

Hipoxemia nocturna vinculada a apneas del sueño e hipertensión arterial. Estudio retrospectivo en dos hospitales de comunidad

Nocturnal hypoxemia linked to sleep apneas and arterial hypertension. Retrospective study in two community hospitals

Eduardo Borsini^{1,2}, Ignacio Bledel³, Glenda Ernst⁴, Miguel Schiavone⁵, Magalí Blanco^{1,2}, Alejandro Salvado¹, Carlos Nigro³

RESUMEN

Introducción. Una métrica utilizada para definir severidad en apneas del sueño (AOS) que se ha relacionado a hipertensión arterial (HTA) es el índice de apneas e hipopneas (IAH) en eventos por hora (ev/h). Un indicador de hipoxemia durante el sueño es el porcentaje del tiempo debajo de una $SO_2 < 90\%$ o T90. La correlación entre ambos y HTA aún no es totalmente comprendida. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo de correlación en adultos evaluados en dos unidades de sueño de hospitales universitarios de la comunidad. Se desarrolló un modelo predictivo experimental (MP-A) en pacientes diagnosticados por poligrafía respiratoria (PR) mediante regresión logística múltiple para predictores de HTA que incluyó: edad (años) > 50 , índice de masa corporal (kg/m^2) ≥ 30 , sexo, IAH ≥ 15 ev/h y T90 $> 3\%$ validado en un segundo grupo (G-PR-val). Luego se realizó la validación con idénticos criterios en pacientes que realizaron polisomnografía (G-PSG-val). Finalmente, un indicador combinado IAH-T90 fue probado en un modelo experimental (MP-B). **Resultados.** Incluimos 3854 pacientes en el G-PR y 1115 en G-PSG. La edad, sexo, IMC y T90 fueron predictores independientes de HTA en G-PR-exp, G-PR-val y G-PSG-val. El IAH > 15 ev/h tuvo una asociación significativa con HTA en el G-PR-exp. El IAH-T90 integrado mostró asociación significativa con HTA. En los modelos A y B, la edad y el IMC mostraron mejor desempeño como predictores de HTA (odds ratio [OR] edad: 3.2 a 4.3; OR IMC: 1.7 a 2.2) que el IAH, T90 o IAH-T90 (OR IAH: 1.15 a 1.33; OR T90: 1.3 a 1.7; OR IAH-T90: 1.4 a 1.6). **Conclusiones.** En pacientes con AOS moderada a severa, el T90 $> 3\%$ fue un factor de riesgo independiente de HTA. Esta observación enfatiza el rol de la hipoxia como predictor de hipertensión arterial en individuos evaluados en las unidades de sueño.

Palabras clave: hipertensión arterial, apneas del sueño, predictores, hipoxemia.

ABSTRACT

Introduction. A metric system used to define severity in sleep apneas (OSA) that has been related to arterial hypertension (HT) is the apnea-hypopnea index (AHI) in events per hour (ev/h). An indicator of hypoxemia during sleep is the percentage of time below $SO_2 < 90\%$ or T90. The correlation between both and HT is not yet fully understood. **Material and methods:** Retrospective correlation study in adults evaluated in two sleep units of community university hospitals. An experimental predictive model (PM-A) was developed in patients diagnosed by respiratory polygraphy (RP) using multiple logistic regression for HT predictors that included age (years) > 50 , body mass index (kg/m^2) ≥ 30 , sex, AHI ≥ 15 ev/h and T90 $> 3\%$ validated in a second group (G-RP-val). Then the validation was carried out with identical criteria in patients who underwent in-lab full polysomnography (G-PSG-val). Finally, a combined AHI-T90 indicator was tested in an experimental model (PM-B). **Results:** We included 3854 patients in the G-RP and 1115 in the G-PSG. Age, sex, BMI and T90 were independent predictors of HT in G-RP-exp., G-RP-val., and G-PSG-val. AHI > 15 ev/h had a significant association with HT in the G-RP-exp. Integrated AHI-T90 showed a significant association with HT. In models A and B, age and BMI showed better performance as predictors of hypertension (OR age: 3.2 to 4.3, OR BMI: 1.7 to 2.2) than the AHI, T90 or AHI-T90 (OR AHI: 1.15 to 1.33, OR T90: 1.3 to 1.7, OR AHI-T90: 1.4 to 1.6). **Conclusions:** In patients with moderate to severe OSA, T90 $> 3\%$ was an independent risk factor for HT. This observation emphasizes the role of hypoxia as a predictor of arterial hypertension in individuals evaluated in sleep units.

