

# Caracterización hemodinámica de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial y síndrome de apneas hipopneas obstructivas del sueño

## Hemodynamic characterization of patients with diagnosis of arterial hypertension and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Miguel Schiavone<sup>1</sup>, Glenda Ernst<sup>2</sup>, Magali Blanco<sup>2,3</sup>, Horacio Avaca<sup>1</sup>, Olga Páez<sup>1</sup>, Claudio Majul<sup>1</sup>, Alejandro Salvado<sup>2</sup>, Eduardo Borsini<sup>2,3,4</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La hipertensión arterial (HTA) y el síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) presentan alta prevalencia y relación. La HTA predispone a insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular, mientras que el SAHOS es un problema sanitario emergente asociado a mayor morbimortalidad, por accidentes de tránsito y complicaciones cardiovasculares. El objetivo de este estudio es describir las características hemodinámicas de pacientes con diagnóstico de HTA y SAHOS. **Material y métodos.** Estudio observacional. Se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de HTA y SAHOS sin tratamiento. Se dividieron en tres categorías: HTA sin SAHOS, HTA con SAHOS y un grupo control de normotensos con SAHOS. Se realizó el diagnóstico mediante el registro de la presión arterial de consultorio y el monitoreo ambulatorio de la presión arterial. El patrón hemodinámico y el contenido de fluido torácico (CFT) fueron evaluados por cardiografía por impedancia (CGI) y se diagnosticó SAHOS por poligrafía respiratoria ambulatoria. **Resultados.** Los pacientes con HTA y SAHOS presentaron un patrón hemodinámico vasoconstrictor y valores superiores de TFC respecto de los normotensos con SAHOS y HTA sin SAHOS. **Conclusión.** Los resultados obtenidos sugieren mayor compromiso de los sistemas simpático y renina angiotensina aldosterona. Estos hallazgos brindan nuevas hipótesis para continuar esta línea de investigación con mayor número de pacientes.

**Palabras clave:** síndrome apneas del sueño, hipertensión arterial, cardiografía por impedancia.

### ABSTRACT

**Introduction.** Arterial hypertension (AHT) and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSA) are highly prevalent and related. AHT predisposes to heart failure, myocardial infarction, renal insufficiency and stroke, while OSA is an emerging health problem associated with increased morbidity and mortality, traffic accidents and cardiovascular complications. The aim of this study is to describe the haemodynamic characteristics of patients diagnosed with AHT and OSA.

**Material and methods.** Observational study. Patients with recent diagnosis of AHT and OSA without treatment were included. They were divided into three categories: AHT without OSA, AHT with OSA and a control group of normotensives with OSA.

**Diagnosis** was made by office blood pressure recording and ambulatory blood pressure monitoring. Hemodynamic pattern and thoracic fluid content (TFC) were evaluated by impedance cardiography (CGI) and OSA was diagnosed by ambulatory respiratory polygraphy.

**Results.** Patients with AHT and OSA presented a vasoconstrictor hemodynamic pattern, and higher TFC values than Normotensives with OSA and AHT without OSA.

**Conclusion.** The results obtained suggest greater involvement of the sympathetic, renin, angiotensin and aldosterone systems. These findings provide new hypotheses to continue this line of research with more patients.

**Keywords:** sleep apnea syndrome, arterial hypertension, impedance cardiography.

Fronteras en Medicina 2019;14(2):69-73. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/20191/0069-0073>

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) y el síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) presentan alta prevalencia y están frecuentemente relacionados. La HTA afecta al 36.3% de la población adulta y su falta de control conduce a enfermedad cardiovascular como insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular después de años de exposición.

En los últimos años el SAHOS es un problema sanitario emergente, tanto por su elevada prevalencia en adultos (4-6% en varones y 2-4% en mujeres) como por la morbimortalidad que origina, por accidentes de tránsito, laborales, domésticos y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares.

1. Centro de Hipertensión. Departamento de Cardiología. Hospital Británico de Buenos Aires.

2. Centro de Medicina Respiratoria. Hospital Británico de Buenos Aires.

3. Unidad de sueño y ventilación. Hospital Británico de Buenos Aires.

4. Grupo Argentino de Investigación en Apnea del Sueño (GAIAS).

**Correspondencia:** Dr. Miguel Schiavone. Servicio de Cardiología, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel.: +54 | 4309-6400, Int: 217. [mjschiavone@gmail.com](mailto:mjschiavone@gmail.com)

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 20/04/2019 | Aceptado: 15/05/2019

Solo en el 9.1% de los casos de HTA secundaria se detecta la causa subyacente. Una es el SAHOS, que frecuentemente está subdiagnosticado. Pedrosa et al. demostraron que el origen del 64% de HTA secundaria se relacionaba a trastornos respiratorios del sueño.

