3 años. GRS 337/A/09. Dotación: 21.000€.
- Título: Análisis no lineal de la actividad electroencefalográfica de los pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño en relación con la presencia o no de somnolencia excesiva diurna”. Autores: F. del Campo, Roberto Hornero, Julio de Frutos Arribas, **Ainhoa Arroyo**, Daniel Álvarez y Víctor Marcos. Proyecto de investigación premiado por SOCALPAR – OXIGENSALUD, 2008.
- Título: Balance simpático-vagal y flujo aéreo en pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño. LEMA: FOURNIER. Autores: F. del Campo, Roberto Hornero, Julio de Frutos Arribas, **Ainhoa Arroyo**, Daniel Álvarez. SOCALPAR, 2006.
- Título: Estudio de la función cognitiva en pacientes con síndrome de apnea del sueño valorada mediante la generación de ritmos aleatorios y su respuesta al tratamiento con ventilación nasal nocturna. F. del Campo, Roberto Hornero, Julio de Frutos Arribas, **Ainhoa Arroyo**, Daniel Álvarez. SOCALPAR, 2005.

A.6. Premios y reconocimientos (4)

- Premio Oxigen Salud a la "Mejor Comunicación en Patologías Respiratorias" por el trabajo titulado "Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño". Autores: Ana Cerezo-Hernández, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso Ramos, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, **Carmen A. Arroyo**, Félix del Campo. XXVI Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño, Barcelona (España), 26-28 Abril, 2018.
- Comunicación "Selección Plata" en el área de Trastornos Respiratorios del Sueño por el trabajo titulado "Relación entre los polimorfismos de la apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño". Autores: Ana Cerezo-Hernández, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, **Ainhoa Arroyo**, Félix del Campo. 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
- Premio SOCALPAR 2017 al Proyecto de Investigación: Modelo predictivo de reingreso hospitalario en pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Investigador principal: Andrea Crespo. Investigadores colaboradores: Tania M. Álvaro, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Ana Cerezo Hernández, Ana Gómez, Tomás Ruiz, Julio de Frutos, Ana Sánchez, **Carmen A. Arroyo**, Ana E. Jiménez, M^a Pilar Revilla, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo. XXXVI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Soria 12 Mayo, 2017.
- Premio SOCALPAR 2016 a la comunicación titulada "Caracterización y mortalidad según grupos de riesgo clínico de pacientes ingresados en un servicio de neumología". Autores: Cerezo-Hernández A, Cobreros A, Fernández E, Sañudo S, Ruiz Albi T, Sánchez A, Andrés-Blanco AM, Jiménez A, **Arroyo A**, De Frutos J, López C, Crespo A, Del Campo F. XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Segovia (España), 6 de Mayo, 2016.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, *et al.* Tratamiento del síndrome de las apneas-hipoapneas durante el sueño Arch Bronconeumol 1998; 34 (4):204-6.
2. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, *et al.* International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. Arch Bronconeumol 2021; 24: S0300-2896(21)00115-0.
3. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip M, Morrell MJ, *et al.* Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis. Lancet Respir Med 2019; 7:687–98.
4. Yaremchuk K. Sleep Disorders in the Elderly. Clin Geriatr Med 2018; 34(2):205-216.
5. Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. J Gen Fam Med 2017;18(2):61-71.
6. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J *et al.* Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2011; 47(3):143–156.
7. Eckert DJ. Pnenotypic approaches to obstructive sleep apnea- New pathways for targered therapy. Sleep Med Rev 2018; 37:45-59.
8. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, *et al.* Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular

- endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117(17):2270-8.
9. Martínez E, Casitas R, García-Río F. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2. ¿Una relación de ida y vuelta? *Arch Bronconeumol* 2015; 51(3):128–139.
 10. Lam J, Mak J, Man Ip M. Obesity, obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012; 7: 223-236.
 11. Rabec C, de Lucas P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. *D. Arch Bronconeumol* 2011; 47(5):252-261.
 12. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110:364-7.
 13. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez Yo, Ortuño F, Villasante C et al. Sleep apnea and hypertension: the role of peripheral chemoreceptors and the sympathetic system. *Chest* 2000; 117:1417-25
 14. Del Campo F, Zamarrón C, Quesada JL. El ronquido: prevalencia, fisiopatología y tratamiento. Monografías. IV. Trastornos respiratorios del sueño. *Neumomadrid* 2004.
 15. 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; 328:1230-610.
 16. Kerner NA, Roose SP. Obstructive sleep apnea is linked to depression and cognitive impairment: Evidence and potential mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24(6):496-508.
 17. Pien GW, Ye L, Keenan BT, Maislin G, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES et al. Changing faces of obstructive sleep apnea: treatment effects by cluster designation in the Icelandic sleep apnea cohort. *Sleep* 2018; 41(3): zsx201.
 18. Joosten SA, O'Driscoll DM, Berger PJ, Hamilton GS. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev* 2014; 18(1):7-17.
 19. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28:1769-78.

20. Edwards C, Almeida OP, Ford AH. Obstructive sleep apnea and depression: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2020; 142:45-54.
21. Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, Chiorri C, Bonanni E, Magnavita N. Association of anxiety and depression in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-Analysis. *Behav Sleep Med* 2020;18(1):35-57.
22. 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(11):847-51.
23. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(7):841-858.
24. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *Jama* 2020; 323(14):1389-1400.
25. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29(1):156-78.
26. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360(9328):237-45.
27. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
28. Blanco J, Zamarrón C, Almazán R, García M, López J, Tumbeiro M. Síndrome de apnea del sueño en la insuficiencia cardiaca: Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea. *Anales de Medicina Interna* 2008; 25(1), 15-19.
29. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(5):565-71.
30. 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):159-65.