Keywords: hypertension, sleep apnea, predictors, hypoxemia.

Fronteras en Medicina 2022;17(1):14-20. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202201/0014-0020>

1. Centro de Medicina Respiratoria, Hospital Británico de Buenos Aires.
2. Unidad de Sueño y Ventilación, Hospital Británico de Buenos Aires.
3. Servicio de Neumonología, Hospital Alemán de Buenos Aires.
4. Comité Asesor Científico, Hospital Británico de Buenos Aires.
5. Centro de Hipertensión Arterial de Cardiología, Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Eduardo Borsini: Laboratorio Pulmonar, 1° piso, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74. C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: +54 11 43096400 Ext: 2808; eborsini@hbritanico.com.ar

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 29/12/2021 | Aceptado: 13/01/2022

INTRODUCCIÓN

La apnea obstructiva del sueño del adulto (AOS) es la interrupción intermitente de la ventilación debido a colapso multifactorial de la vía aérea superior durante el sueño. Esta condición frecuente alcanza una prevalencia en la población general entre el 9 al 24%¹.

El índice de apnea/hipopnea (IAH) o sumatoria de apneas e hipopneas en eventos por hora (ev/h) es un indicador que expresa la frecuencia con la que se identifica el fenómeno, y tradicionalmente se utiliza tanto para definir el límite de la normalidad como para caracterizar la severidad de la AOS². El IAH asume de manera

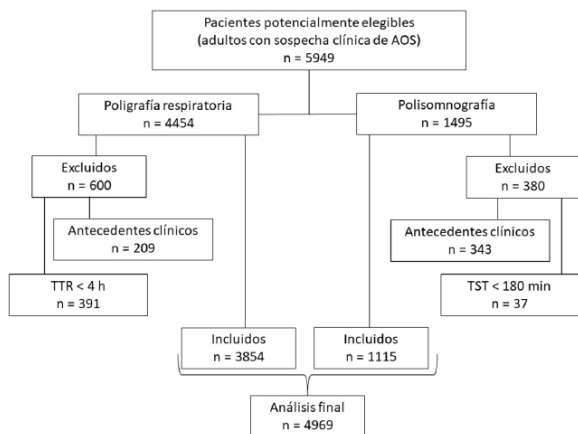


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de pacientes.

indirecta el grado de fragmentación del sueño, ya que la finalización de los eventos respiratorios frecuentemente (aunque no siempre) se acompaña de una corta reacción de despertar electroencefalográfica denominada microdespertar³. Las apneas e hipopneas suelen asociarse a caídas de la saturación de oxígeno (SO_2) de variable magnitud, aunque esta asociación depende de factores tales como duración del evento, saturación basal en el instante en que se produce, grado de obesidad, función cardiopulmonar preexistente, etc., por lo que la hipoxemia no siempre está representada por el IAH⁴. Uno de los indicadores de hipoxemia durante el sueño es el porcentaje del tiempo por debajo de una $SO_2 < 90\%$ o T90. Una SO_2 menor o igual a 90% se corresponde a nivel del mar con una presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) < 60 mm Hg según la curva de disociación de la hemoglobina⁵. La correlación entre IAH y el T90 es moderada (r^2 ajustado de 0.6-0.7) debido a que no todas las apneas/hipopneas se asocian con descensos de $SO_2 \leq 90\%$ ⁴.

Múltiples estudios en animales de experimentación y en sujetos voluntarios sanos han demostrado que la AOS moderada y severa ($IAH \geq 15$ ev/h) se asocia con hipertensión arterial (HTA)⁶⁻¹¹. Asimismo, en estudios poblacionales se ha descrito que el 40-50% de los pacientes con HTA tienen AOS y un 50-90% de aquellos con AOS tienen HTA¹²⁻¹⁴.

