



Universitat de Lleida

## Medicina de precisión en pacientes con apnea obstructiva del sueño y síndrome coronario agudo

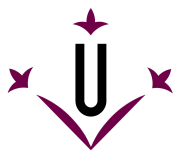
Andrea Zapater Matute

<http://hdl.handle.net/10803/688014>

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

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

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



Universitat de Lleida

Tesis doctoral

# **Medicina de precisión en pacientes con apnea obstructiva del sueño y síndrome coronario agudo**

Andrea Zapater Matute

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad  
de Lleida

Programa de Doctorado en Salud

Directores

Dr. Manuel Sánchez de la Torre

Dr. Ferran Barbé Illa

Tutor

Dr. Ferran Barbé Illa

2023





**Universitat de Lleida**

Lleida, 15 de diciembre del 2022

UNIVERSITAT DE LLEIDA  
Departamento de Medicina

Dr. Ferran Barbé Illa, profesor agregado de la Universidad de Lleida, Dr. Manuel Sánchez de la Torre, profesor asociado de la Universidad de Lleida, como directores del trabajo de Tesis Doctoral "Medicina de precisión en pacientes con apnea obstructiva del sueño y síndrome coronario agudo", realizado por Andrea Zapater Matute.

CERTIFICAMOS:

Que en el trabajo presentado para optar al Grado de Doctor de la Universidad de Lleida, se han alcanzado los objetivos fijados al inicio de la Tesis que han sido realizados en el Departamento de Medicina de la Universidad de Lleida. La memoria que se presenta constituye un trabajo compacto que da respuesta a toda una serie de interrogantes planteados en torno a la relación entre la patología de la Apnea del sueño y el síndrome coronario agudo. Por tanto, consideramos apto este trabajo para proceder a su lectura y defensa ante la comisión correspondiente.

Para que así conste firmamos la presente certificación en Lleida, a 15 de diciembre de 2022.

Dr. Manuel Sánchez de la Torre

Dr. Ferran Barbé Illa



“Es importante mirar siempre hacia dónde te diriges,  
en lugar de mirar dónde estabas”



## PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral se estructura según las directrices de la normativa para la presentación de tesis doctorales en formato artículos, aprobada por el Acuerdo num. 67/2014 de la Junta de Gobierno de 10 de Abril del 2014 de la Universidad de Lleida.

Los estudios presentados en la presente tesis pertenecen a una misma línea de investigación iniciada en 2013 y dirigida a profundizar en el conocimiento de la relación entre la apnea obstructiva del sueño y la enfermedad cardiovascular. Los resultados obtenidos han aportado información relevante en este campo y han dado lugar a tres artículos publicados en revistas internacionales y a un trabajo cuyos resultados pretenden estar pendientes de publicación.

Zapater A, Sánchez-de-la-Torre M, Benítez ID, Targa A, Bertran S, Torres G, Aldomà A, De Batlle J, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada-Nuño V, Mediano O, Masdeu MJ, Muñoz C, Masa JF, De la Peña M, Mayos M, Coloma R, Montserrat JM, Chiner E, Mínguez O, Pascual L, Cortijo A, Martínez D, Dalmasas M, McEvoy RD, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre A; Spanish Sleep Network. ***The Effect of Sleep Apnea on Cardiovascular Events in Different Acute Coronary Syndrome Phenotypes.*** Am J Respir Crit Care Med. 2020 Dec 15;202:1698-1706. doi: 10.1164/rccm.202004-1127OC. PMID: 32648771. Decil 1, Factor de impacto (Journal Citation Reports (JCR): 21.405.



Zapater A, Solelhac G, Sánchez-de-la-Torre A, Gracia-Lavedan E, Benitez ID, Torres G, De Batlle J, Haba-Rubio J, Berger M, Abad J, Duran-Cantolla J, Urrutia A, Mediano O, Masdeu JM, Ordax-Carbajo E, Masa JF, De La Peña M, Mayos M, Coloma R, Montserrat JM, Chiner E, Mínguez O, Pascual L, Cortijo A, Martínez D, Dalmases M, Lee C, Mcevoy RD, Barbé F, Heinzer R, Sánchez-de-la-Torre M; Spanish Sleep Network. ***Respiratory polygraphy patterns and risk of recurrent cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome.*** Front Med (Lausanne). 2022;9:870906. doi: 10.3389/fmed.2022.870906. PMID: 35833104; Cuartil 2, Factor de impacto (Journal Citation Reports (JCR): 5.058.

Zapater A, Gracia-Lavedan E, Torres G, Mínguez O, Pascual L, Cortijo A, Martínez D, Benitez ID, De Batlle J, Henríquez-Beltrán E, Abad J, Duran-Cantolla J, Urrutia A, Mediano O, Masdeu JM, Ordax-Carbajo E, Masa JF, De La Peña M, Mayos M, Coloma R, Montserrat JM, Chiner E, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre M; Spanish Sleep Network. ***Proteomic profiling for prediction of recurrent cardiovascular event in patients with acute coronary syndrome and obstructive sleep apnea: A post-hoc analysis from the ISAACC study.*** Biomedicine & Pharmacotherapy. En prensa. Decil 1, Factor de impacto (Journal Citation Reports (JCR): 7.419.

Trabajos redactados pendientes de publicación:

Zapater A, Gracia-Lavedan E, Targa A, Torres G, Mínguez O, Pascual L, Cortijo A, Martínez D, Benitez ID, De Batlle J, Abad J, Duran-Cantolla J, Urrutia A, Mediano O, Masdeu JM, Ordax-Carbajo E, Masa JF, De La Peña M, Mayos M, Coloma R, Montserrat JM, Chiner E, Barbé F,

Sánchez-de-la-Torre M; Spanish Sleep Network. ***Characterization of the mechanisms of cardiovascular recurrence associated to OSA in patients with acute coronary syndrome: a post-hoc analysis from the ISAACC study.***



# INDICE



# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>23</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>25</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>27</b>
<b>RESUM</b>	<b>29</b>
<b>LISTA DE ABREVIACIONES</b>	<b>31</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>33</b>
<b>1. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO</b>	<b>35</b>
1. 1 DEFINICIÓN	35
1. 2 EPIDEMIOLOGÍA	36
1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA AOS	38
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	39
1.5 DIAGNÓSTICO	40
1.6 TRATAMIENTO	42
<b>2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>	<b>43</b>
<b>3. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>	<b>45</b>
3.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	46
3.1.1 Activación simpática	46
3.1.2 Disfunción Endotelial	46
3.1.3 Hipercoagulabilidad	48
3.1.4 Estrés oxidativo	49
3.1.5 Inflamación	50
3.1.6 Desregulación metabólica	52
3.2 CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS A LA AOS	54
3.2.1 Hipertensión	54
3.2.2 Arritmia	56
3.2.3 Muerte súbita	56
3.2.4 Infarto de miocardio	57
3.2.5 Accidente cerebrovascular	57
3.2.6 Fallo cardíaco	59
<b>4. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL MANEJO DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO</b>	<b>60</b>

<b>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>65</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>71</b>
<b>ARTÍCULOS</b>	<b>77</b>
<b>ARTÍCULO 1</b>	<b>79</b>
THE EFFECT OF SLEEP APNEA ON CARDIOVASCULAR EVENTS IN DIFFERENT ACUTE CORONARY SYNDROME PHENOTYPES.	79
<b>ARTÍCULO 2</b>	<b>84</b>
RESPIRATORY POLYGRAPHY PATTERNS AND RISK OF RECURRENT CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME.	84
<b>ARTÍCULO 3</b>	<b>89</b>
PROTEOMIC PROFILING FOR PREDICTION OF RECURRENT CARDIOVASCULAR EVENT IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A POST-HOC ANALYSIS FROM THE ISAACC STUDY.	89
<b>ARTÍCULO 4</b>	<b>93</b>
CHARACTERIZATION OF THE MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR RECURRENCE ASSOCIATED TO OSA IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: A POST-HOC ANALYSIS FROM THE ISAACC STUDY.	93
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>113</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>119</b>







# RESUMEN



## RESUMEN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad crónica respiratoria muy prevalente. Se considera un problema de salud pública y un factor independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV). No obstante, se desconoce su papel real en el riesgo de desarrollo de enfermedad CV. Las herramientas de medicina de precisión podrían contribuir a caracterizar la heterogeneidad de la AOS.

El primer estudio se dirigió a explorar la relación entre la AOS y el riesgo de recurrencia CV en pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA). Observándose un efecto deletéreo de la AOS aumentando la recurrencia de eventos CV en un endotipo definido por pacientes admitidos por un primer SCA y sin cardiopatía previa. El segundo estudio se centró en identificar patrones de poligrafía respiratoria (PR) y su relación con el riesgo de recurrencia CV en el endotipo previamente identificado. Los resultados mostraron un patrón de PR caracterizado por hipoxemia intermitente y asociado con un elevado riesgo de recurrencia CV en pacientes con un primer SCA sin cardiopatía previa. A partir de estos resultados, el tercer y cuarto estudio se enfocaron en la caracterización de los mecanismos moleculares de recurrencia CV en el endotipo de pacientes con SCA previamente identificado. En el tercer estudio, se identificó un perfil proteómico específico en pacientes con SCA y AOS grave asociado con recurrencia CV. Este perfil proteómico constituiría una herramienta con utilidad clínica para la de estratificación del riesgo CV en pacientes con AOS. Por último, el cuarto estudio permitió identificar una huella molecular basada en proteínas diferencialmente expresada entre pacientes con recurrencia CV, con y sin AOS. Los análisis de

enriquecimiento mostraron su implicación en los mecanismos de disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación sistémica, mecanismos intermedios que podrían ser responsables de la asociación de la AOS y el riesgo de recurrencia CV en pacientes SCA.