31. Martínez MA, Galiano R, Cabero L, Soler JJ, Escamilla T, Román P. Prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con ictus isquémico agudo. Influencia del momento de aparición del ictus. *Archivos de Bronconeumol* 2004; 40(5), 196–202.
32. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(11):1447-51.
33. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen S, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31(8):1079-85.
34. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, et al. Sleep-disordered breathing, and mortality; Follow-up of an eighteen-year Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31:10.
35. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti 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; 365:1046–53.
36. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. 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; 180:36–41.
37. 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):670-6.
38. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1590-5.
39. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016; 30:11-24.
40. Vasu T, Doghramji K, Cavallazzi R, Grewal R, Hirani A, Leiby B, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Postoperative Complications:

- Clinical Use of the STOP-BANG Questionnaire Rev Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2010; 136: 1024-9.
41. Loadsman JA, Hillman DR. Anaesthesia and sleep apnoea. Br J Anaesth 2001;86(2):254-66.
 42. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleepdisordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186:190-4.
 43. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, DuranCantolla J, Peña M de la, Masdeu MJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:99-105.
 44. Santamaría-Martos F, Benitez I, Giron C, Barbé F, Martínez-García MA, Hernández L, et al. Biomarkers of carcinogenesis and tumour growth in patients with cutaneous melanoma and obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2018;51(3).
 45. Gozal D, Farré R, Nieto FJ. Putative links between sleep apnea and cancer: from hypotheses to evolving evidence. Chest 2015;148(5):1140-7.
 46. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. Prog Cardiovasc Dis 2012;55(3):321-31.
 47. Task Force of the European Society of Cardiology, The North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. European Heart Journal 1996; 17:354-81.
 48. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. Front Psychol 2014; 5:1040.
 49. Gil E, Orini M, Bailon R, Vergara JM, Mainardi L, Laguna P. Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions. Physiological Measurement 2010; 31:1271.
 50. Ucak S, Dissanayake H U, Sutherland K, de Chazal P, Cistulli P A. Heart rate variability and obstructive sleep apnea: Current perspectives and novel technologies. Journal of Sleep Research 2021;30(4): e13274.

51. Singh N, Moneghetti K. J, Christle J W, HadleyD, Froelicher V, Plews D. Heart rate variability: An old metric with new meaning in the era of using mHealth technologies for health and exercise training guidance. Part Two: Prognosis and Training. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2018; 7(4): 247–255.
52. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Saperin P, et al. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovascular Research* 1996; 31(3), 419–433.
53. Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, Riedl M, Kraemer JF, Wessel N, et al. Modulations of heart rate, ECG, and cardio-respiratory coupling observed in polysomnography. *Front. Physiol.* 2016; 7:460.
54. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 247(2):231-9.
55. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, Costes F, Lacour JR, Barthélémy JC. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999; 100(13):1411-5.
56. Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2012;16(1):47-66.
57. Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, Uusitupa M, Länsimies E. Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. *Clinical Physiology* 1996;16(3), 209-216.
58. Domenico C, Michele T, Giuseppe B, Donatella F, Pia CA, Michele L, Gaetano I, Carmela S, Michele C. Respiratory and cardiovascular parameters evaluation in OSA patients treated with mandibular advancement device. *Applied Sciences* 2020; 10(22):8175.
59. Narkiewicz K, Somers VK. Cardiovascular variability characteristics in obstructive sleep apnea. *Autonomic Neuroscience* 2001; 90(1-2), 89-94.
60. Svanborg E, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Sachs C, Kaijser L. Autonomic nervous system function in patients with primary obstructive sleep apnoea syndrome. *Clinical Autonomic Research* 1991; 1(2), 125-130.

61. Smith RP, Veale D, Pépin JL, Lévy P A. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Medicine Reviews* 1998; 2(2), 69-92.
62. Shinar Z, Akselrod S, Dagan Y, Baharav A. Autonomic changes during wake-sleep transition: A heart rate variability-based approach. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* 2007; 130(1–2), 17–27.
63. Cripps T R, Malik M, Farrell T G, Camm A J. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Heart* 1991; 65(1), 14-19.
64. Vybiral T, Bryg R J, Maddens M E, Boden W E. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *The American journal of cardiology* 1989; 63(15), 1117-1120.
65. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Oldani A, Smirne S. Heart rate variability during sleep in snorers with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 102(4), 1023-1027.
66. Peres B U, Allen A H, Fox N, Laher I, Hanly P, Skomro R et al. Circulating biomarkers to identify cardiometabolic complications in patients with Obstructive Sleep Apnea: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews* 2019;44, 48-57.
67. Kim Y S, Kim SY, Park D Y, Wu HW, Hwang GS, Kim HJ. Clinical implication of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26(5), 1592–1595.
68. Gula L, Krahn A, Skanes A, Ferguson KA, George Ch, Yee R et al. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8:144–149
69. Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Sci* 2019;12(3):214-221.
70. Palma JA, Iriarte J, Fernández S, Alegre M, Valencia M, Artieda J, et al. Long-term continuous positive airway pressure therapy improves cardiac autonomic tone during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 2015;25(4):225-3.