A pesar de que todos los mecanismos subyacentes de esta asociación no han sido aún completamente dilucidados, se han descrito algunos supuestos; la AOS induce hipoxemia intermitente (HI) con injuria hipoxia/reperusión y causa estrés oxidativo que conduce a disfunción del endotelio vascular^{15,16}. Además, los ciclos de hipoxia/hipercapnia, el aumento de la presión intratorácica y los microdespertares asociados aumentan la actividad vasoconstrictora simpática, que junto con una biodisponibilidad reducida de óxido nítrico elevan la presión arterial crónicamente¹⁷. Hipotetizamos que la hipoxia crónica, expresada mediante el T90 a nivel del mar, podría estar asociada a HTA en la AOS. Asimismo, un índice

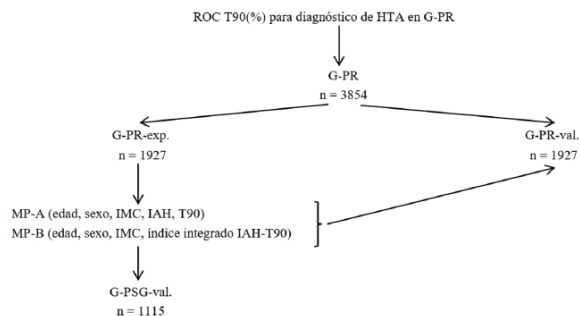


Figura 2. Diagrama de flujo para evaluar los modelos predictivos de HTA en AOS. G-PR: grupo poligrafía respiratoria (exp/val: experimental/validación). G-PSG-val: grupo polisomnografía validación. MP-A/B: variables predictoras en modelos predictivos de HTA A y B. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 1. Características de la población de estudio.

	G-PR (HB) (n=3854)	G-PSG (HA) (n=1115)	P
Edad (años)*	55 (44-65)	53 (40-63)	<0.01
Mujeres	38.5%	45%	<0.01
IMC (kg/m ²) *	31 (27-36)	28 (25-31)	<0.01
- Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	57%	31%	<0.01
Epworth*	7 (4-11)	9 (5-13)	<0.01
Epworth > 10 puntos	29%	35%	<0.01
Hipertensión arterial	52%	31.5%	<0.01
- Tiempo total registro válido*	396 (345-450)	-	
- Tiempo total de sueño*	333 (299-361)	-	
- IAH (ev/h)*	14 (6-26)	14 (4-30)	0.32
- IAH < 5	18%	27%	<0.01
- IAH ≥ 5 - <15	34%	25%	<0.01
- IAH ≥ 15 - <30	27%	23%	<0.01
- IAH ≥ 30	21%	25%	<0.01
T90 > 3 (%) *	7 (1-24)	1.3 (0.1-9.3)	<0.01

*Datos expresados como mediana (rango intercuartílico). IMC: índice masa corporal. IAH: índice apnea-hipopnea. T90 (%): tiempo total de registro (%) con una $SO_2 \leq 90\%$. G-PR: grupo poligrafía respiratoria. G-PSG: grupo polisomnografía. HB: Hospital Británico. HA: Hospital Alemán.

que incluya tanto al IAH como al T90 (indicador de hipoxemia) podría desempeñarse mejor como predictor de HTA que cada uno por separado.

Los objetivos del estudio fueron: 1) desarrollar un modelo predictivo de HTA que incluya la hipoxemia en individuos con AOS moderado a severo que concurren a unidades de sueño; 2) validar si el nuevo modelo opera similarmente en otra población similar de pacientes de la vida real, y 3) evaluar el desempeño de un indicador combinado que integre el IAH y el T90.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Estudio retrospectivo sobre sendas bases de datos de las unidades de sueño de hospitales universitarios

Tabla 2. Características de los grupos experimental (G-PR-exp) y de validación (G-PR-val y G-PSG).

	G-PR exp. (n = 1927)	G-PR val. (n = 1927)	G-PSG val. (n = 1115)	p*	p**
Edad (años)*	54 (44-65)	55 (45-65)	53 (40-63)	0.14	<0.01
Mujeres	38%	38%	45%	0.4	<0.01
IMC (kg/m ²) *	31 (27-36)	31 (27-36)	28 (25-31)	0.37	<0.01
-Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	57%	56%	31.5%	0.4	<0.01
Epworth*	7 (4-11)	7 (4-11)	9 (5-13)	0.15	<0.01
-Epworth > 10 puntos	29%	28%	35%	0.49	<0.01
Hipertensión arterial	52%	53%	32%	0.53	<0.01
Tiempo total registro válido*	398 (346-452)	396 (343-450)	-	0.39	-
IAH (ev/h)*	13.4 (6-26)	14 (6-26)	14 (4-30)	0.54	0.52
-IAH < 5	18%	19%	27%	0.42	<0.01
-IAH ≥ 5-< 15	35%	33%	25%	0.19	<0.01
-IAH ≥ 15-< 30	26%	28%	23%	0.16	0.07
-IAH ≥ 30	21%	20%	25%	0.44	0.01
T90 > 3 (%) *	6 (1-23)	7.5 (1-27)	1.3 (0.1-9.3)	0.11	<0.01