## **ABSTRACT**

Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent chronic respiratory disease. It is considered a public health problem and an independent factor of cardiovascular (CV) morbidity and mortality. However, its implication on the risk of development CV disease is unknown. Precision medicine tools could help characterize the heterogeneity of OSA.

The first study aimed to explore the relationship between OSA and the risk of CV recurrence in patients with acute coronary syndrome (ACS). A deleterious effect of OSA was observed, increasing the recurrence of CV events in an endotype defined by patients admitted for a first ACS and without previous heart disease. The second study focused on identifying respiratory polygraphy (RP) patterns and their relationship with the risk of CV recurrence in the previously identified endotype. The results showed a PR pattern characterized by intermittent hypoxemia and associated with a high risk of CV recurrence in patients with a first ACS without previous heart disease. Based on these results, the third and fourth studies aimed to characterize of the molecular mechanisms of CV recurrence in the previously identified endotype of ACS patients. In the third study, a specific proteomic profile was identified in patients with ACS and severe OSA associated with CV recurrence. This proteomic profile would constitute a clinically useful tool for CV risk stratification in patients with OSA. Finally, the fourth study allowed us to identify a protein-based molecular fingerprint differentially expressed between patients with CV recurrence, with and without OSA. The enrichment analyzes showed its involvement in the mechanisms of endothelial dysfunction, oxidative stress and systemic

inflammation, intermediate mechanisms that could be responsible for the association of OSA and the risk of CV recurrence in ACS patients.

## RESUM

L'apnea obstructiva del son (AOS) és una malaltia crònica respiratòria molt prevalent. Es considera un problema de salut pública i un factor independent de morbiditat i mortalitat cardiovascular (CV). Tot i això, es desconeix el paper que juga en el risc de desenvolupament de malaltia CV. Les eines que proporciona la medicina de precisió podrien contribuir a caracteritzar l'heterogeneïtat de l'AOS.

El primer estudi es va dirigir a explorar la relació entre l'AOS i el risc de recurrència CV en pacients amb una síndrome coronària aguda (SCA). Es va observar un efecte deleteri de l'AOS, augmentant la recurrència d'esdeveniments CV en un endotip definit per pacients admesos per un primer SCA i sense cardiopatia prèvia. El segon estudi es va centrar a identificar patrons de poligrafia respiratòria (PR) i la seva relació amb el risc de recurrència CV a l'endotip prèviament identificat. Els resultats van mostrar un patró de PR caracteritzat per hipoxèmia intermitent i associat a un risc elevat de recurrència CV en pacients amb un primer SCA sense cardiopatia prèvia. A partir d'aquests resultats, el tercer i el quart estudi es van enfocar en la caracterització dels mecanismes moleculars de recurrència CV a l'endotip de pacients amb SCA prèviament identificat. Al tercer estudi, es va identificar un perfil proteòmic específic en pacients amb SCA i AOS greu associat amb recurrència CV. Aquest perfil proteòmic constituiria una eina amb utilitat clínica per a estratificar el risc CV en pacients amb AOS. Finalment, el quart estudi va permetre identificar una empremta molecular basada en proteïnes diferencialment expressades entre pacients amb recurrència CV, amb AOS i sense. Les anàlisis d'enriquiment van mostrar la seva implicació als mecanismes de disfunció endotelial, estrès oxidatiu i inflamació sistèmica, mecanismes



intermediaris que podrien ser responsables de l'associació de l'AOS i el risc de recurrència CV en pacients SCA.

## **LISTA DE ABREVIACIONES**

AOS: Apnea obstructiva del sueño

IMC: Masa de índice corporal

IAH: Índice apnea-hipopnea

SaO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno

ECV: Enfermedad cardiovascular

PSG: Polisomnografía

PR: Poligrafía respiratoria

CPAP: Tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias

SCA: Síndrome coronario agudo

NSTEMI: Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

STEMI: Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

NF- $\kappa$ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

IL: Interleucina

PCR: Proteína C reactiva

HIF-1 $\alpha$ : Factor 1-alfa inducible por hipoxia

ODI: Índice de desaturación de oxígeno

CXCL16: Ligando 16 de quimiocina con motivo CXC

STK4: Serina/treonina-proteína quinasa 4

TFPI: Inhibidor de la vía del factor tisular



# INTRODUCCIÓN



## **1. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

### **1. 1 Definición**

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio caracterizado por la manifestación de episodios de colapso total o parcial de las vías respiratorias impidiendo el flujo del aire durante el sueño. Se trata de un trastorno crónico y de evolución progresiva que recientemente ha sido definido por un cuadro de somnolencia diurna excesiva, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida según el documento de consenso internacional de la AOS (1).

La AOS se caracteriza por la presencia de episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea que puede ser total (apneas) o parcial (hipopneas). Se define una apnea cuando se produce la ausencia total o reducción superior al 90% de la señal respiratoria con una duración superior a 10 segundos. Por otro lado, se considera colapso parcial o hipopnea cuando se reduce entre un 30-90% el flujo respiratorio durante más de 10 segundos acompañado con una desaturación de oxígeno mayor del 4% y/o un microdespertar encefalográfico (arousal). Estos episodios pueden considerarse obstructivos cuando suponen un esfuerzo respiratorio toracoabdominal, centrales si no se da el esfuerzo o mixtos si primero son centrales y finalizan con episodios obstructivos.



*Figura 1. Mecanismo de la AOS.* La primera imagen (izquierda) muestra una respiración normal en un individuo sano donde el aire fluye con normalidad. En la imagen central se observa una obstrucción parcial o hipopnea donde se ve limitado el flujo del aire. En la tercera imagen (derecha) se produce una obstrucción total de la vía aérea completa bloqueando el paso del aire.

## 1. 2 Epidemiología

El trastorno del sueño más frecuente es la AOS y se estima que su prevalente oscila entre el 20-30% de la población adulta (2). El principal diagnóstico es en la población adulta de mediana y elevada edad, sin embargo, es una condición que afecta a todo rango de edades y varía según la etnia, el sexo y el grado de obesidad. A pesar de su alta prevalencia, la AOS sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada, con un porcentaje menor del 10% de los pacientes con AOS diagnosticados (3).

El riesgo de la AOS está influenciado por factores modificables y no modificables (4-6). La edad avanzada, el sexo masculino, la menopausia, la etnia, la anatomía craneofacial y la predisposición genética y familiar pertenecen a los factores de riesgo no modificables. Por otro lado, el exceso de peso y el consumo de alcohol, sedantes o tabaco se incluyen en los principales factores de riesgo modificables de la AOS.

La afectación de la AOS aumenta en relación con la edad. Los datos epidemiológicos muestran una elevada prevalencia conforme aumenta la edad, tanto en mujeres como en hombres (7,8). Estos estudios también discriminan el riesgo según el sexo, siendo dos veces mayor en la población masculina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la población femenina aumenta el riesgo de diagnóstico de forma considerada tras la menopausia (9). Un factor importante en la prevalencia de la AOS es la etnia. Pocos estudios reportan la razón de que unas razas sean más susceptibles a la AOS que otras, pero si que se ha observado una diferencia sobre todo en jóvenes (10). Una de las razones podría ser por la variabilidad de la morfología y la forma craneofacial entre razas. Por lo tanto, otro papel determinante es la predisposición genética y familiar (11). Los factores genéticos, como la anatomía craneofacial, pueden influir en un estrechamiento de las vías respiratorias superiores y promover la obstrucción durante el sueño, lo cual conllevaría un mayor riesgo de prevalencia de la AOS (12). La historia familiar es un buen indicador de riesgo. Se ha observado que la prevalencia de la AOS va ligada a la afectación en los familiares de primer grado, de hecho, la probabilidad de padecer la AOS en una familia aumenta directamente con el número de familiares afectados (13,14).

La obesidad (definida como un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) es uno de los factores de riesgo de la AOS más conocido. Los depósitos de grasa que se acumulan alrededor de las vías respiratorias pueden ayudar al colapso durante la respiración, de la misma manera que una mayor circunferencia de cuello es a menudo un indicador de la vía aérea estrecha. De hecho, se ha reportado un aumento del índice apnea-hipopnea (IAH) debido al aumento de masa corporal y



viceversa (15,16). Junto con la obesidad, el consumo de diferentes sustancias, como sedantes o alcohol, pueden llevar a un aumento relajación muscular y estrechamiento de las vías respiratorias, incrementando el riesgo de desarrollar la AOS (17). Los estudios epidemiológicos también muestran el tabaquismo como un posible factor de riesgo, observando un impacto en la prevalencia y gravedad de la AOS (18). Además, se establece como un factor independiente de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (19) y se asocia a un mayor síndrome metabólico, riesgo de accidentes y mala calidad de vida (20). Por tanto, se ha relacionado la AOS con varias condiciones comórbidas que hacen que constituya un problema de salud creciente en todo el mundo.