71. Kim JW, Kwon SO, Lee WH. Nocturnal heart rate variability may be useful for determining the efficacy of mandibular advancement devices for obstructive sleep apnea. *Sci. Rep* 2020; 10, 1030.
72. Yoshio H, Shimizu M, Sugihara N, Kita Y, Shimizu K, Minagawa F, et al. Assessment of autonomic nervous activity by heart rate spectral analysis in patients with variant angina. *Am Heart J* 1993 ;125(2 Pt 1):324-9.
73. Valkama JO, Huikuri HV, Koistinen MJ, Yli-Mäyry S, Airaksinen KE, Myerburg RJ. Relation between heart rate variability and spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):437-43.
74. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson J M, Ewing D. J. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Heart* 1992; 67(6), 482-485.
75. Poirier P, Bogaty P, Philippon F, Garneau C, Fortin C, Dumesnil JG. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular diastolic dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52(8), 1056-1061.
76. Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K, Blom H, Bjerle P, Niklasson U. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol* 2000;20(3):234-41.
77. Poirier P, Hernandez T L, Weil KM, Shepard TJ, Eckel H. Impact of diet-induced weight loss on the cardiac autonomic nervous system in severe obesity. *Obesity research* 2003;11(9), 1040-1047.
78. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, LeBlanc P. 2005. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine* 2005; 99(7), 877-886.
79. Carlson J T, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 154(5), 1490-1496.
80. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea

- syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *Journal of hypertension* 1997; 15(12), 1621-1626.
81. Dyken M E, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27(3), 401-407.
 82. Kansanen M, Vanninen E, Tuunainen A, Pesonen P, Tuononen V, Hartikainen J et al. The effect of a very low-calorie diet-induced weight loss on the severity of obstructive sleep apnoea and autonomic nervous function in obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clinical Physiology* 1998; 18(4), 377-385.
 83. Lado MJ, Méndez AJ, Rodríguez-Liñares L, Otero A, Vila XA. Nocturnal evolution of heart rate variability indices in sleep apnea. *Comput Biol Med* 2012;42(12):1179-85.
 84. Chang JS, Lee SD, Ju G, Kim JW, Ha K, Yoon IY. Enhanced cardiorespiratory coupling in patients with obstructive sleep apnea following continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med* 2013;14(11):1132-8.
 85. Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50(10):1143-51.
 86. Corthout J, Van Huffel S, Mendez MO, Bianchi AM, Penzel T, Cerutti S. Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis. In 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (pp. 3608-3611).
 87. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Gomez-Pilar J, Del Campo F, Hornero R. Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women. *Entropy* 2015; 17(1):123-141.
 88. Álvarez D, Sánchez-Fernández A, Andrés-Blanco AM, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Hornero R, del Campo F. Influence of chronic obstructive pulmonary disease and moderate-to

- severe sleep apnoea in overnight cardiac autonomic modulation: time, frequency and non-linear analyses. *Entropy* 2019; 21(4):381.
89. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño [Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol* 1999; 35(9):422-7.
 90. Chesson Jr, Andrew L, Richard B, Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003; 26(7), 907-913.
 91. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, For the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated event: rules, terminology and technical specifications. 1st Ed: Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine 2007.
 92. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Adult obstructive sleep apnea Task Force of the American Academy of sleep medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-76.
 93. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 154-60.
 94. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistance hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(22):2407-15.
 95. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Barbé F, Gozal D, Agustí A. Precision medicine in obstructive sleep apnoea. *Lancet Respir Med* 2019;7(5):456-64.
 96. Randerath WJ, Herkenrath S, Treml M, Grote L, Hedner J, Bonsignore MR et al. Evaluation of a multicomponent grading system (Baveno classification) for obstructive sleep apnoea. *ERJ Open Research* 2021, 00928-2020.

97. Ghegan MD, Angelos PC, Stonebraker AC, Gillespie MB. Laboratory versus portable sleep studies: a metaanalysis. *Laryngoscope* 2006; 116(6):859-64.
98. Masa JF, Corral J, Sánchez de Cos J, Durán-Cantolla J, Cabello M, Hernández-Blasco L, et al. Effectiveness of three sleep apnea management alternatives. *Sleep* 2013; 36(12):1799-807.
99. Gagnadoux F, Pelletier-Fleury N, Philippe C, Rakotonanahary D, Fleury B. Home unattended vs hospital telemonitored polysomnography in suspected obstructive sleep apnea syndrome: a randomized crossover trial. *Chest*. 2002 Mar;121(3):753-8.
100. Alonso M L, Terán J, Cordero J, González M, Rodríguez L, Viejo JL *et al.* Fiabilidad de la poligrafía respiratoria domiciliaria para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Análisis de costes. *Arch Bronconeumol* 2008 ;44(1):22-8.
101. Sánchez Armengol A, Carmona Bernal C, Ruiz García A. Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de resultados. En: Soto Campos JG, ed. Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de resultados 207 Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología (2ª ed). Madrid: Ergon; 2009.
102. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *Sleep* 1994;17(4):378-92.
103. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28(4):499-521.
104. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ et al. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):737-47.
105. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(3):479-504.

106. Durán- Cantolla J, Mar J, De La Torre G, Rubio R, Guerra L. El síndrome de apneas- Hipopneas durante el sueño (SAHS) en España. Disponibilidad de recursos para su diagnóstico y tratamiento en los hospitales del Estado Español. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 259-67.
107. Hernandez L, Torrilla M, Roger N, Llunel A, Balleste E, Quino L, et al. Management of sleep apnea: concordance between no reference and reference centres. *Chest* 2007;132: 1853-7.
108. Calleja JM, Esnaola S, Rubio R, Durán J. Comparison of a cardiorespiratory device versus polysomnography for diagnosis of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2002;20(6):1505-10.
109. Massie F, Van Pee B, Bergmann J. Correlations between home sleep apnea tests and polysomnography outcomes do not fully reflect the diagnostic accuracy of these tests. *J Clin Sleep Med* 2022 ;18(3):871-876.
110. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, Ojile JM. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med* 2011; 7(5):531-48.
111. Berry RB, Abreu AR, Krishnan V, Quan SF, Strollo PJ, Malhotra RK. A transition to the American Academy of Sleep Medicine-recommended hypopnea definition in adults: initiatives of the hypopnea scoring rule Task Force. *J Clin Sleep Med* 2022; 18(5):1419-1425.
112. Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C et al. Partial update of the German S3 Guideline Sleep-Related breathing disorders in adults. *Somnologie* 2022; 24, 176–208.
113. Schöbel C, Knorre S, Glos M, Garcia C, Fietze I, Penzel T. Improved follow-up by peripheral arterial tonometry in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea and persistent excessive daytime sleepiness. *Sleep Breath* 2018;22(4):1153-1160.
114. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung* 2014;192(1):175-84.
115. Scrima L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnosis potential and proposed mechanism of action. *Sleep* 1982;5(4):318-28.

116. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154(19):2219-24.
117. Dolly FR, Block AJ. Effect of flurazepan on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med* 1982;73(2):239-43.
118. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985;103(6 (Pt 1):850-5.
119. Nerfeldt P, Nilsson BY, Mayor L, Uddén J, Rössner S, Friberg D. Weight reduction improves sleep, sleepiness and metabolic status in obese sleep apnoea patients. *Obes Res Clin Pract* 2008;2(4): I-II.
120. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370(24):2265-75.
121. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, Fiander et al. The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(6): e70-e87.
122. Guardiano SA, Scott JA, Ware JC, Schechner SA. The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea. *Chest* 2003;124(4):1615-9.
123. Feigel-Guiller B, Drui D, Dimet J, Zair Y, Le Bras M, Fuertes-Zamorano N, et al. Laparoscopic gastric banding in obese patients with sleep apnea: A 3- Year controlled study and follow-up after 10 years. *Obes Surg* 2015; 25:1886-92.
124. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kössi J, Virtanen J, Luostarinen M, Pihlajamäki J, et al. Obstructive sleep apnea: the effect of bariatric surgery after 12 months. A prospective multicenter trial. *Sleep Med* 2017; 35:85-90.
125. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1(8225):862-5.

126. Isetta V, Montserrat JM, Santano R, Wimms AJ, Ramanan D, Woehrle H, et al. Novel approach to simulate sleep apnea patients for evaluating positive pressure therapy devices. *PLoS One* 2016;11(3):e0151530.
127. Weaver TE, Mancini C, Maislin G, Cater J, Staley B, Landis JR, et al. Continuous positive airway pressure treatment of sleepy patients with milder obstructive sleep apnea: results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(7):677-83.
128. Amaro AC, Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD, Redline S, Lorenzi-Filho G. The use of nasal dilator strips as a placebo for trials evaluating continuous positive airway pressure. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(5):469-74.
129. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mid to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):656-64.
130. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012; 67:1081-9.
131. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;164(6):939-43.
132. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):355-61.
133. Woodson BT, Steward DL, Weaver EM, Javaheri S. A randomized trial of temperature-controlled radiofrequency, continuous positive airway pressure, and placebo for obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 ;128(6):848-61.
134. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;375(10):919-31.

135. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2019;15(2):301-334.
136. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):344-8.
137. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112(3):375-83.
138. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(7):706-12.
139. Bakker J, Campbell A, Neill A. Randomized controlled trial comparing flexible and continuous positive airway pressure delivery: effects on compliance, objective and subjective sleepiness and vigilance. *Sleep* 2010;33(4):523-9.
140. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370: 2276- 85.
141. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistance hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(22):2407-15.
142. Ramon MA, Sampol G, Anitua E, Cobo J, de Carlos F, González M, et al. Guía española de práctica clínica sobre la utilización de dispositivos de avance mandibular (DAM) en el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud*. 2017.
143. Cunha TCA, Guimaraes TM, Schultz TCB, Almeida FR, Cunha TM, Simamoto PCJ, et al. Predictors of success for mandibular repositioning

- appliance in obstructive sleep apnea syndrome. *Braz Oral Res* 2017;31:e37.
144. Chan H, Eckert DJ, van der Stelt PF, Guo J, Ge S, Ememi E et al. Phenotypes of responders to mandibular advancement device therapy in obstructive sleep apnea patients: A systematic review and metaanalysis. *Sleep Med Rev* 2020; 49101229.
 145. Kim Y S, Kim SY, Park DY, Wu H W, Hwang GS, Kim HJ. Clinical implication of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26(5), 1592–1595.
 146. Esteller E, Carrasco M, Díaz-Herrera MÁ, Vila J, Sampol G, Juvanteny J et al. Clinical Practice Guideline recommendations on examination of the upper airway for adults with suspected obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2019; 70(6):364-372.
 147. Jacobowitz O. Algorithm for surgery: Palatopharyngoplasty first and foremost. En: Friedman M, Jacobowitz O. *Sleep apnea and snoring: surgical and nonsurgical therapy*. NY: Elsevier. 2nd edition. 2019. p. 99-103.
 148. Liu SY, Awad M, Riley RW. Maxillomandibular advancement: contemporary approach at Stanford. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2019;27(1):29- 36.
 149. Zhang LY, Zhong L, David M, Cervin A. Tonsillectomy or tonsillotomy? A systematic review for paediatric sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 103:41-50.
 150. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting endotypic traits with medications for the pharmacological treatment of obstructive sleep apnea. A Review of the current literature. *J Clin Med* 2019;8(11):1846.
 151. Walker MP. The role of sleep-in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1156:168-97.
 152. Skarpsno ES, Mork PJ, Lund Nilsen TI, Holtermann A. Sleep positions and nocturnal body movements based on free-living accelerometer recordings: association with demographics, lifestyle, and insomnia symptoms. *Nature and Science of Sleep* 2017;9 267–275.