*Datos expresados como la mediana (rango intercuartílico). IMC: índice masa corporal. IAH: índice apnea/hipopnea. T90 (%): tiempo total de registro (%) con una $SO_2 \leq 90\%$. **Diferencias entre G-PR exp y G-PR val o ** G-PR exp y G-PSG val.

Tabla 3. Predictores de hipertensión arterial en el modelo A.

Variables	Modelo A en G-PR exp.			Modelo A en G-PR val.			Modelo A en G-PSG val.		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	p	OR	IC95%	P
Edad	3.5	2.8-4.3	<0.0001	3.2	2.6-3.9	<0.0001	4.3	3.2-5.8	<0.0001
IMC	2	1.66-2.5	<0.0001	1.7	1.4-2.1	<0.0001	2.2	1.6-3	<0.0001
Sexo	1.3	1.04-1.6	0.021	1.5	1.2-1.8	<0.0001	1.5	1.1-2	<0.005
T90	1.3	1.04-1.6	0.023	1.7	1.4-2.1	<0.0001	1.4	1.05-1.9	0.021
IAH	1.33	1.07-1.65	0.01	1.15	0.9-1.4	0.21	1.2	0.9-1.7	0.27

Edad: >50/≤ 50 años; IMC: ≥ 30/< 30 kg/m²; T90: >1/≤ 3 (%); IAH: ≥ 15/<15 ev/h.

OR: odds ratio. IC95%: intervalo de confianza del 95%. G-PR exp: grupo experimental poligrafía respiratoria. G-PR val: grupo de validación de poligrafía respiratoria. G-PSG val: grupo de validación PSG.

Tabla 4. Predictores de hipertensión arterial del modelo B (Indicador combinado IAH-T90).

Variables	Modelo B en G-PR exp.			Modelo B en G-PR val.			Modelo B en G-PSG val.		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	P	OR	IC95%	p
Edad	3.5	2.9-4.3	<0.0001	3.3	2.7-4	<0.0001	4.3	3.2-5.8	<0.0001
IMC	2.1	1.7-2.6	<0.0001	1.7	1.4-2.1	<0.0001	2.2	1.7-3	<0.0001
Sexo	1.3	1.09-1.6	0.005	1.5	1.2-1.8	0.0001	1.4	1.1-1.9	0.0135
IAH-T90	1.4	1.15-1.8	0.0015	1.6	1.3-2	<0.0001	1.4	1.06-1.9	0.02

Edad: >50/≤ 50 años; IMC: ≥ 30/< 30 kg/m²; T90: >1/≤ 3 (%); IAH: ≥ 15/<15 ev/h.

OR: odds ratio. IC95%: intervalo de confianza del 95%. G-PR exp: grupo experimental poligrafía respiratoria. G-PR val: grupo de validación de poligrafía respiratoria. G-PSG val: grupo de validación PSG.

de comunidad de la ciudad de Buenos Aires (Hospital Alemán y Hospital Británico) entre 2012 y 2019.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional de acuerdo a los principios éticos de la declaración de Helsinki y sus modificaciones sucesivas.

Población. Se incluyeron adultos consecutivos que realizaron una poligrafía respiratoria (PR) en el domicilio o una polisomnografía (PSG) en el laboratorio de sueño por sospecha de AOS y completaron las versiones en castellano de los cuestionarios de Berlín (BQ), STOP-BANG (SBQ) y Epworth¹⁸⁻²⁰.

El historial de hipertensión se consideró cuando este antecedente clínico estuvo constatado en la historia clínica o el paciente estaba recibiendo tratamiento con fármacos antihipertensivos debido a este diagnóstico específico.

Se consideró sobrepeso al IMC ≥25 y <30 kg/m², y obesidad al IMC ≥30 kg/m².