El SAHOS es un factor de riesgo independiente para HTA. Se demostró asociación significativa entre HTA e índice de apnea hipopnea (IAH) mayor a 5 mediante polisomnografía y monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), aun al ajustar por factores confundidores. Esta asociación es lineal y dependiente de la severidad del SAHOS.

El SAHOS severo, definido por IAH mayor de 30/h, se asoció con presión arterial matinal elevada. La prevalencia de SAHOS en pacientes con HTA en Argentina no es aún conocida. Tampoco existen datos sobre las características hemodinámicas de esta patología.

### Medición de patrones hemodinámicos no invasivos en hipertensión arterial

La medición de los patrones hemodinámicos puede realizarse de forma no invasiva a través de la cardiografía por impedancia (CGI). Es una técnica incruenta, rápida y económica que permite conocer en forma precisa la hemodinamia de los pacientes e inferir el mecanismo fisiopatológico prevalente en cada uno de ellos, lo cual contribuye a la elección de la terapéutica antihipertensiva, maximizando de esta forma el control de la HTA.

Basado en la determinación de las variaciones de la impedancia eléctrica del tórax inducidas por cambios en el flujo aórtico durante el ciclo cardíaco, se pueden determinar las diferentes variables hemodinámicas. Las variaciones de la impedancia torácica son prácticamente indistinguibles de la variación de presión/tiempo ( $Dp/Dt$ ) características de la función ventricular: así, mediante una ecuación de transferencia –ecuación de Kubicek– se calcula el volumen sistólico. Este, a su vez, junto con la frecuencia cardíaca y la presión arterial, permite determinar el gasto cardíaco y las resistencias periféricas. La precisión y la reproducibilidad de estas mediciones obtenidas por la CGI fueron ampliamente validadas en diferentes trabajos, probando su utilidad en diferentes condiciones clínicas. La CGI demostró su utilidad en el manejo de la HTA resistente.

Existe escasa información en la literatura sobre los patrones hemodinámicos en los distintos fenotipos de hipertensos.

### Variables hemodinámicas relacionadas con la HTA Rol de la sobrecarga de volumen

La expansión de volumen juega un rol importante en la HTA, ya sea mediada por un exceso inapropiado de aldosterona o una mayor retención de sodio. Se demostró que aquellos con HTA resistente presentaban en forma frecuente una expansión volumétrica oculta que contribuía a la falta de control de la HTA. La adición de diuréticos sería en estos casos esencial, por la reducción del volumen plasmático. Si bien los diuréticos tiazídicos son útiles para el

tratamiento de la HTA, existen varios aspectos a considerar en cuanto a su mecanismo de acción y su eficacia real en la reducción del volumen intravascular.

El bloqueo de la aldosterona probablemente sea una herramienta más útil y fisiológica para reducir la expansión del espacio vascular en el largo plazo, en la HTA resistente. Esto fue evidenciado en 2 estudios que utilizaron espironolactona en individuos con o sin hiperaldosteronismo primario, logrando descensos significativos de la PA en ambos grupos. La espironolactona induce además mecanismos de protección vascular (como la antagonización de la fibrosis) independientes de la modificación del balance hidroelectrolítico, que exceden su efecto como diurético. Los pacientes con HTA y SAHOS, suelen presentar aumento de la secreción de aldosterona y de volumen plasmático, por lo cual la indicación de antialdosterónicos es útil.

El objetivo de este estudio es describir las características hemodinámicas de pacientes con diagnóstico de HTA y SAHOS.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Observacional en pacientes con diagnóstico reciente de HTA y SAHOS, sin tratamiento farmacológico al momento de la consulta, derivados al Centro de Hipertensión Arterial del Hospital Británico de Buenos Aires. Este estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional de acuerdo a las normas de Helsinki.

### Población estudiada

Se incluyeron 84 pacientes de entre 30 y 75 años, con diagnóstico reciente de HTA y SAHOS derivados para certificar el diagnóstico. Se los dividió en 3 grupos. El primero, de 35 pacientes con normotensión por MAPA con diagnóstico de SAHOS (NCS); el segundo, de 22 pacientes con HTA por MAPA sin diagnóstico de SAHOS (HTA SS); estos 2 grupos funcionaron como control del último, que incluyó a 27 pacientes con HTA por MAPA y diagnóstico de SAHOS (HTA CS).