153. De Koninck, D, Gagnon P. Sleep positions and position shifts in five age groups: An ontogenetic picture. *Sleep* 1992;15(2):143-49.
154. Lorrain D, De Koninck J. Sleep position and sleep stages: evidence of their independence. *Sleep* 1998;21(4):335-40.
155. De Koninck J, Lorrain D, Gagnon P. Sleep positions and position shifts in five age groups: an ontogenetic picture. *Sleep* 1992;15(2):143-9.
156. Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest* 2013; 123:1299–1309
157. Kaplowitz K, Dredge J, Honkanen R. Relationship between sleep position and glaucoma progression. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30(6):484-490.
158. Ravesloot MJ, de Vries N. One hundred consecutive patients undergoing drug-induced sleep endoscopy: results and evaluation. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2710–6
159. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005; 128(4): 2130-7.
160. Gillman A, Roebuck T, Ho S, van Braak E, Naughton MT. Comparison of supine-only and REM-only obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2012; 13(7): 875-78.
161. Pevernagie DA, Stanson AW, Sheedy PF 2nd, Daniels BK, Shepard JW Jr. Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):179-85.
162. Metersky ML, Castriotta RJ. The effect of polysomnography on sleep position: possible implications on the diagnosis of positional obstructive sleep apnea. *Respiration* 1996;63(5):283-7.
163. Mello AAF, D Angelo G, Santos RB, Bensenor I, Lotufo PA, Lorenzi-Filho G et al. Influence of the device used for obstructive sleep apnea diagnosis on body position: a comparison between polysomnography and portable monitor. *Sleep Breath*. 2022.
164. Di-Tullio F, Borsini. Síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño posicional. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2020; 3:255-266.

165. Metersky ML, Castriotta RJ. The effect of polysomnography on sleep position: possible implications on the diagnosis of positional obstructive sleep apnea. *Respiration* 1996; 63(5): 283-7.
166. Kukwa W, Migacz E, Lis T, Ishman SL. The effect of in-lab polysomnography and home sleep polygraphy on sleep position. *Sleep Breath* 2021; 25(1):251-255.
167. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Vander T, Radwan H. REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(4): 343-8.
168. Sorscher AJ, Anzivino AP, Mackenzie T. Patient-predicted sleep position vs. HST data: a tendency to underestimate supine sleep. *Sleep Breath* 2018;22(3):625-630.
169. Bittencourt LR, Suchecki D, Tufik S, et al. The variability of the apnoea-hypopnoea index. *J Sleep Res* 2001;10(3):245-251.
170. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7:110–114.
171. Sastry M, Pevernagie D. Sharpening the contours of positional OSA. *Sleep Med* 2018; 52:43-44.
172. Marklund M, Persson M, Franklin KA. Treatment success with a mandibular advancement device is related to supine dependent sleep apnea. *Chest* 1998; 114:1630–1635
173. Bignold JJ, Mercer JD, Antic NA, McEvoy RD, Catcheside PG. Accurate position monitoring and improved supine dependent. *J Clin Sleep Med* 2011; 7:376-83.
174. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto J, et al. Sleep-disordered breathing and mortality; Follow-up of an eighteen-year Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31:10.
175. Permut I. Comparison of a new positional device to CPAP therapy in patients with positional obstructive sleep apnea [Abstract]. *Sleep* 2008.
176. Kim KT, Cho YW, Kim DE, Hwang SH, Song ML, Motamedi GK. Two subtypes of positional obstructive sleep apnea: supine-predominant and supine-isolated. *Clin Neurophysiol* 2016; 127(1):565–570

177. Lee SA, Paek JH, Chung YS, Kim WS. Clinical features in patients with positional obstructive sleep apnea according to its subtypes. *Sleep Breath* 2017;21(1):109-117.
178. Heinzer R, Petitpierre NJ, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence and characteristics of positional sleep apnea in the HypnoLaus population-based cohort. *Sleep Med* 2018; 48:157-162.
179. Frank MH, Ravesloot MJL, van Maanen JP, Verhagen E, de Lange J, de Vries N. Positional OSA part 1: towards a clinical classification system for position-dependent obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2015;19:473—80.
180. Ravesloot MJ, Frank MH, van Maanen JP, Verhagen EA, de Lange J, de Vries N. Positional OSA part 2: retrospective cohort analysis with a new classification system (APOC). *Sleep Breath* 2016;20(2):881-8.
181. Levendowski DJ, Oksenberg A, Vicini C, Penzel T, Levi M, Westbrook PR. A systematic comparison of factors that could impact recommendations for patients with Positional Obstructive Sleep Apnea (POSA). *Sleep Medicine* 2018; 50:145-151.
182. Kukwa W, Lis T, Łaba J, Mitchell RB, Młyńczak M. Sleep Position Detection with a wireless audio-motion sensor-a validation study. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(5):1195.
183. Huang W, Wang X, Xu C, Xu H, Zhu H, Liu S et al. Prevalence, characteristics, and respiratory arousal threshold of positional obstructive sleep apnea in China: a large scale study from Shanghai Sleep Health Study cohort. *Respir Res* 2022;23(1):240.
184. Sunnergren O, Broström A, Svanborg E. Positional sensitivity as a confounder in diagnosis of severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013;17(1):173-9.
185. Campbell AJ, Neill AM. Home set-up polysomnography in the assessment of suspected obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2011; 20(1 Pt 2):207-13.
186. Yin M, Miyazaki S, Itasaka Y, Shibata Y, Abe T, Miyoshi A, Ishikawa K, Togawa K. A preliminary study on application of portable monitoring for diagnosis of obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 2005; 32(2):151-6.