Los criterios de exclusión fueron: tiempo total de registro válido en la PR <4 horas, tiempo total de sueño <180 minutos (PSG), indicación de la PSG debido a: insomnio, parasomnias, epilepsia, síndrome de piernas inquietas, sospecha de narcolepsia o titulación de CPAP. Asimismo, no se consideraron pacientes que requerían oxígeno o tratamiento con ventilación no invasiva, o bien que tuvieran diagnóstico conocido de EPOC, insuficiencia cardíaca crónica o enfermedad neuromuscular.

En la **Figura 1** se muestra el diagrama de flujo para la selección de los pacientes.

Mediciones

Poligrafía respiratoria domiciliaria

Los registros de una noche fueron obtenidos mediante la técnica de autocolocación en domicilio del dispositivo Apnea Link Plus (AL-P). Este es un polígrafo de ni-

vel III que mide flujo aéreo y ronquidos por presión nasal, esfuerzo respiratorio mediante banda toracoabdominal y oximetría de pulso (Nonin, USA) a través de un sensor de tipo dedal.

Polisomnografía

Una de las bases de datos se basó en pacientes que realizaron una PSG en el laboratorio de sueño e incluyó las siguientes señales: electroencefalografía (EEG: F4/C4/O2), electrooculografía (EOG: E1/2), electromiografía de mentón y piernas (EMGm, EMGp), electrocardiografía (EKG), flujo aéreo y ronquidos por presión nasal, movimientos respiratorios (banda torácica y abdominal), posición corporal y oximetría de pulso. Se utilizó un equipo computarizado marca Akonic.

Análisis de las señales y definiciones

Las señales fueron analizadas por médicos entrenados en lectura de trazados ya sea en forma automática con corrección manual posterior (AL-P) o de manera manual (PSG) siguiendo criterios internacionalmente aceptados²⁰. Apnea obstructiva del sueño fue definida por un IAH mayor a 5 ev/h y clasificada como moderada-severa cuando el IAH fue ≥ 15 ev/h².

El tiempo de saturación debajo de 90% se consideró sobre el tiempo de registro válido para el análisis y libre de artificios en ambos métodos (AL-P y PSG) expresado en porcentaje del tiempo total.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva sobre las variables de estudio para determinar su distribución. Se aplicaron pruebas no paramétricas (prueba de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis) para comparar las variables de interés. En la base de datos de pacientes que realizaron una poligrafía respiratoria en domicilio (G-PR), se ejecutó un análisis ROC (cálculo del área bajo la curva) para determinar el punto de corte del T90 que discrimina mejor entre aquellos con o sin HTA (valor obtenido de T90: $>3\%$, con AUC-ROC de 0.7 y $p: 0.05$) siendo utilizado como variable independiente dicotómica.

En una primera etapa, sobre un subgrupo seleccionado al azar (G-PR-exp.) se desarrolló un modelo predictivo experimental (MP-A) mediante regresión logística múltiple para la identificación de predictores de HTA que incluyó las siguientes variables independientes: edad (años) $>50 = 1$, $\leq 50 = 0$; índice de masa corporal (kg/m^2) $\geq 30 = 1$, $<30 = 0$; sexo, varón = 1, mujer = 0; IAH ≥ 15 ev/h = 1, $<15 = 0$; y T90 $>3\% = 1$, $\leq 3\% = 0$. Este modelo fue validado en un segundo subgrupo (G-PR-val). Tanto el G-PR-exp y G-PR-val fueron diagnosticados por PR (AL-P) y excluyentes entre sí. En un segundo paso y en pacientes que realizaron PSG en el laboratorio de sueño (G-PSG-val) se realizó la validación con idéntica sistemática y los mismos criterios. Finalmente, ambas métricas se unificaron en una sola,

de modo que: $1 = \text{T90} >3\%$ o $\text{IAH} \geq 15$ ev/h; y $0 = \text{T90} \leq 3\%$ e $\text{IAH} < 15$ ev/h. Este parámetro denominado IAH-T90 fue probado en un segundo modelo experimental (MP-B) y ambos grupos de validación obtenidos mediante azar utilizando software estadístico (random). Las restantes variables fueron idénticas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. En la **Figura 2** se presenta el diagrama de flujo de la estrategia usada para los modelos predictivos de HTA. Los cálculos estadísticos se hicieron con el programa comercialmente disponible (MedCalc Statistical Software-MedCalc Software Ltd., V 19.6, Belgium; <https://www.medcalc.org>).