### **1.3 Fisiopatología de la AOS**

Los fenómenos fisiopatológicos que suceden durante el sueño en la AOS son complejos y todavía no se conocen completamente (20-22). En pacientes que padecen la AOS, se produce un colapso de las vías respiratorias superiores, resultando en una obstrucción parcial o total del flujo del aire. Esto conlleva a una asfixia que deriva en hipoxemia (suministro reducido de oxígeno) e hipercapnia (acumulación de dióxido de carbono), lo cual contribuye en una activación de los movimientos toracoabdominales que resulta en un cambio a presión intratorácica negativa durante los episodios de colapso. El cese del evento ocurre cuando se produce un microdespertar (arousal) permitiendo el restablecimiento de la actividad de la vía aérea. Así, se pone en funcionamiento la musculatura de las vías respiratorias que provocan su reapertura. Al mismo tiempo, debido a la elevada presión negativa se reestablecen los gases respiratorios sanguíneos, el sueño

se recupera y se reinicia un ciclo que puede repetirse en numerosas ocasiones durante la noche. Los eventos producidos por la AOS generan fragmentaciones de sueño consecutivas y provocan un sueño no reparador, niveles inferiores en la saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) y cambios en la presión intratorácica. Estas consecuencias favorecen el desarrollo de mecanismo fisiopatológicos que se relacionan estrechamente con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECVs) mediadas por la AOS.

#### **1.4 Manifestaciones clínicas**

Desde el punto de vista clínico, la AOS se caracteriza por tres síntomas fundamentales: roncopatía crónica, apneas presenciadas e hipersomnolencia diurna. Según el documento de consenso internacional de la AOS, el criterio de sospecha clínica debe ser al menos de la presencia de 2 de los 3 síntomas guía (1).

En primer lugar, la roncopatía crónica o ronquidos entrecortados es el síntoma más común atribuido a la AOS. Se produce al restablecer el flujo aéreo, debido a la vibración de las partes blandas de la vía aérea superior. A pesar de ser el síntoma más frecuente, el ronquido se observa entre un 10-30% y un 50-60% de la población adulta femenina y masculina, respectivamente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo alrededor del 10% de los casos en la población adulta es debido a la presencia de la AOS. En segundo lugar, las apneas presenciadas o episodios de colapso referidos por convivientes se considera un claro factor de sospecha de la AOS. Se trata de un síntoma muy específico, sobretodo, cuando se dan a lo largo de la noche y en repetidas ocasiones.

Por último, la hipersomnolencia o somnolencia excesiva durante el día es un síntoma característico de la AOS que puede llevar a una disminución de la calidad de vida y a una incapacidad laboral por un elevado riesgo de accidentes tanto laborales como de tráfico.

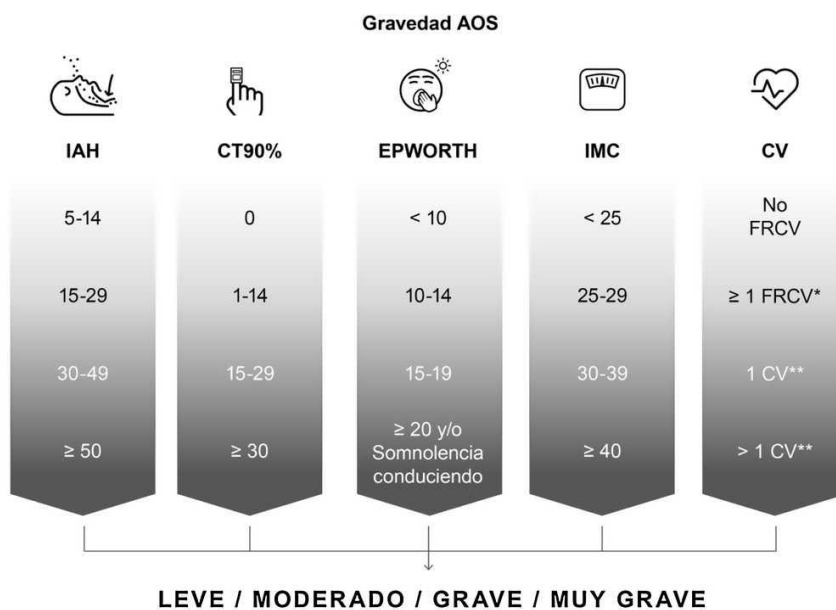
Esta somnolencia o cansancio excesivo debe ser no justificable por otras causas y totalmente atribuible a la AOS, por eso, es un síntoma que por sí sólo no tiene carácter diagnóstico. Hoy en día, la principal medida subjetiva de este síntoma es mediante el cuestionario de evaluación de la somnolencia diurna de Epworth (23).

## 1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la AOS requiere una medición precisa de la respiración durante el sueño. Actualmente, se considera la polisomnografía (PSG) el método gold-standard para el diagnóstico de trastornos del sueño respiratorios. Se trata de un procedimiento sistemático que evalúa un conjunto de parámetros fisiológicos durante el sueño tanto para cuantificar la cantidad y calidad del sueño como los trastornos respiratorios y sus repercusiones. Específicamente, se realizan mediciones de electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma, electrocardiograma y pulsioximetría, así como el flujo de aire nasobucal y el esfuerzo respiratorio.

Sin embargo, debido a que la PSG es un procedimiento con un elevado coste y dependiente de personal técnico cualificado para su realización, la poligrafía respiratoria nocturna (PR) también denominada poligrafía cardiorrespiratoria se utiliza alternativamente y de manera habitual como método diagnóstico. La PR registra durante

la noche varios parámetros que incluyen el flujo de aire nasal, movimientos torácicos y abdominales, frecuencia cardíaca y SaO<sub>2</sub>. El Documento de Consenso Internacional sobre la AOS (1) establece dos criterios para definir la enfermedad. En primer lugar, la presencia de un IAH  $\geq 15$  eventos/h o un IAH  $\geq 5$  eventos/h seguido de una serie de factores asociados con la AOS como excesiva somnolencia diurna, sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida. Además, sugiere una novedosa clasificación de la gravedad de la AOS incluyendo otros parámetros además del IAH, siendo el IAH una medida criticada por no recoger en su medida factores tan relevantes como la duración del evento o la profundidad de la desaturación (24) (Figura 2).



\*FRCV: HTA, DM2 o DLP  
 \*\*CV: CI, arritmia, EVC o ICC

Arch Bronconeumol. 2022;58:52-68

Figura 2: Clasificación de la gravedad de la apnea obstructiva del sueño (AOS) en función de distintos parámetros según el Documento Internacional de Consenso(1). CI: cardiopatía isquémica; CT 90%:

tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; CV: enfermedad cardiovascular o cerebrovascular; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EPWORTH: escala de somnolencia de Epworth; EVC: enfermedad vascular cerebral; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IAH: índice de apnea-hipopnea; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IMC: índice de masa corporal.

## 1.6 Tratamiento

La finalidad del tratamiento de la AOS es reducir los síntomas de la enfermedad para mejorar la calidad del sueño, restaurar el IAH y los niveles de saturación, con el fin de minimizar sus consecuencias y el riesgo de posibles complicaciones. Todo paciente diagnosticado debe tomar unas medidas higiénico-dietéticas independientemente del tratamiento que se le prescriba. El tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) es el método más eficaz y común (gold-standard) utilizado hoy en día. Consiste en la administración constante de aire bajo presión por la boca y/o nariz mediante el uso de un dispositivo (turbina) con el objetivo de mantener las vías respiratorias abiertas y evitar el colapso. Para observar un efecto beneficioso en la disminución de distintas consecuencias fisiopatológicas asociadas a la AOS, se requiere una buena adherencia al tratamiento, con un cumplimiento mínimo de 4 o más horas cada noche (25,26).

Se ha reportado evidencia de la eficacia del tratamiento con CPAP reduciendo las manifestaciones clínicas de la AOS como somnolencia diurna y deterioro de la calidad de vida (27-30). El efecto del tratamiento con CPAP para la prevención cardiovascular sigue siendo

hoy fruto de debate. Mientras que distintos estudios de intervención muestran un efecto positivo en la prevención cardiovascular primaria, disminuyendo las cifras de tensión arterial (27,31), el efecto de la CPAP en la prevención cardiovascular secundaria no se ha demostrado (32-34).

## **2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Las ECVs son la primera causa de mortalidad en el mundo y afectan alrededor de 17.5 millones de personas cada año. Más de la mitad de estas muertes son consecuencia de la enfermedad coronaria, que a menudo se manifiesta por primera vez como síndrome coronario agudo (SCA) (35) y la otra gran mayoría a accidentes cerebrovasculares. La prevalencia de padecer ECV aumenta con la edad. Tanto es así que alrededor del 49% de la población masculina y del 32% de la población femenina después de los 40 años tienen mayor probabilidad de sufrirla. Se estima la aparición del primer infarto agudo de miocardio a los 65 años en hombres y a los 70 años en mujeres (36).