187. Oksenberg A, Silverberg DS. The effect of body posture on sleep-related breathing disorders: facts and therapeutic implications. *Sleep Med Rev* 1998;2(3):139-62.
188. Kovacevic-Ristanovic R, Alder G, Lloyd S et al. Cephalometric analysis in positional sleep apneics. *Sleep Res* 1989; 18: 249
189. Anch AM, Remmers JE, Bunce H III. Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1158-1163.
190. Tvinnereim M, Cole P, Mateika S, Haight J, Hoffstein V. Postural changes in respiratory airflow pressure and resistance in nasal, hypopharyngeal, and pharyngeal airway in normal subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105(3):218-21.
191. Zhu K, Bradley TD, Patel M, Alshaer H. Influence of head position on obstructive sleep apnea severity. *Sleep Breath* 2017;21(4):821-828.
192. Vonk PE, Ravesloot MJL, Kasius KM, van Maanen JP, de Vries N. Floppy epiglottis during drug-induced sleep endoscopy: an almost complete resolution by adopting the lateral posture. *Sleep Breath* 2020;24(1):103-109
193. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984;57(5):1319-22.
194. Sériès F, Cormier Y, La Forge J. Role of lung volumes in sleep apnoea-related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 1989;2(1):26-30.
195. Mathur R, Mortimore IL, Jan MA, Douglas NJ. Effect of breathing, pressure and posture on palatoglossal and genioglossal tone. *Clin Sci* 1995;89(4):441-5.
196. Douglas NJ, Jan MA, Yildirim N, Drummond GB. Effect of posture and breathing route on genioglossal electromyogram activity in normal subjects and in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 1341-1345.
197. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 89(5):1571-9.

198. Ravesloot MJ, van Maanen JP, Dun L, de Vries N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea-a review of the literature. *Sleep Breath* 2013;17(1):39-49.
199. Heinzer R. 'Good vibrations': positional treatments for obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2020;75(4):296.
200. Mo JH, Lee CH, Rhee CS, Yoon IY, Kim JW. Positional dependency in asian patients with obstructive sleep apnea and its implication for hypertension. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 2011, 137, 786–790
201. Cartwright R, Lloyd S. The sleep stage and sleep position effects on the apnea severity in positional patients. *Sleep Res* 1991; 20: 218.
202. Sahlin C, Franklin KA, Stenlund H, Lindberg E. Sleep in women: Normal values for sleep stages and position and the effect of age, obesity, sleep apnea, smoking, alcohol and hypertension. *Sleep Med* 2009 ; 10(9):1025-30.
203. Duce B, Kulkas A, Langton C, Toyras J, Hukins C. Amsterdam positional OSA classification: the AASM 2012 recommended hypopnoea criteria increases the number of positional therapy candidates. *Sleep Breath* 2017;21(2):411-7.
204. Iannella G, Magliulo G, Lo Iacono CAM, Bianchi G, Polimeni A, Greco et al. Positional obstructive sleep apnea syndrome in elderly patients. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(3):1120.
205. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest* 1997;112(3):629-39.
206. Verhelst E, Clinck I, Deboutte I, Vanderveken O, Verhulst S, Boudewyns A. Positional obstructive sleep apnea in children: prevalence and risk factors. *Sleep Breath* 2019;23(4):1323-1330.
207. Sánchez T, Gozal D, Smith DL, Foncea C, Betancur C, Brockmann PE. Association between air pollution and sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol* 2019;54(5):544-550.
208. Vicini C, Frassinetti S, La Pietra MG, De Vito A, Dallan I, Canzi P. Tongue base reduction with thyro-hyoido-pexy (TBRTHP) vs. Tongue base

- reduction with hyo-epiglottoplasty (TBRHE) in mild-severe OSAHS adult treatment. Preliminary findings from a prospective randomised trial. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010;30(3):144-8.
209. Zhao YY, Wang R, Gleason KJ, Lewis EF, Quan SF, Toth CM. Effect of continuous positive airway pressure treatment on ambulatory blood pressures in high-risk sleep apnea patients: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2022; 18(8):1899-1907.
210. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, Polimeni A, Greco A, de Vincentiis M, Visconti IC et al. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in children: State of the Art. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(18):3235.
211. George CF, Millar TW, Kryger MH. Sleep apnea and body position during sleep. *Sleep* 1988; 11: 90-99.
212. Schmidt-Nowara WW. Body position does not affect apnea frequency. *Sleep* 1988;11(4):402.
213. Nogueira F, Borsini E, Cambursano H, et al. Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño: Actualización 2019: Sección Sueño, Oxigenoterapia y Tratamientos Crónicos Domiciliarios. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. *Rev Am Med Respir* 2019; 19: 59-90.
214. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):465-72.
215. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-5.
216. Walsh, J.H. Maddison KJ, Platt PR, Hillman DR, Eastwood OR. Influence of head extension, flexion, and rotation on collapsibility of the passive upper airway. *Sleep* 2008; 31(10):1440-1447.
217. Tan SN, Kim J-M, Kim J, Sung CM, Kim HC, Lee J, et al. Head rotation improves airway obstruction, especially in patients with less severe obstructive sleep apnea without oropharyngeal collapse. *PLoS ONE* 2022; 17(5): e0268455.

218. Rundo JV, Downey R 3rd. Polysomnography. *Handb Clin Neurol* 2019; 160:381-392.
219. Berry R B, Quan SF, Abreu A R. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology, and technical specification. Version 2.6. 2020. American Academy of Sleep Medicine. Darien.
220. Jorgensen G, Downey C, Goldin J, Melehan K, Rochford P, Ruehland P. An Australasian commentary on the AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *Sleep and Biological Rhythms* 2020; 18:163-85.
221. Hartse KM, Logan MB, Branham GH, Eisenbeis JF. Unattended home monitoring in the evaluation of sleep apnea: Is it equal to formal polysomnography? *Sleep Res* 1996; 25: 251.
222. Willians C, Franic D. Pnd28 psychometric evaluation of obstructive sleep apnea specific health relates quality of life instruments. *Value Heal* 2007;10(3): A95.
223. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen S, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Healt Study *Sleep* 2008;31(8):1079-85.
224. Grupo de la OMS sobre la calidad de vida. La gente y la salud. ¿Qué calidad de vida? *Revista Internacional Desarrollo Sanitario*. 1996;17(4).
225. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonse G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20(10):1727-36.
226. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213.
227. Rey De Castro Mujica J. Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño. ¿Asesino silencioso? Revisión de la literatura. *Revista Médica Herediana* 2012;18(4):222.
228. Kulkas A, Muraja-Murro A, Tiihonen P, Mervaala E, Töyräs J. Morbidity and mortality risk ratios are elevated in severe supine dominant OSA: a long-term follow-up study. *Sleep Breath* 2015;19(2):653-60.