Se realizaron anamnesis (antecedentes y factores de riesgo), datos antropométricos (índice de masa corporal, circunferencia de cuello, perímetro de cintura), toma de PA de consultorio según normas del Consenso Europeo de HTA (OMRON 7220), análisis bioquímicos de sangre, MAPA y CGI.

Aquellos con sospecha de SAHOS fueron definidos por un puntaje mayor a 10 en la escala de somnolencia diurna subjetiva de Epworth y cuestionario de Berlín de alto riesgo y/o más de 5 puntos en cualquier combinación de la escala de STOP-BANG<sup>23,24</sup>. También en los casos que no cumplían con dichos criterios, pero la sospecha clínica era elevada, se les solicitaba una poligrafía respiratoria ambulatoria.

**Tabla 1.** Características demográficas.

	NCS (n=35)	HTA SS (n=22)	HTA CS (n=27)	p (ANOVA)
Edad (años)	53±11	47±11	56±12	0.026
Hombres	21	7	23	0.01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31±5	27±6	32±5	0.008
Perímetro de cintura	103±15	89±15	106±11	0.001
Perímetro de cuello	40±4	38±10	42±3	0.04

IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2.** Mediciones de presión arterial de consultorio y MAPA.

	NCS (n=35)	HTA SS (n=22)	HTA CS (n=27)	p (ANOVA)
PAS de consultorio	129±14	135±14	144±15	0.001
PAD de consultorio	83±9	90±8	90±10	0.001
MAPA diurno sistólica	122±9	133±7	143±11	0.001
MAPA diurno diastólico	76±6	86±5	88±6	0.001
MAPA nocturno sistólico	107±7	120±10	129±11	0.001
MAPA nocturno diastólico	65±4	75±7	78±7	0.01

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial.

### Monitoreo ambulatorio de presión arterial

Se realizó un MAPA de 24 horas con equipo SpaceLabs Ultralite (modelo 90217, SpaceLabs, Redmond, WA). Las tomas de PA fueron programadas cada 15 minutos durante el día (8:00 am a 11:00 pm) y cada 30 minutos durante la noche (11:00 pm a 8:00 am). Se definió como normotensión las cifras de PA diurna y PA nocturna iguales o menores de 135/85 mmHg y 120/70 mmHg, respectivamente. El MAPA y el registro de PR se realizaron en noches sucesivas.

### Poligrafía respiratoria

Se utilizaron polígrafos Apnea Link Plus™ (ResMed, Australia) que cuentan con cinco canales y tres señales básicas, oximetría de pulso, flujo por cánula nasal y esfuerzo torácico (dispositivos de nivel III de la *American Academy of Sleep Medicine*).

Solo se aceptaron como válidos aquellos registros con un tiempo total de registro en el análisis manual superior a 240 minutos (más de 4 horas). Se definió apnea como reducción del flujo aéreo >80% del basal ≥10 segundos (s) y las hipopneas se consideraron como una reducción del flujo aéreo de 50% ≥10 s asociadas a desaturaciones ≥3%. El índice de apnea/hipopnea (IAHm) se calculó como el número de apneas/hipopneas por hora de evaluación válida (TTR). Los pacientes se clasificaron como: no SAHOS (IAHm < 5/h), leves (IAHm ≥ 5 y < de 15), moderados (IAHm ≥ 15 y < de 30) y severos (IAHm ≥ 30).

### Medición de patrones hemodinámicos no invasivos

Se realizó con CGI. Se utilizan 2 sensores duales ubicados en el cuello y en la base del tórax. Dos de estos sensores transmiten una corriente eléctrica alterna de baja amplitud y alta frecuencia, mientras que los otros dos sensores miden variaciones en la impedancia eléctrica del tórax

**Tabla 3.** Resultados de laboratorio.

Variables	NCS (n=35)	HTA SS (n=22)	HTA CS (n=27)	p (ANOVA)
Hematocrito %	42±3	40±2	44±4	NS
Hemoglobina (Hb) g/l	14±1.2	14±0.9	14.8±3	NS
Acido úrico mg/dl	5.7±1.4	4.75±1.1	6.2±1	0.01
Uremia mg/dl	33±6.8	31±6.3	34±9.7	NS
Creatinina mg/dl	1±0.9	1±0.9	1±0.9	NS
Glucemia mg/dl	106±36	89±9	110±10	0.02
Hb glicosilada mg/dl	6±1.8	5.4±0.5	5.7±0.8	NS
Triglicéridos mg/dl	143±63	105±37	165±100	0.02
Colesterol total mg/dl	197±30	195±32	197±31	NS
Colesterol LDL mg/dl	124±30	121±30	116±28	NS
Colesterol HDL mg/dl	48±30	50±15	45±11	NS

como resultado de los cambios en el volumen sanguíneo de la aorta con cada ciclo cardíaco, los que determinan a su vez fluctuaciones en la impedancia torácica. Mediante la ecuación de transferencia de Kubicek se calculó el volumen sistólico, y con la frecuencia cardíaca y la PA se determinó el gasto cardíaco, las resistencias periféricas y el contenido de fluido torácico (CFT).