RESULTADOS

Incluimos 3854 pacientes en el G-PR y 1115 en G-PSG. Hubo más varones que mujeres en ambos grupos (55 y 62% *vs.* 38 y 45%; $p < 0.01$). La prevalencia de obesidad y de HTA fueron mayores en G-PR (57% *vs.* 31%, $p < 0.01$; 52% *vs.* 31%, $p < 0.01$, respectivamente) en tanto que la frecuencia de AOS moderada-severa en ambos grupos fue similar (48% *vs.* 48%; p NS).

Los pacientes del G-PSG reportaron somnolencia diurna excesiva con mayor frecuencia comparado con el G-PR (Epworth > 10 puntos: 35% *vs.* 29%; $p < 0.01$). La hipoxemia expresada como la mediana del T90 fue mayor en G-PR (7% *vs.* 1.3%; $p < 0.01$). En la **Tabla 1** se observan las características de la población y los grupos de estudio.

No se observaron diferencias significativas en las variables antropométricas, IAH y T90 entre grupo experimental y de validación (G-PR). Por otro lado, las variables analizadas en G-PR-exp y G-PR-val fueron diferentes que su contraparte del G-PSG-val, excepto por el IAH. La **Tabla 2** muestra las características de los grupos experimental y de validación.

En la **Tabla 3** se presentan los resultados del modelo predictivo A. La edad, sexo, IMC y T90 fueron predictoras independientes de HTA en G-PR-exp, G-PR-val y G-PSG-val. El IAH > 15 ev/h tuvo una asociación significativa con HTA en el G-PR-exp.

La **Tabla 4** expone la relación de las variables del MP-B y HTA (variable combinada). Como puede apreciarse, IAH-T90 integrados en un único indicador mostró una asociación significativa tanto en el grupo experimental como en ambos grupos de validación.

Los modelos predictivos A y B, la edad y el IMC mostraron mejor desempeño como predictores de HTA (*odds ratio* [OR] edad: 3.2 a 4.3, OR IMC: 1.7 a 2.2) que el IAH, T90 o IAH-T90 (OR IAH: 1.15 a 1.33, OR T90: 1.3 a 1.7, OR IAH-T90: 1.4 a 1.6) (**Tablas 3 y 4**).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo fue que la hipoxemia nocturna expresada por un T90 $> 3\%$ de la noche fue un predic-

tor independiente de HTA en pacientes con apnea obstructiva del sueño moderada a severa. Esta observación mostró consistencia, determinada por la posibilidad de reproducirla en ambos grupos de validación del modelo predictivo A. Asimismo, el IAH predijo HTA en el grupo experimental. Cuando se consideró el IAH y T90 como variable combinada (IAH-T90), este indicador fue predictor independiente de HTA a expensas del T90. Estos hallazgos sugieren que al menos uno de los mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de HTA en AOS está relacionado con la hipoxemia³.

Nuestras observaciones están en línea con estudios previos en animales y humanos. Brooks et al. demostraron en un modelo canino de AOS que la oclusión intermitente de la vía aérea superior (>30 veces/hora) por 8 horas/día, causó HTA nocturna y diurna luego de 2 semanas de exposición^{21,22}. Notablemente, cuando a los animales de experimentación se les provocaron microdespertares mediante estímulos acústicos sin oclusión de la vía aérea desarrollaron patrones de HTA nocturna. Otras investigaciones en animales han remarcado el rol de la hipoxemia en la génesis de HTA asociada a AOS²³⁻²⁵.

En humanos voluntarios sanos expuestos a HI durante la noche por 8 horas durante 14 a 28 días, remediando el patrón observado en AOS severa con variaciones de la SO₂ entre 85% y 95%, se ha observado un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica diurna⁶⁻⁷. Asimismo, en sujetos sanos sometidos a salvas de apneas centrales de 20 segundos en vigilia se obtuvieron valores de presión arterial sistólica/diastólica mayores a 150/95 mmHg. Los incrementos de la presión arterial se previnieron con O₂ al 100%⁸.