229. Oksenberg A, Khamaysi I, Silverberg DS, Tarasiuk A. Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118(4):1018-24.
230. Handler E, Hamans E, Goldberg AN, Mickelson S. Tongue suspension: an evidence-based review and comparison to hypopharyngeal surgery for OSA. *Laryngoscope* 2014;124(1):329-36.
231. Oksenberg A, Gadoth N. Positional Therapy is a Valuable Treatment Alternative for Obstructive Sleep Apnea. *J Transl Int Med* 2019;7(2):84-85.
232. Byun JI, Shin YY, Hwang KJ, Jung Y, Shin WC. Comparison of cardiac autonomic activity between positional and nonpositional obstructive sleep apnea using heart rate variability. *Sleep Med* 2019;64:101-105.
233. Flevari A, Vagiakis E, Zakyntinos S. Heart rate variability is augmented in patients with positional obstructive sleep apnea, but only supine LF/HF index correlates with its severity. *Sleep Breath* 2015;19(1):359-67.
234. De Backer W, Simonds AK, Horn V, Andreas S, Bonsignore M, Calverley P et al. Sleep HERMES: a European training project for respiratory sleep medicine. *Eur Respir J* 2011;38(3):496-7.
235. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):887-95.
236. Sarrell EM, Chomsky O, Shechter D. Treatment compliance with continuous positive airway pressure device among adults with obstructive sleep apnea (OSA): how many adhere to treatment? *Harefuah* 2013;152(3):140-4, 184, 183.
237. Oksenberg AS. Positional therapy for sleep apnea: a promising behavioral therapeutic option still waiting for qualified studies. *Sleep Med Rev* 2014;18(1):3-5.
238. Rosenthal L, Gerhardstein R, Lumley A, Guido P, Day R, Syron ML et al. CPAP therapy in patients with mild OSA: implementation and treatment outcome. *Sleep Med* 2000; 1(3):215-220.
239. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea-clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* 2013 ; 17(5):321-9.

240. Kulkas A, Leppänen T, Sahlman J, Tiihonen P, Mervaala E, Kokkarinen J et al. Novel parameters reflect changes in morphology of respiratory events during weight loss. *Physiol Meas* 2013; 34(9):1013-26.
241. Oksenberg A, Arons E, Greenberg-Dotan S, Nasser K, Radwan H. The significance of body posture on breathing abnormalities during sleep: data analysis of 2077 obstructive sleep apnea patients. *Harefuah*. 2009;148(5):304-9, 351, 350.
242. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, D'Alonzo GE, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(3):238-43.
243. Bignold JJ, Deans-Costi G, Goldsworthy MR, Robertson CA, McEvoy D, Catcheside PG, et al. Poor long-term patient compliance with the tennis ball technique for treating positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(5):428-30.
244. Yoshida K. Influence of sleep posture on response to oral appliance therapy for sleep apnea syndrome. *Sleep* 2001; 24(5):538-44.
245. Calik W. Treatments for obstructive sleep apnea. *J Clin Outcomes Manag* 2016. 23:181–192.
246. Omobomi O, Quan SF. Positional therapy in the management of positional obstructive sleep apnea-a review of the current literature. *Sleep Breath* 2018; 22(2):297-304.
247. Srijithesh PR, Aghoram R, Goel A, Dhanya J. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5(5):CD010990.
248. Vonk P, Ravesloot M, de Vries N. Positional Therapy for Positional Obstructive Sleep Apnea: What Is New? *Curr Sleep Medicine Rep* 2017; 3:113-121.
249. Chung JW, Enciso R, Levendowski DJ, Westbrook PR, Clark GT. Patients with positional versus nonpositional obstructive sleep apnea: a retrospective study of risk factors associated with apnea-hypopnea severity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Nov;110(5):605-10.

250. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007 May;39(2):175-91.
251. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):597-619.
252. Levendowski DJ, Seagraves S, Popovic D, Westbrook PR. Assessment of a neck-based treatment and monitoring device for positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014;10(8):863-71.
253. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L et al. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal* 2018; 52 (3) 1702616.
254. Álvarez D, Sánchez-Fernández A, Andrés-Blanco AM, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, et al. Influence of chronic obstructive pulmonary disease and moderate-to-severe sleep apnoea in overnight cardiac autonomic modulation: time, frequency and non-linear analyses. *Entropy (Basel)* 2019;21(4):381.
255. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol* 2011;2:86.
256. Martelli D, Silvani A, McAllen RM, May CN, Ramchandra R. The low frequency power of heart rate variability is neither a measure of cardiac sympathetic tone nor of baroreflex sensitivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307(7):H1005-12.
257. Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics* 1967;15 (2) 70-73.
258. Gutiérrez-Tobal G, Álvarez D, Gomez-Pilar J, Del Campo F, Hornero R. Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnea in heart rate variability recordings from men and women. *Entropy* 2015; 17:123–141.