Estas enfermedades tienen un origen multifactorial. Los principales factores de riesgo de ECV son la edad, el sexo, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus. Destacar que entre los factores de riesgo de ECV, la hipertensión arterial es, probablemente, el factor modificable que más contribuye a la ECV y la muerte (37). La hipertensión es una enfermedad común con alta prevalencia que afecta a mil millones de personas en todo el mundo (38). Además, la causa de la hipertensión aún se desconoce y sigue sin haber un manejo controlado de la enfermedad en muchos pacientes.

## 2.1 Síndrome coronario agudo

El SCA es un término que se utiliza para describir una variedad de afecciones asociadas con una reducción repentina del flujo de sangre al corazón. Se considera la primera manifestación de ECV y una de las principales causas mundiales de morbilidad y mortalidad que afecta al 1% de la población mundial adulta (39). El SCA engloba tres tipos de estados isquémicos miocárdicos: la angina inestable, el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) y el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI). La fisiopatología subyacente en el SCA es la disminución del flujo coronario y, por tanto, la reducción de la oxigenación miocárdica como resultado de la ruptura de la placa aterosclerótica en las arterias coronarias.

La angina inestable y el NSTEMI son condiciones estrechamente relacionadas a nivel fisiopatológico y clínico, pero difieren en gravedad. El diagnóstico de NSTEMI se caracteriza por la detección de niveles elevados de troponinas, biomarcadores indicadores de daño miocárdico. Los pacientes diagnosticados con una angina inestable en cambio, muestran niveles de troponinas normales. STEMI es una manifestación más grave y con un mayor riesgo de complicaciones. La elevación en el segmento ST muestra un patrón distinto en el electrocardiograma. Cuando ocurre, a menudo señala un bloqueo total de una de las principales arterias de suministro del corazón. De las tres posibles manifestaciones, aproximadamente dos tercios de los pacientes padecen NSTEMI (35). Por tanto, el diagnóstico de esta enfermedad viene dado por la revisión exhaustiva de las características clínicas, los hallazgos del electrocardiograma y los niveles de los biomarcadores cardíacos.

Los principales factores de riesgo del SCA son la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, el sexo masculino, la obesidad, la inactividad física, el tabaquismo y la mala dieta.

### 3. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad de la AOS se considera un principal factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. De hecho, la prevalencia de la AOS en pacientes que han sufrido un SCA es mayor que en la población general, e incluso, hasta un 70% de los pacientes ingresados por SCA sufren AOS no diagnosticada (19,40).

Las principales consecuencias que relaciona la AOS con el desarrollo de patología cardiovascular son la hipoxia intermitente, la fragmentación del sueño y los cambios de presión intratorácica. Estas conllevan a la activación de una serie de mecanismos intermedios que explican las principales consecuencias cardiovasculares asociadas a la AOS (Figura 3).

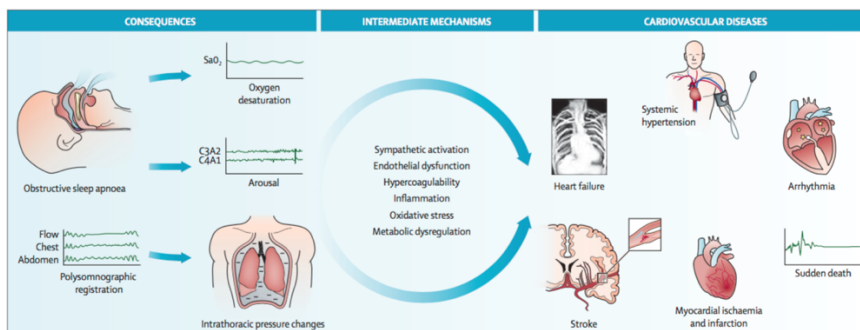


Figura 3: Principales consecuencias y mecanismos intermedios promovidos por la apnea obstructiva del sueño implicados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Imagen de Sánchez-de-la-Torre et al. Lancet Respir Med, 2013(19)).



### 3.1 Mecanismos fisiopatológicos

#### 3.1.1 *Activación simpática*

En el sistema cardiovascular, la regulación de la actividad simpática ocurre mediante mecanismos humorales y neurogénicos, entre los que destacan los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y los barorreceptores del seno carotídeo. En los pacientes con AOS se produce un desajuste hemodinámico y bioquímico junto con cambios en la presión intratorácica. Estos dan lugar a un aumento de la actividad cardiovascular durante el sueño (41,42). Así, los episodios de apneas contribuyen a una respuesta cardiovascular exacerbada debido al aumento de la actividad simpática a través de los quimiorreflejos producidos por la hipoxia y la hipercapnia prolongada. Además, se produce una disminución de la sensibilidad barorefleja que conlleva a una pérdida de control de la presión arterial. Por tanto, la presencia de la AOS causa una mayor actividad simpática en vigilia junto con un aumento del tono simpático, de la presión arterial y de la actividad simpática durante el sueño (43). Sin embargo, estudios previos han observado como hay un restablecimiento de los quimiorreceptores y una reducción de la actividad y el tono simpático gracias al tratamiento con CPAP (44-46).

#### 3.1.2 *Disfunción Endotelial*

El endotelio se define como una monocapa de células endoteliales que recubren el sistema vascular separando los tejidos de la sangre. El principal papel del endotelio es el mantenimiento del tono vascular y la regulación la homeostasis vascular. Se encarga de establecer un equilibrio entre un estado vasodilatador y uno vasoconstrictor. La disfunción endotelial se produce cuando se rompe el equilibrio debido

a una reducción de los factores de relajación causando un estímulo vasoconstrictor (47).

Se trata de una consecuencia establecida de la AOS (48) que la vincula potencialmente con la manifestación clínica de ECVs, incluidas la aterosclerosis, la enfermedad coronaria y la hipertensión, entre otras (49,50). Aún no se han determinado todas las causas del daño endotelial, sin embargo, la hipoxia intermitente juega un papel importante en su desencadenamiento mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y la liberación de moléculas inflamatorias (51,52). El daño endotelial provoca cambios en los niveles hormonales endoteliales que se encargan de mantener el tono vascular y de regular la homeostasia vascular, liberando factores de crecimiento que afectan a la estructura endotelial. Todo ello deriva en una vasoconstricción que puede generar consecuencias cardiovasculares adversas asociadas a la AOS, como hipertensión, enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular.

Varios estudios han demostrado una asociación de la AOS con moléculas específicas responsables de la inducción de disfunción endotelial y daño vascular, de la misma manera que con una elevada permeabilidad de la barrera endotelial (51,53). Las uniones estrechas y adherentes son las encargadas de regular la barrera endotelial, y su función en la aparición de la aterogénesis prematura es muy relevante. De hecho, evidencia previa en modelos *in vitro* e *in vivo* de hipoxia intermitente reporta los posibles mecanismos de daño endotelial promovido por la AOS, resultando en un mayor riesgo cardiovascular. Durante la aterosclerosis se produce una migración de monocitos. También se ha observado que la AOS induce una migración de leucocitos proinflamatorios que promovería la remodelación

cardiovascular y consecuentemente la aterosclerosis (54). Los efectos producidos por la migración leucocitaria se han visto revertidos por la terapia con CPAP (55). Respecto a este tratamiento, se ha informado que puede mejorar la función endotelial en la circulación sistémica (56). Además, diversos estudios se centran en el análisis de la liberación de la especies reactivas de oxígeno observado que puede revertirse en presencia del tratamiento con CPAP (44,57,58).

### *3.1.3 Hipercoagulabilidad*

Uno de los mecanismos intermedios que induce la AOS es un estado de hipercoagulabilidad, debido a una alteración de diversos factores de la coagulación. Las plaquetas juegan un papel importante en la coagulación de la sangre y la modulación de los procesos inflamatorios, mecanismos que podrían vincular la fisiopatología de la AOS con sus consecuencias cardiovasculares (59-61). La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, muy común en pacientes con AOS, caracterizada por la formación de la placa aterosclerótica que puede dar lugar a su ruptura y promover la formación de un trombo. El daño endotelial producido puede conllevar una activación persistente de las plaquetas (62,63). Esto genera un bucle que mantiene la inflamación crónica y promueve la aterosclerosis. Por tanto, el riesgo cardiovascular asociado a la AOS se podría relacionar con problemas en la coagulación e hiperactivación plaquetaria. De hecho, varios estudios previos determinaron niveles diurnos alterados de fibrinógeno y hematocrito en pacientes con AOS, ligado a una mayor viscosidad de la sangre de estos pacientes por la mañana (64-66). Estudios posteriores corroboraron el papel de la AOS en las propiedades reológicas de la coagulación sanguínea, una

mayor viscosidad y actividad plaquetaria, los cuales ante la terapia con CPAP se restauraban (67).