Sin embargo, también existe evidencia experimental que permite sostener que la reacción de despertar cortical también contribuye con el desarrollo de la HTA⁹⁻¹¹. El protagonismo de cada vía fisiopatogénica (endotipo) y su expresión clínica (fenotipo) podría depender de condiciones propias del individuo²⁶.

La conexión clínica entre AOS y HTA fue establecida en la cohorte de sueño de Wisconsin^{27,28} y el estudio de salud cardíaca durante el sueño²⁹. Después de controlar otros factores de riesgo, individuos con AOS tuvieron más riesgo de desarrollar HTA en el seguimiento. Los autores observaron que a mayor IAH la probabilidad de HTA se incrementa con relación dosis-respuesta. En una reciente revisión sistemática³⁰, la asociación entre HTA e IAH ≥ 15 ev/h obtuvo un OR de 1.3 a 1.6 (IC95%: 1.2-1.8).

Los estudios que analizaron la relación entre HTA y AOS han usado modelos de regresión múltiple con el IAH como variable independiente (indicador de la frecuencia en que se presentan los eventos respiratorios en los estudios de sueño) y no han jerarquizado de manera suficiente a los indicado-

res de hipoxemia¹¹⁻¹⁵. Ciertamente, la información en la literatura sobre el impacto de la hipoxia como factor de riesgo de HTA es menor que la disponible respecto al IAH.

Punjabi et al. hallaron que un T90 >2.7% se asoció independientemente con mayor mortalidad en hombres de <70 años³¹ (*hazard ratio* [HR] =1.8; IC95%: 1.3-2.5). Además, la disminución de la SO₂ nocturna se asoció con enfermedad coronaria (riesgo relativo [RR] =1.1; IC95%: 1.02-1.22) y accidente cerebrovascular^{32,33} (HR=1.78; IC95%: 1.01-3.15).

Nosotros no utilizamos el índice de desaturaciones de oxígeno (IDO) como indicador de hipoxemia porque es un subrogante del IAH, debido a que la mayoría de las apneas/hipopneas se acompañan de descensos de la SO₂ >3% y por ende da una idea de la frecuencia del fenómeno. Asimismo, decidimos utilizar un punto de corte para el IAH que es considerado relevante como factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y para la HTA^{2,28,30,33,34}.

Este estudio, basado en un gran número de pacientes que asisten a unidades de sueño por sospecha clínica de AOS, pone de relieve la importancia de la hipoxemia nocturna como factor de riesgo de HTA y se fortalece sobre el hecho de que este comportamiento se reproduce en dos centros que utilizan estrategias diferentes en la aproximación diagnóstica.

Sin embargo, el desempeño de T90 fue menor que el de otras variables clínicas, por lo que un enfoque integral del riesgo de HTA mediante múltiples indicadores o bien un indicador multiparamétrico que considere variables clínicas sería el más adecuado^{35,36}. Recientemente un documento internacional sugiere la utilización combinada del IAH junto con indicadores de hipoxemia (T90) y variables clínicas como obesidad, edad y comorbilidad cardiovascular, en la evaluación del riesgo futuro y como guía de las decisiones terapéuticas en AOS³⁷.

Una limitación de este estudio fue su característica retrospectiva, que conlleva las dificultades y sesgos inherentes a este tipo de diseño. Además, no se han contemplado en el modelo predictivo todos los factores de riesgo conocidos de HTA tales como historia familiar, consumo de alcohol, tabaquismo, dieta rica en sodio y sedentarismo. Tal vez la presencia de algunos de ellos podría haber modificado la capacidad predictiva del IAH o el T90.

Debido a que nuestro enfoque utilizó el antecedente de HTA registrado en la historia clínica cuando los pacientes ambulatorios fueron evaluados en la unidad de sueño, el dato fue categórico sin detalles tales como momento del debut, duración (reciente o de larga data), comportamiento temporal (diurno o nocturno), severidad (necesidad de múltiples fármacos), impacto en órganos blanco etc., cuya existencia podría modificar el valor predictivo de la hipoxemia.

Por otra parte, los registros nocturnos fueron adquiridos a nivel de altitud cercana al nivel del mar, con un valor relacionado de T90>3% de la noche como predictor de HTA. Los umbrales a altitudes diferentes no se conocen.