En base a dichos valores, se obtienen cuatro tipos de patrón hemodinámico: el patrón normodinámico, con índice cardíaco (IC) entre 2,5 a 4,4 l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> e índice de resistencias vasculares (IRVS) entre 1300 a 2500 dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>; el patrón hipodinámico, con IC menor de 2,5 l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> e IRVS mayor de 2500 dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>; el patrón vasoconstrictor, con IC normal pero un IRVS mayor de 2500 dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>; y el patrón hiperdinámico, con IC mayor de 4,4 l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup> e IRVS normal o menor de 1300 dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>.

También se evaluó el CFT (valor normal en hombres 40 a 45 y en mujeres 35 a 40), el cual permite estimar la cantidad de líquido presente en el tórax y de esta forma orientar el tratamiento antihipertensivo.

### Análisis estadístico

Los resultados se presentaron como porcentajes en las variables categóricas o media y desvío estándar en las numéricas. Para comparar diferencias entre las categorías establecidas se utilizó el test de ANOVA con un análisis *post hoc* de Bonferroni. Se consideró como significativo un valor de p < 0,05

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 17.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, III, USA).

## RESULTADOS

### Población

Las características demográficas de la población se observan en la **Tabla 1** y sus mediciones basales de PA de consultorio y de MAPA en la **Tabla 2**.

Se encontró una diferencia significativa en valores de laboratorio de ácido úrico, glucemia y triglicéridos entre los pacientes de los grupos NCS y HTA CS *versus* el grupo de HTA SS (**Tabla 3**).

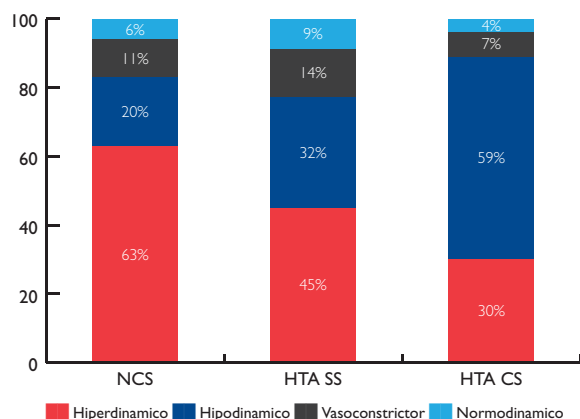


Figura 1. Patrones hemodinámicos según categorías.

### Alteración del patrón hemodinámico

El grupo con HTA CS presentó con mayor frecuencia alteración del patrón hemodinámico (Figura 1). Esta alteración fue a expensas de un aumento del patrón vasoconstrictor ( $n=16$ ; 59%), mientras que esta variable hemodinámica se presentó con menor frecuencia en NCS (7; 20%) y en HTA SS (7; 32%); sin embargo, este dato no alcanzó diferencias significativas.

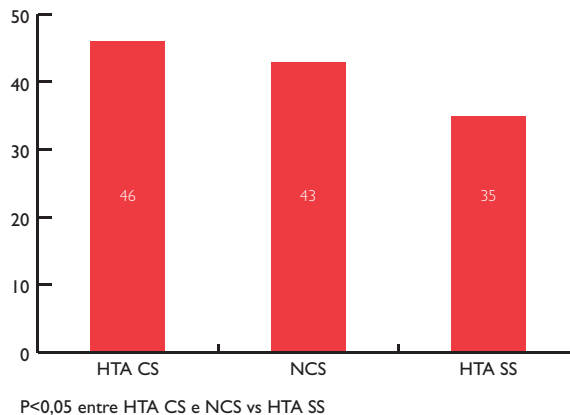
El patrón normodinámico fue menor en HTA CS (8; 30%) respecto a NCS (22; 63%) y a HTA SS (10; 45%). Por otro lado, la presencia del patrón hipodinámico fue en NCS de 4 pacientes (11%), en HTA SS de 3 (14%) y en HTA CS de 2 (8%). Por último, el patrón hiperdinámico fue en NCS de 2 casos (6%), en HTA SS de 2 (9%) y en HTA CS de 1 (4%). Siendo similar entre los distintos grupos.