259. Kurths J, Voss A, Saperin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos*. 1995 Mar;5(1):88-94.
260. Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 2000;101(23): E215-20.
261. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Jun;278(6):H2039-49.
262. Al-Angari HM, Sahakian AV. Use of sample entropy approach to study heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007 ;54(10):1900-4.
263. Garde A, Dehkordi P, Karlen W, Wensley D, Ansermino JM, Dumont GA. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the phone Oximeter™. *PLoS One* 2014 ;9(11):e112959.
264. Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Alvarez D, Marcos JV, del Campo F. Linear and nonlinear analysis of airflow recordings to help in sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis. *Physiol Meas* 2012;33(7):1261-75.
265. Del Campo F, Crespo A, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2018;12(8):665-681.
266. Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Moreno F, Del Campo F, Hornero R. Oximetry indices in the management of sleep apnea: from overnight minimum saturation to the novel hypoxemia measures. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1384:219-239.
267. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett* 2002;89(6):068102.
268. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2005;71(2 Pt 1):021906.
269. Gutierrez-Tobal GC, Kheirandish-Goza L, Alvarez D, Crespo A, Philby MF, Mohammadi M, et al. Analysis and classification of oximetry

- recordings to predict obstructive sleep apnea severity in children. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2015; 2015:4540-3.
270. Sabil A, Blanchard M, Trzepizur W, Goupil F, Meslier N, Paris A, et al. Pays de la Loire Sleep Cohort Group. Positional obstructive sleep apnea within a large multicenter French cohort: prevalence, characteristics, and treatment outcomes. *J Clin Sleep Med* 2020; 16 (12):2037-2046.
271. Joosten SA, Hamza K, Sands S, Turton A, Berger P, Hamilton G. Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis. *Respirology* 2012; 17(1):99-107.
272. Heinzer RC, Pellaton C, Rey V, Rossetti AO, Lecciso G, Haba-Rubio J, et al. Positional therapy for obstructive sleep apnea: an objective measurement of patients' usage and efficacy at home. *Sleep Med.* 2012; 13(4):425-8.
273. Banhiran W, Assanasen P, Metheetrairut C, Nopmaneejumrulers C, Chotinaiwattarakul W, Kerdnoppakhun J. Functional outcomes of sleep in Thai patients with obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2012 Sep; 16(3):663-75.
274. Kukwa W, Łaba J, Lis T, Sobczyk K, Mitchell RB, Młyńczak M. Supine sleep patterns as a part of phenotyping patients with sleep apnea-a pilot study. *Sleep Breath.* 2022; 26 (4):1771-1778.
275. Pevernagie D, Mariman A, Vandebussche N, Tobbac E, Overeem S, Delesie L, et al . Behavioural hyperventilation as a novel clinical condition associated with central sleep apnoea: a report of three cases. *Sleep Med.* 2012; 13(10):1317-20.
276. Sason YB, Oksenberg A, Sobel JA, Behar JA. Characteristics of patients with positional OSA according to ethnicity and the identification of a novel phenotype-Lateral Positional Patients: a MESA study. *J Clin Sleep Med.* 2022 Dec 19.
277. Oksenberg A, Gadoth N, Töyräs J, Leppänen T. Prevalence and characteristics of positional obstructive sleep apnea (POSA) in patients with severe OSA. *Sleep Breath* 2020; 24(2):551-559.
278. Richard W, Kox D, den Herder C, Laman M, van Tinteren H, de Vries N. The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(10):946-50.

279. Barnes H, Edwards BA, Joosten SA, Naughton MT, Hamilton GS, Dabscheck E. Positional modification techniques for supine obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017; 36:107-115.
280. Teerapraipruk B, Chirakalwasan N, Simon R, Hirunwiwatkul P, Jaimchariyatam N, Desudchit T et al. Clinical and polysomnographic data of positional sleep apnea and its predictors. *Sleep Breath* 2012; 16(4):1167-72.
281. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J* 2016; 37(21):1695-703.
282. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J* 2019; 40(14):1149-1157.
283. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010 May 28;141(2):122-31.
284. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav* 2010; 19 (1):78-81.
285. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE; Cast Investigators. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16 (1):13-20.
286. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006; 44(12):1031-51.
287. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006; 44(12):1031-51.
288. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Gómez-Pilar J, del Campo F, Hornero R. Evaluación de las entropías en el dominio del tiempo y la frecuencia para

- detectar la apnea del sueño en registros de variabilidad de la frecuencia cardíaca de hombres y mujeres. *Entropía*. 2015; 17 :123–141.
289. Kabbach EZ, Mazzuco A, Borghi-Silva A, Cabiddu R, Agnoletto AG, Barbosa JF, et al. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: How should we interpret it? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:2221-2230.
290. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol* 2013; 4:294.
291. Wang W, Tretriluxana S, Redline S, Surovec S, Gottlieb DJ, Khoo MC. Association of cardiac autonomic function measures with severity of sleep-disordered breathing in a community-based sample. *J Sleep Res* 2008; 17:251–262.
292. Stöberl AS, Schwarz EI, Haile SR, Turnbull CD, Rossi VA, Stradling JR, et al. Night-to-night variability of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2017; 26(6):782-788.
293. Liu S, Teng J, Qi X, Wei S, Liu C. Comparison between heart rate variability and pulse rate variability during different sleep stages for sleep apnea patients. *Technol. Health Care* 2017, 25, 435–445.
294. Mejía-Mejía E, Budidha K, Ysehak Abay T, May JM, Kyriacou PA. Heart rate variability (HRV) and pulse rate variability (PRV) for the assessment of autonomic responses. *Front. Physiol.* 2020, 11, 779.
295. Khandoker A.H, Karmakar CK, Palaniswami M. Comparison of pulse rate variability with heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Med. Eng. Phys.* 2011, 33, 204–209
296. Yuda E, Shibata M, Ogata Y, Ueda N, Yambe T, Yoshizawa M. Pulse rate variability: A new biomarker, not a surrogate for heart rate variability. *J. Physiol. Anthropol.* 2020, 39, 21.