### *3.1.4 Estrés oxidativo*

El estrés oxidativo se define por un desequilibrio en la homeostasis óxido-reducción intracelular, es decir, entre las especies prooxidantes y antioxidantes. De esta manera, se da un exceso de especies reactivas de oxígeno libres que produce un estrés oxidativo resultando en procesos degenerativos como el envejecimiento, la arterosclerosis, la inflamación crónica o el cáncer. El estrés oxidativo es un importante mecanismo fisiopatológico en la ECV asociada a la AOS. La hipoxia intermitente genera una elevada producción de especies reactivas de oxígeno libres que induce el estrés oxidativo, aumentando la inflamación sistémica y la actividad simpática, potenciando así posibles consecuencias cardiovasculares adversas (68). Todo ello ocurre de manera continua debido a la interrupción y restauración del flujo sanguíneo cíclicamente. Hay que tener en cuenta que las especies reactivas de oxígeno libres modulan una gran variedad de factores de transcripción y vías de señalización. Las cuales promueven la expresión de moléculas de adhesión e inflamatorias propiciando la disfunción endotelial y exacerbando la aterosclerosis (69,70).

Las mitocondrias se consideran una fuente potencial de radicales libres de oxígeno. Por tanto, la disfunción mitocondrial podría generar el incremento de dichas especies ligado a la hipoxia intermitente. De hecho, previamente se ha observado tanto en modelos hipóxicos como en pacientes con AOS que la hipoxia intermitente promueve disfunción endotelial generando estrés oxidativo (71,72).

A lo largo de las últimas décadas, se ha estudiado la asociación del estrés oxidativo con la AOS y su posible solución con el tratamiento con CPAP. Existe una clara evidencia de la relación entre diferentes marcadores de estrés oxidativo y gravedad de la AOS y su posible implicación en consecuencias cardiovasculares (73,74). Además, se ha demostrado un posible efecto beneficioso del tratamiento con CPAP en cuanto a la reducción del estrés oxidativo en pacientes que padecen AOS (75).

### *3.1.5 Inflamación*

Los procesos inflamatorios juegan un papel importante en la fisiopatología cardiovascular de la AOS. Existe una implicación directa de la inflamación local y sistémica en la AOS. Tanto el estrés oxidativo como la disfunción endotelial, mencionados anteriormente, podrían ser el resultado de la activación de vías inflamatorias. Una evidencia creciente muestra una activación preferencial de vías inflamatorias como consecuencia de los periodos de hipoxia intermitente y reoxigenación. Estos episodios desencadenan la liberación de especies reactivas de oxígeno y así un estrés oxidativo que aumenta la inflamación sistémica mediante la activación de una serie de marcadores de inflamación. La activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B) (76), promueve al mismo tiempo la generación de marcadores proinflamatorios sistémicos como la interleucina 8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína C reactiva (PCR) y las moléculas de adhesión intercelular (54). A su vez, se produce daño endotelial debido a una disminución del óxido nítrico que estimula la liberación de sustancias vasoconstrictoras (43). Además, este estado

proinflamatorio aumenta la producción de neutrófilos y monocitos (51).

Diferentes estudios en modelos animales y humanos demuestran procesos inflamatorios en la condición de la AOS (77). Estos estudios revelan un incremento de la expresión de los niveles de distintos marcadores inflamatorios, como por ejemplo, un estudio reporto niveles superiores de factor 1-alfa inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), NF-kB e IL-6 en pacientes con AOS (78). Otro estudio encontró una asociación de la enfermedad con un perfil de biomarcadores distintivo caracterizado por una insulina más alta antes de dormir y una IL-6 más alta después de dormir (79). Además se han reportado elevados niveles de NF-kB en pacientes con AOS, reflejando también un papel clave en la mediación de las consecuencias inflamatorias y cardiovasculares de la AOS (80). Por otro lado, en un modelo animal de rata se observó una inflamación local del cuerpo carotideo inducido por la hipoxia intermitente crónica mediado por las citoquinas proinflamatorias (81).

Al igual que la AOS, la obesidad está relacionada con la inflamación y las interrelaciones entre la obesidad y la AOS son complejas y bidireccionales. Por tanto, existe una controversia respecto al papel de la obesidad y su relación con la inflamación en la AOS. Estudios revelan que el nivel de expresión de los marcadores inflamatorios se encuentran alterados según el estado de obesidad (82). Otro estudio previo, ya reportó niveles superiores de adipocinas proinflamatorias, marcadores que contribuyen de forma significativa al estado inflamatorio de los pacientes obesos, que no se reducían tras el tratamiento con CPAP (83). Además, el tratamiento de la AOS se asocia con el aumento de peso, varios estudios mostraron un aumento

significativo del IMC y las circunferencias de la cintura y el cuello tras el uso de la CPAP (84,85). Los hallazgos sugirieron una alta implicación de la obesidad en la asociación entre la AOS e inflamación, siendo el tejido adiposo la mayor fuente de intermediarios inflamatorios. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos estudios de cohortes de pacientes con AOS que estén bien caracterizados para variables de confusión importantes como el IMC, entre otras.

Un metanálisis estudió el efecto del tratamiento con CPAP sobre diferentes marcadores inflamatorios como PCR, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , en pacientes con AOS, observando una disminución parcial de la inflamación sistémica tras la terapia (86). Además, se vio que la eficacia del tratamiento va ligada con duraciones más prolongadas y cumplimiento adecuado, aunque se observó heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos. Sin embargo aun queda pendiente determinar el papel de la CPAP ya que otros estudios no encontraron un impacto de la terapia con CPAP en los niveles de expresión de los marcadores en sangre (79,87,88).

### *3.1.6 Desregulación metabólica*

El síndrome metabólico es una condición multifactorial definida por la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. La importancia de este reside en la suma de factores que predispone a la manifestación temprana de ECVs. Además, la prevalencia de este síndrome se ha relacionado con la severidad de la AOS (89-91). Por tanto, los episodios de hipoxia, la fragmentación del sueño y la actividad simpática consecuencia de la AOS podrían contribuir al desarrollo de una disfunción metabólica. Los pacientes con AOS tienen una alta predisposición de desarrollar el síndrome metabólico,

de la misma manera que la AOS esta presente en afectaciones relacionadas con desregulaciones metabólicas (92,93).

La obesidad es un factor de riesgo en ambas enfermedades y podría establecerse una relación entre ambas. Se han observado trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa asociados con la AOS de manera independiente de la obesidad(94,95). Sin embargo, esta relación no queda clara puesto que hay estudios que contradicen esta afirmación(96–98). La diabetes tipo 2 es un importante trastorno metabólico que comparte factores de riesgo como edad, sexo y obesidad con la patología de la AOS. De hecho, se han observado desregulaciones de la glucosa asociadas a la AOS como consecuencia del desarrollo de diabetes tipo 2 (99,100). Cada vez más puede evidenciarse que la terapia con CPAP tiene un efecto beneficioso para el tratamiento de los trastornos metabólicos (101,102), lo cual refuerza el hecho de que exista una implicación de la AOS en la desregulación metabólica. Sin embargo, es complicado establecer unas asociaciones entre los trastornos metabólicos y la AOS, debido a que el factor de riesgo de la obesidad siempre esta presente y no se puede distinguir si son consecuencia de la AOS o de la propia obesidad (103,104).

Por otro lado, a día de hoy, se han realizado diversos estudios que identifican un perfil de metabolitos asociado al diagnóstico de la AOS, caracterizando una desregulación metabólica en pacientes con AOS (105–107). De hecho, se plantean las estrategias metabolómicas y lipidómicas como posibles biomarcadores tempranos en la AOS, las cuales también podrían ser útiles en la detección de esta enfermedad más allá de los cuestionarios tradicionales (106). Además, un estudio reciente identificó un cambio en el perfil metabólico modificado por la



AOS tras tratamiento eficaz con CPAP, contribuyendo a ser potenciales marcadores en sangre (107). Todo esto sugiere una vía potencial para el manejo personalizado de la AOS.

## **3.2 Consecuencias cardiovasculares asociadas a la AOS**

### ***3.2.1 Hipertensión***

Entre los principales factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial es, probablemente, el de mayor importancia. Algunas normativas internacionales consideran la AOS una causa independiente de hipertensión arterial y, de manera destacada, de hipertensión arterial resistente. En estos supuestos, la AOS puede alcanzar una prevalencia entre el 71% y el 90% de los pacientes (108,109). Los estudios observacionales han descrito una asociación entre la AOS y el riesgo de hipertensión, estiman que el 50 % de los pacientes con AOS tienen hipertensión concomitante (110). La principal vía fisiopatológica mediante la que la AOS induce un aumento de la presión arterial es la activación del sistema simpático, concretamente en hipertensión resistente podría verse activada la vía renina- angiotensina-aldosterona (111,112). Como resultado del incremento de la presión arterial se produce una alteración en patrón circadiano, siendo el patrón nondipping (definido como patrón circadiano anómalo de presión arterial caracterizado por cifras elevadas de presión arterial durante la noche) el más prevalente y con una mayor incidencia de hipertensión nocturna (113,114). Además, este patrón se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular (114,115). Estudios transversales y longitudinales de base poblacional han demostrado una evidencia clara que relaciona la AOS con la hipertensión (115,116). También, el tratamiento efectivo con CPAP se

asoció con un descenso relevante de la tensión arterial (116,117). Asimismo, se ha reportado que el riesgo de desarrollar hipertensión en adultos normotensos con AOS no tratado es de 2.9 veces mayor que en sujetos sanos y que el tratamiento con CPAP normaliza este riesgo (118,119).