Recientemente se han propuesto fenotipos fisiopatológicos y clínicos de la AOS, con individuos que manifiestan hipoxemia mientras que otros no la desarrollan^{26,34-36}. La población del estudio presentó escasa hipoxemia con gran variación individual, lo que podría limitar la interpretación de los resultados. Asimismo, la proporción de pacientes con $SO_2 \leq 90\%$ fue acotada, por lo que no es posible la extrapolación a otras poblaciones con prevalencia variable de enfermedades respiratorias crónicas o de edad pediátrica.

Finalmente, la asociación entre dos variables no indica causalidad. El poder estadístico de en T90 como predictor de HTA ha sido puesto en evidencia en este análisis y en un gran número de pacientes, aunque su utilidad clínica en el paciente individual puede variar ampliamente. Para poder aproximarse a este enfoque son necesarios estudios prospectivos con seguimiento en el tiempo para evaluar desenlaces de interés y contemplar todas las variables que potencialmente se relacionan con HTA.

Para concluir, en pacientes con apnea obstructiva del sueño moderada a severa, la hipoxemia determinada a través de un T90>3% fue un factor de riesgo independiente de hipertensión arterial. Esta observación enfatiza el rol de la hipoxia como predictor de HTA en individuos evaluados en las unidades de sueño.

BIBLIOGRAFÍA

- Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-143.
- Nogueira F, Nigro C, Cambursano H, Borsini E, Sillio J, Avila J. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Medicina (Buenos Aires)* 2013;73:349-362.
- Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* 1997;20:654-675.
- Fessi R, Zaibi H, Zayen K, et al. La désaturation nocturne au cours du syndrome d'apnée du sommeil: corrélation avec la sévérité de la maladie. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* 2020;12:258.
- Asakura T. Automated method for determination of oxygen equilibrium curves of red cell suspensions under controlled buffer conditions and its clinical applications. *Celt Care Med* 1979;7:391-5.
- Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011;37(1):19-28.
- Gilmartin GS, Lynch M, Tamisier R, Weiss JW. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299(3):H925-31.
- Van Den Aardweg JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992;72:821-7.
- Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993;74:1123-30.
- Lofaso F, Goldenberg F, d'Ortho MP, Coste A, Harf A. Arterial blood pressure response to transient arousals from NREM sleep in nonapneic snorers with sleep fragmentation. *Chest* 1998;113:985-91.
- Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol* 2000;111(9):1611-9.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud JB, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud JB. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000;283(14):1829-36.
- Weiss JW, Tamisier R, Liu Y. Sympathoexcitation and arterial hypertension associated with obstructive sleep apnea and cyclic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2015;119(12):1449-54.
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7(1):35-51.
- Dopp JM, Reichmuth KJ, Morgan BJ. Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr Hypertens Rep* 2007;9(6):529-34.
- Nigro CA, Borsini EE, Dibur E, et al. CPAP indication based on clinical data and oximetry for patients with suspicion of obstructive sleep apnea: A multicenter trial. *Sleep Sci* 2019;12(4):249-56.
- Borsini E, Maldonado L, Décima T, et al. Estrategia de utilización domiciliar de la poligrafía respiratoria con instalación por el propio paciente. *Rev Arg Med Resp* 2013;13:4-11.
- 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. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):597-619.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
- Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1609-17.
- Iwase N, Kikuchi Y, Hida W, et al. Effects of repetitive airway obstruction on O₂ saturation and systemic and pulmonary arterial pressure in anesthetized dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1402-10.
- O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996;80(3):773-81.
- Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC 3rd, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992;19(6 Pt 1):555-61.
- 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.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud JB, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud JB. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000;283(14):1829-36.

30. Hou H, Zhao Y, Yu W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018;8(1):010405.
31. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6(8):e1000132.
32. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28(3):596-602.
33. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE. Obstructive sleep apnea and hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(12):269-77.
34. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnea- New pathways for targeted therapy. *Sleep Medicine Reviews* 2016;37:45-59.
35. Zynchuk AV, Gentry MJ, Contacto J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples, evolution and approaches. *Sleep Med Rev* 2017;35:113-23.
36. Zynchuk A, Yaggi HK. Sleep Apnea Heterogeneity, Phenotypes, and Cardiovascular Risk. Implications for Trial Design and Precision Sleep Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(4):412-3.
37. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. International Consensus Document on Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol* 2022;58(1):52-68.