### Incremento del contenido de fluido torácico en relación con la severidad del SAHOS

Se halló una diferencia significativa entre los pacientes de los grupos NCS y HTA CS *versus* el grupo de HTA SS ( $p<0.05$ ) (Figura 2).

## DISCUSIÓN

La CGI constituye un método rápido y no invasivo para medir el perfil hemodinámico de pacientes hipertensos, permitiendo inferir el mecanismo fisiopatológico prevalente y en forma consecuente elegir la terapéutica antihipertensiva. Sin embargo, existe escasa información sobre el



$P<0,05$  entre HTA CS e NCS vs HTA SS

Figura 2. Contenido de fluido torácico.

patrón hemodinámico presente en distintos fenotipos de hipertensos y menos aún sobre su relación con SAHOS.

Los resultados obtenidos en cuanto al patrón hemodinámico demuestran que, a pesar de no encontrar diferencias significativas, se observó un mayor compromiso hemodinámico en el grupo con HTA CS a expensas del aumento en la vasoconstricción respecto de los otros dos grupos evaluados (NCS y HTA SS). Esto pone en evidencia que la presencia de HTA y SAHOS podría potenciar la activación del sistema renina angiotensina, incrementando la resistencia vascular periférica en estos pacientes.

Por otro lado, Pratt-Ubunama ha demostrado la asociación entre SAHOS e hiperaldosteronismo, generando esto, una mayor cantidad de líquido intravascular debido a la reabsorción de sodio y excreción de potasio relacionada con la aldosterona. Por su parte, en relación con estos resultados se ha descrito una respuesta favorable de los pacientes con SAHOS a los antialdosterónicos. En línea con dichos estudios, en nuestra población la presencia de SAHOS incrementó los valores de TFC en forma significativa ya que, esta variable fue similar en los grupos NCS e HTACS y menor en HTA SS.

El patrón hemodinámico por CGI en el grupo de pacientes con HTA CS presentó una tendencia a un mayor porcentaje de pacientes con patrón de tipo vasoconstrictor y valores superiores de TFC respecto a los grupos de NCS e HTASS. Estos resultados podrían indicar mayor compromiso de los mecanismos involucrados en estas patologías como el sistema nervioso simpático y renina angiotensina. Esta hipótesis y los resultados obtenidos estimulan la realización de estudios clínicos con mayor número de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Delucchi A, Majul C, Vicario A, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. Rev Argent Cardiol 2017;85:354-60.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-6.
3. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:685-9.
4. Omura M, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hyperten-

- sive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27:193-202.
5. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58(5):811-7.
  6. Worsnop CJ, Houston D, Finberg S, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985;103:1019-22.
  7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
  8. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(12):1159-64.
  9. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: a population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
  10. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-Based Study of Sleep-Disordered Breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157:1746-52.
  11. Ferrario CM, Basile J, Bestermann W, et al. The role of noninvasive hemodynamic monitoring in the evaluation and treatment of hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007;1(2):113-8.
  12. Van De Water JM, Miller TW, Vogel RL, Mount BE, Dalton ML. Impedance cardiography: the next vital sign technology? *Chest* 2003;123(6):2028-33.
  13. Albert NM, Hail MD, Li J, Young JB. Equivalence of the bioimpedance and thermodilution methods in measuring cardiac output in hospitalized patients with advanced, decompensated chronic heart failure. *Am J Crit Care* 2004;13(6):469-79.
  14. Treister N, Wagner K, Jansen PR. Reproducibility of impedance cardiography parameters in outpatients with clinically stable coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2005;18(2 Pt 2):445-50S.
  15. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39(5):982-8.
  16. Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL. Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. *N Engl J Med* 1972;286:861-6.
  17. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hyper* 2003;16:925-30.
  18. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hyper* 2002;15:333-9.
  19. Schon DC, Jahn HA, Pelletier BC. Dose-related cardiovascular effects of spironolactone. *Am J Cardiol* 1993;71:40A-45A.
  20. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschuren LJ, Armery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981;91:457-65.
  21. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1999;35:422-7.
  22. Borsini E, Ernst G, Salvado A, et al. Utility of the STOP-BANG components to identify sleep apnea using home respiratory polygraphy. *Sleep Breath* 2015;19(4):1327-33.
  23. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007;3(7):737-47.
  24. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):597-619.
  25. Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010;4(1):5-16.
  26. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453-9.
  27. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010;24:532-7.