Respecto al tratamiento con CPAP, numerosos metaanálisis han descrito que una adecuada adherencia al tratamiento se asocia con una reducción clínicamente significativa de la presión arterial ( $\approx 2$  mm Hg de la presión arterial media)(120,121). Estos descensos son mayores en pacientes con AOS severa e hipertensión resistente (27,122,123). Además, un estudio evaluó el efecto de la AOS y el efecto a largo plazo de la adecuada adherencia al tratamiento con CPAP sobre la evolución de la presión arterial en pacientes que han sufrido un evento cardiovascular mayor. Asimismo, reportan que la AOS severa se asocia con un aumento de la presión arterial a largo plazo y la adherencia al tratamiento con CPAP con una reducción significativa (124).

Una investigación reciente, estudió la implicación de la AOS en la hipertensión arterial refractaria (108). Confirmaron que la activación del sistema simpático mediada por la AOS es el principal desencadenante de la aparición de hipertensión refractaria, pudiendo explicar el descontrol de la presión arterial de estos pacientes. Además, los hallazgos de este estudio resaltan un alto riesgo cardiovascular en los pacientes con hipertensión refractaria y, por tanto, su identificación y derivación a las unidades de sueño sería necesaria, ya que el riesgo cardiovascular podría aumentar aún más por la presencia de la AOS.

### ***3.2.2 Arritmia***

Los mecanismos fisiopatológicos que envuelven la AOS explican una asociación directa con el daño por arritmias, concretamente con fibrilación auricular. De las arritmias cardíacas, la fibrilación auricular es la arritmia sostenida más prevalente. Se estima que más del 50% de los pacientes con fibrilación auricular pueden padecer AOS, aumentando el riesgo con la severidad de la AOS (125). La relación entre ambas enfermedades puede deberse a la homeostasis cardiorrespiratoria promovida por los ciclos de hipoxia intermitente que inducen mecanismos intermedios que finalmente pueden conllevar la aparición y el mantenimiento de la arritmia.

Respecto al tratamiento con CPAP, aun se necesitan estudios para dilucidar su efecto. Hay estudios que sugieren una menor incidencia de recurrencia de fibrilación auricular tras la terapia con CPAP (126,127) y, por tanto, podría ser una buena estrategia clínica para el manejo de las arritmias.

### ***3.2.3 Muerte súbita***

La afectación de la AOS se ha relacionado con un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca. Esto puede ser consecuencia de la deficiencia intermitente del suministro de oxígeno a los tejidos, la fragmentación del sueño, la inflamación y la activación crónica del sistema nervioso. Por tanto, debido a la fisiopatología anormal que sufren los pacientes con AOS podría explicarse un mayor riesgo de muerte súbita nocturna por causas cardíacas con respecto a la población general (128). Además, otro estudio relacionó los niveles de SaO<sub>2</sub> con un mayor riesgo de muerte súbita (129). Los hallazgos sugieren que este riesgo no sólo se da en horario de sueño si no que

la AOS conduce a un elevado riesgo general de muerte súbita cardíaca. Otras investigaciones respaldan una interacción entre la AOS y la muerte súbita, pero sin llegar a concluir sobre la causalidad (130,131). Por último, no queda clara la eficacia del tratamiento con CPAP en este ámbito debido a la falta de estudios.

#### *3.2.4 Infarto de miocardio*

Hay una evidencia de la asociación entre el infarto de miocardio y la AOS. De hecho, se ha establecido un impacto negativo de la AOS en la supervivencia a largo plazo y puede haber contribuido a la alta mortalidad y morbilidad después del infarto agudo de miocardio (40,132). Por tanto, estudios revelan que la AOS potencia el riesgo de infarto de miocardio, revascularización y mortalidad cardiovascular de manera independiente a otros factores de riesgo (133,134). Además, la terapia con CPAP puede ser una buena estrategia para revertir el mal pronóstico de estos pacientes, disminuyendo el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (135,136).

Existe una controversia en este campo, ya que se ha observado que la hipoxia intermitente podría actuar como un factor de protección para los eventos isquémicos, sufriendo una lesión cardíaca más leve que los pacientes sin AOS tras un infarto (137-139). Esto se conoce como "preacondicionamiento isquémico" que podría sugerir un papel cardioprotector de la AOS durante el infarto de miocardio.

#### *3.2.5 Accidente cerebrovascular*

Se define como accidente cerebrovascular la muerte repentina de las células cerebrales debido a la interrupción del suministro sanguíneo al cerebro, y como consecuencia de oxígeno y nutrientes necesarios. La

AOS constituye un factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular, siendo ambas enfermedades muy prevalentes en edad adulta. Las alteraciones fisiológicas producidas por la AOS como los cambios hemodinámicos y hemorreológicos que ocurren durante los episodios apneicos son un potencial contribuidor de enfermedad cerebrovascular (140,141). Además, se considera que la hipoxia intermitente crónica podría ser el principal mediador del riesgo de enfermedad cerebrovascular en AOS (59).

Diversos estudios en diferentes cohortes poblacionales corroboran este vínculo entre ambas enfermedades, trazando una asociación de la severidad de la AOS con un aumento del riesgo de padecer un accidente cerebrovascular a pesar de controlar los factores de riesgo de accidente cerebrovascular (29,142-145).

Por otro lado, se han establecido fenotipos de riesgo cerebrovascular caracterizados por diferencias en la gravedad del accidente cerebrovascular, la gravedad de la AOS, la edad y las comorbilidades (146). Lo que destaca la heterogeneidad de la AOS en la implicación post accidente cerebrovascular.

Estudios recientes que han recogido toda la información disponible hasta ahora han concluido que las AOS afecta al 50 % de los pacientes con accidente cerebrovascular y que supone un importante factor de riesgo como ya se había establecido (147,148). Respecto al tratamiento con CPAP, posiblemente tenga un efecto favorable en la disminución del riesgo de enfermedad cerebrovascular y tras el desarrollo del accidente cerebrovascular, pudiendo ejercer un papel en la recuperación neurológica (147,149,150).

### *3.2.6 Fallo cardíaco*

La AOS tiene un gran impacto en la función cardiovascular y es muy prevalente en pacientes con fallo cardíaco, asociándose con una mayor morbilidad y mortalidad. La fisiopatología que conlleva se debe a la reducciones repetitivas y agudas de la presión intratorácica que causan un incremento de la post carga del ventrículo izquierdo y una disminución de la precarga del ventrículo izquierdo, junto con menor volumen sistólico.

A día de hoy, la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca están aumentando en la población debido al envejecimiento y la prolongación de la vida gracias al manejo de las ECVs. De hecho, la prevalencia de la AOS aumenta más en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o con fracción de eyección conservada que en la población general (151,152). Otros estudios, han relacionado la prevalencia con el IAH, observando mayor prevalencia en pacientes con IAH mayores respecto a IAH menores de 5 (153,154). Además, la incidencia de fallo cardíaco fue superior tras un aumento considerable del IAH.

Los ensayos aleatorizados previos demostraron que el tratamiento con CPAP restauraba algunos mecanismos fisiológicos mejorando la función sistólica del miocardio en pacientes con fallo cardíaco (155-157). También se vio un efecto en la función diastólica, proponiendo un papel potencial de la AOS en el fallo cardíaco diastólico(158). Sin embargo, se requieren más estudios para establecer el papel del tratamiento en los diferentes pacientes con AOS para conocer si ayudaría a reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad por fallo cardíaco.

#### **4. MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL MANEJO DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

La medicina de precisión hace referencia a la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente (159). Esta se define como: “la aplicación de tratamientos dirigidos a las necesidades del paciente a nivel individual, sobre la base de características genéticas, biomarcadores, fenotípicas o psicosociales que distinguen a un paciente de otro con presentaciones clínicas similares. Inherente a esta definición está el objetivo de mejorar los resultados clínicos de cada paciente y minimizar los efectos secundarios innecesarios” (160).

La medicina de precisión resulta una herramienta imprescindible para la aplicación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas más efectivas en el manejo integral del paciente (160). La aplicación de herramientas de medicina de precisión permite incrementar la efectividad, evitar los posibles efectos secundarios y reducir el gasto sanitario. Parte fundamental de la aplicación de medicina de precisión se basa en los cuatro pilares fundamentales de la Medicina 4P (Personalizada, Predictiva, Participativa y Poblacional).

Las principales herramientas de la medicina de precisión son los algoritmos basados en la inteligencia artificial, las diversas ómicas, factores ambientales y sociales y la integración de estos con la medicina preventiva y de población (161). Conforme se avanza en el descubrimiento de biomarcadores y surgen tecnologías basadas en inteligencia artificial, la integración de la precisión con la salud pública y preventiva promoverá un nuevo manejo de las enfermedades.

Una de las piedras angulares de la medicina personalizada es la capacidad de predecir la respuesta al tratamiento de cada paciente

(160). Actualmente, las principales prioridades en el campo son la identificación y desarrollo de métodos realistas que permitan una caracterización precisa de los diferentes endotipos de la AOS y una selección adecuada de la opción terapéutica óptima para cada endotipo específico. Esto es especialmente importante en enfermedades crónicas frecuentes tales como la AOS.

Un estudio de medicina de precisión respectiva a la AOS ha identificado la utilidad de los biomarcadores para predecir respuesta al tratamiento con CPAP en pacientes con AOS (163). Además, se ha identificado una tecnología predictiva de respuesta al tratamiento con CPAP en el control de la tensión arterial en pacientes con hipertensión resistente y AOS, basada en biomarcadores (27). Por otro lado, en términos de prevención cardiovascular secundaria, los estudios de intervención más importantes hasta la fecha, trataron de evaluar el impacto del tratamiento con CPAP en la prevención de eventos cardiovasculares secundarios. Estos estudios han fallado en encontrar un efecto positivo de este tratamiento en la reducción del número de eventos cardiovasculares recurrentes (32–34). En el estudio ISAACC diseñado en pacientes admitidos por SCA en los cuales se evaluó la presencia de la AOS (32), no se observó un mayor riesgo de recurrencia cardiovascular en pacientes diagnosticados con AOS. En la misma línea, el efecto de la CPAP fue neutro, es decir, no se mostró una reducción en la frecuencia de eventos cardiovasculares recurrentes. Por tanto, existe una necesidad de profundizar en la implicación de la AOS en el desarrollo de la ECVs.

La aplicación de herramientas de medicina de precisión enfocadas en la caracterización del perfil de paciente, pronóstico y predicción de respuesta al tratamiento, pueden contribuir en la mejora del manejo de



la AOS y sus consecuencias cardiometabólicas. Aún resulta necesario caracterizar la heterogeneidad en la manifestación clínica de esta enfermedad y la relación de cada endotipo clínico con el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Lo anteriormente expuesto se desarrolla con el objetivo último de reducir las consecuencias cardiovasculares asociadas con la AOS.

Parte fundamental e integral del presente trabajo de tesis doctoral ha tenido como objetivo la identificación de herramientas y métodos específicos, basados en medicina de precisión, para la caracterización del paciente con AOS y ACS, estratificación del riesgo, pronóstico y respuesta al tratamiento.





# **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La AOS se considera un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular. A pesar de ello, estudios previos no respaldaron estos hallazgos y no encontraron un efecto positivo del tratamiento con CPAP en la reducción de la frecuencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, dichos estudios no tuvieron en cuenta la heterogeneidad de la AOS. Por ello, nuestra hipótesis se centra en un escenario de prevención cardiovascular secundaria, donde el papel de la AOS no sería homogéneo y sugeriría que los efectos deletéreos de la AOS y su contribución a las ECVs podrían depender de los perfiles específicos de los pacientes con SCA. Además, podría identificarse un perfil proteómico que contribuiría a dilucidar los posibles mecanismos fisiopatológicos específicos relacionados con un mayor riesgo de recurrencia de evento cardiovascular promovido por la AOS.

Para llevar a cabo la hipótesis planteada, en la presente tesis se han abordado los siguientes objetivos específicos:

- 1 - Evaluar el efecto de la AOS en el riesgo cardiovascular en pacientes con diferentes fenotipos de SCA.
- 2 - Identificar patrones de poligrafía respiratoria que contribuyan a dilucidar el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con SCA.

3 - Explorar el perfil proteómico que permita identificar los mecanismos deletéreos promovidos por la AOS que aumentan el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con AOS grave admitidos por un primer SCA y sin cardiopatía previa.

4 - Caracterizar los mecanismos relacionados con la recurrencia cardiovascular inducida por AOS en pacientes con un SCA y sin cardiopatía previa.







# METODOLOGÍA



## METODOLOGÍA

El trabajo desarrollado y expuesto en la presente tesis doctoral se ha desarrollado mediante la concatenación de estudios anidados del ensayo aleatorizado controlado ISAACC (CITA Lancet), un estudio multicéntrico, abierto, paralelo, aleatorizado y controlado (ensayo registrado en ClinicalTrials.gov: NCT01335087).

Los sujetos incluidos eran pacientes  $\geq 18$  años ingresados por SCA en unidades de cuidados intensivos de 15 hospitales en España. A los pacientes incluidos, sin somnolencia diurna excesiva, (valor de escala de Epworth  $< 10$ ) se les realizó una poligrafía respiratoria (Embletta, ResMed, BellaVista, NSW, Australia) durante las primeras 24 a 72 horas posteriores al ingreso para evaluar la presencia de AOS. La gravedad de la AOS en el ensayo ISAACC se estableció a partir del IAH. Los sujetos con un  $AHI \geq 15$  eventos/h fueron considerados pacientes con AOS y se aleatorizaron para recibir tratamiento conservador o tratamiento alternativo con CPAP. Se consideraron pacientes sin AOS aquellos sujetos con un  $IAH < 15$  eventos/h (grupo de referencia).

Todos los pacientes fueron monitorizados y seguidos durante un mínimo de un año. En cada visita se registraron variables sociodemográficas y antropométricas previamente relacionadas con un mayor riesgo cardiovascular. Además, en la visita basal y a los 12 meses de seguimiento se obtuvieron muestras biológicas que fueron almacenadas en el biobanco del CIBERES, para su posterior análisis. La información antropométrica, clínica, y muestras biológicas se utilizaron para la realización del presente trabajo de tesis doctoral.

El comité de ética de cada centro participante aprobó el estudio (número de aprobación en el centro coordinador: 2010-852), y los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Para realizar el primer objetivo de la tesis, se incluyeron 1701 pacientes ingresados por SCA. Para identificar endotipos vulnerables a los efectos deletéreos de la AOS en el aumento del riesgo de desarrollo de recurrencia de evento cardiovascular durante el seguimiento, se realizó un análisis de clases latentes para identificar subgrupos de pacientes en función de 12 factores clínicos asociados con el riesgo cardiovascular. Así, se evaluó el efecto de la AOS en el riesgo de desarrollo de recurrencia de evento cardiovascular para cada endotipo identificado.

Para llevar a cabo el segundo objetivo del presente trabajo de tesis doctoral, que consistió en identificar variables de la poligrafía respiratoria con una contribución significativa para la mejora de la estratificación del riesgo de recurrencia cardiovascular, se incluyeron 723 pacientes ingresados por un primer SCA. En primer lugar, se realizó un análisis de componentes principales utilizando seis parámetros de la poligrafía respiratoria: IAH, índice de desaturación de oxígeno, SaO<sub>2</sub> media y mínima, duración media de los eventos y el porcentaje de tiempo con SaO<sub>2</sub><90%. Además, se utilizó una cohorte poblacional independiente de origen suizo (cohorte HypnoLaus) para validar y explorar la generalización de las observaciones realizadas en el estudio ISAACC. Además, se evaluaron los componentes de la poligrafía respiratoria y el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes ingresados por un primer SCA y sin ECV previa (endotipo vulnerable a los efectos deletéreos de la AOS descrito en el primer objetivo).

Para abordar el tercer y cuarto objetivo se analizaron 276 proteínas relacionadas con enfermedades cardiovasculares e inflamatorias en

muestras de plasma en ayunas de referencia utilizando tecnología de ensayo de expresión de proximidad (Olink®, Suecia).

Concretamente, para el tercer objetivo, que consistía en explorar el perfil proteómico de riesgo cardiovascular para identificar los mecanismos deletéreos promovidos por la AOS, se incluyeron 86 pacientes ingresados por un primer SCA y sin ECV previa diagnosticados con AOS. Se compararon los niveles de proteína entre pacientes con AOS con o sin evento cardiovascular recurrente durante el seguimiento. Finalmente, se realizó un *random forest* para identificar las proteínas más relevantes y generar un modelo predictivo de riesgo de recurrencia de evento cardiovascular.

Por último, para el cuarto objetivo, que consistía en caracterizar los mecanismos relacionados con la recurrencia cardiovascular inducida por AOS, se incluyeron 58 pacientes ingresados por SCA sin ECV previa y que había desarrollado un evento cardiovascular recurrente durante el seguimiento. Los niveles de proteína se compararon entre pacientes con y sin diagnóstico de la AOS. Posteriormente, se realizaron análisis de enriquecimiento funcional (KEGG, GO y Reactome) para identificar procesos biológicos en los que las proteínas desempeñaban una función específica.

La metodología detallada, para cada uno de estos objetivos, se describe en los documentos que corresponden con las publicaciones que acompañan a la presente memoria de tesis doctoral y que dan respuesta a los objetivos planteados y descritos anteriormente.



# ARTÍCULOS





## **ARTÍCULO 1**

---

The Effect of Sleep Apnea on Cardiovascular Events in Different Acute Coronary Syndrome Phenotypes.



ARTICULO 1 (ESTA PAGINA SOBRA)





## **ARTÍCULO 2**

---

Respiratory polygraphy patterns and risk of recurrent cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome.





20 PÁGINAS ARTICULO 2 (ESTA PAGINA SOBRA)





## **ARTÍCULO 3**

---

Proteomic profiling for prediction of recurrent cardiovascular event in patients with acute coronary syndrome and obstructive sleep apnea: A post-hoc analysis from the ISAACC study.



ARTICULO 3 (ESTA PAGINA SOBRA)



## **ARTÍCULO 4**

---

Characterization of the mechanisms of cardiovascular recurrence associated to OSA in patients with acute coronary syndrome: A post-hoc analysis from the ISAACC study.





ARTICULO 4 (ESTA PAGINA SOBRA)



# DISCUSSION



## DISCUSIÓN

La AOS es una enfermedad crónica con una elevada prevalencia (20-30%) en la población adulta. Se trata de una enfermedad respiratoria frecuentemente infradiagnosticada, que se asocia con morbilidad cardiovascular. Esta condición representa un importante problema de salud pública debido a su creciente prevalencia y sus graves consecuencias patológicas. Existe la necesidad de profundizar en los conocimientos de la AOS para poder prevenir las consecuencias cardiovasculares que se asocian a la enfermedad y mejorar el manejo clínico de dichos pacientes. El presente trabajo de la tesis doctoral ha contribuido a corroborar el papel heterogéneo de la AOS, lo que ha permitido establecer un endotipo de pacientes con un elevado riesgo de recurrencia cardiovascular inducido por la presencia de la AOS. Gracias a eso hemos profundizado en los potenciales mecanismos moleculares promovidos por la AOS que podrían desencadenar el desarrollo de eventos cardiovasculares recurrentes. Todo ello contribuiría potencialmente a la estratificación del riesgo del paciente y al manejo clínico.

La prevención secundaria del riesgo cardiovascular es un problema que se ha intentado abordar en diversas ocasiones, sin embargo, estos estudios no han encontrado resultados concluyentes que ayuden a determinar qué pacientes tendrán un mayor riesgo cardiovascular y cuales responderían correctamente al tratamiento para disminuir su riesgo cardiovascular. Esto puede deberse a que no han tenido en cuenta el papel heterogéneo de la AOS a la hora de diseñar los estudios. A día de hoy, sigue sin haber estudios que tengan en cuenta el papel heterogéneo de la AOS, ni se han elucidado completamente

los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la AOS ejercería un efecto deletéreo. Por tanto, sigue siendo un desafío desarrollar una herramienta de pronóstico de aquellos pacientes que tienen mayor riesgo cardiovascular. Y por supuesto, descubrir que pacientes responderán bien al tratamiento y así establecer un manejo de la enfermedad desde el punto de la medicina de precisión.

Para abordar el problema del papel heterogéneo de la AOS y en base a los resultados neutros publicados en el estudio ISAACC (32) que no encontraron una asociación entre la presencia de la AOS y un mayor riesgo cardiovascular, ni un efecto del tratamiento con CPAP en cuanto a la reducción de la frecuencia de eventos cardiovasculares, se llevó a cabo el primer estudio. Se quiso evaluar el impacto de la AOS en el riesgo cardiovascular en pacientes con SCA realizando un análisis no supervisado con 12 variables asociadas a riesgo cardiovascular. Los resultados identificaron un fenotipo de pacientes con SCA en el cual la AOS ejercería un efecto deletéreo aumentando el riesgo de sufrir un evento cardiovascular recurrente, confirmando así la hipótesis de la heterogeneidad en el efecto de la AOS.

El efecto deletéreo de la AOS se observó en un fenotipo principalmente definido por pacientes sin cardiopatía previa y admitidos por un primer SCA. Esto puede explicarse debido a la condición menos comórbida de nuestros pacientes y, por tanto, se podría observar el efecto de la AOS que no quedaría enmascarado por otras comorbilidades. Anteriormente ya se había observado que la presencia de AOS no implicaba diferencias en los mediadores de enfermedad cardiometabólica en una población con síndrome metabólico (164). Además, cuando estratificamos la población según el IAH, se observa que el riesgo cardiovascular es proporcional a la

gravedad de la AOS. Sin embargo, deberían considerarse otros parámetros de poligrafía respiratoria para explicar el efecto de la AOS. Más allá del anterior estudio, en el presente trabajo de tesis doctoral también definimos un fenotipo cardiovascular con pacientes SCA con cardiopatía previa. No encontramos un efecto cardioprotector significativo debido un número limitante de pacientes, pero si una tendencia cardioprotectora de la AOS en este grupo. Estudios previos sugieren la posibilidad de una activación de mecanismos protectores promovidos por la AOS en pacientes con ECV (137,165,166). Así, los episodios de hipoxia intermitente podrían activar mecanismos adaptativos y conllevar a un preconditionamiento isquémico. Esto puede ocurrir por la necesidad de aporte de flujo sanguíneo colateral por el daño cardíaco. Sin embargo, este sigue siendo a día de hoy tema y hay estudios que contradicen los hallazgos (167).

Respecto al tratamiento con CPAP, intentamos evaluar su efecto en cada fenotipo identificado. Centrándonos en el fenotipo de pacientes "No-previous-CVD", observamos una tendencia de un efecto positivo del tratamiento en cuanto a la reducción de la ratio de eventos cardiovasculares recurrentes. Sin embargo, el número de muestra analizado no fue suficiente para garantizar potencia estadística. Estos resultados preliminares indican la necesidad de realizar estudios de intervención para demostrar el posible efecto beneficioso de la CPAP en la prevención cardiovascular secundaria en fenotipos de riesgo establecidos en los que se ha encontrado un efecto deletéreo de la AOS. De esta manera, poder abordar este problema de la heterogeneidad de la AOS y buscar la mejor estrategia con medicina personalizada para el manejo del paciente.



Otro de los problemas que concierne a la AOS, es el diagnóstico de su gravedad. Como hemos mencionado previamente, se define principalmente en base al IAH. Una medida que estudios previos han sugerido que es simplista y que no abarca todos los aspectos que envuelven a esta enfermedad (24). Nuestro segundo estudio se centra en identificar patrones de poligrafía respiratoria que contribuyan a definir mejor el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con SCA. Los resultados identificaron dos patrones de PR en nuestra muestra de pacientes con SCA del estudio ISAACC y que fueron validados en una cohorte de población general llamada HipnoLaus, lo que sugiere que no son específicos de la población de ISAACC. La PR es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite la evaluación de un gran número de señales fisiológicas asociadas a trastornos respiratorios durante el sueño. Concretamente en este estudio analizamos el IAH, índice de desaturación de oxígeno (ODI >4%), SaO<sub>2</sub> media y mínima, duración media de los eventos y porcentaje de tiempo con SaO<sub>2</sub> <90%. Las principales diferencias entre las dos componentes de PR identificadas fueron una correlación negativa de la SaO<sub>2</sub> media y mínima en el componente 1 mientras que en el componente 2, la SaO<sub>2</sub> media se correlacionó positivamente. Además, la correlación de la duración de los eventos respiratorios obstructivos fue mayor en el componente 2.

En la cohorte de ISAACC observamos una asociación entre un patrón de PR caracterizado principalmente por hipoxemia intermitente (componente 2) y un mayor riesgo de recurrencia cardiovascular en pacientes con SCA y sin ECV previa. En nuestro primer estudio observamos que el efecto de la gravedad de la AOS, evaluada únicamente por el IAH, se asociaba significativamente (con un HR de

1.61) con el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes en el grupo de pacientes sin ECV previa. Sin embargo, al tener en cuenta los patrones identificados, observamos un HR de 2.44 para uno de los patrones, lo que indica un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes.

La mayor adherencia de los pacientes a la componente 2 se caracterizó por mayor IAH, mayor SaO<sub>2</sub> media y mayor duración del evento, sugiriendo un patrón hipoxemia intermitente. Esto nos lleva a reforzar la hipótesis de que la AOS ejerce un riesgo cardiovascular en endotipos de pacientes con SCA. En cambio, los pacientes con menor adherencia a este componente, que se podría relacionar con hipoxemia sostenida, tendrían menor riesgo de recurrencia de un evento cardiovascular.

Estudios previos postularon ya la hipótesis de que la severidad de la AOS iba más allá de la medida del IAH. Un estudio pionero demostró que la mortalidad no se asoció con el IAH, si no con una métrica alternativa de los episodios del sueño, la carga hipóxica (168). Se trata de una medida estimada de la profundidad y la duración de la desaturación relacionada con la respiración. A pesar de ello, esta medida no captura el patrón de estrés hipóxico y debería validarse como factor predictor de mortalidad cardiovascular en cohortes independientes. De hecho, en nuestro estudio, el componente que se asoció a mayor probabilidad de incidencia cardiovascular, concretamente una mayor adherencia a él, sugeriría un componente de hipoxemia intermitente. En esta línea, nuestro estudio destaca la necesidad de explorar la heterogeneidad de la AOS y estratificación de su gravedad, utilizando características adicionales para incorporar enfoques personalizados en el manejo de la enfermedad.

Posteriormente a estos estudios y con la finalidad de profundizar en los mecanismos moleculares involucrados en el papel de la AOS en prevención secundaria, realizamos el tercer y cuarto estudio que aquí se presenta. En los estudios anteriores confirmamos la participación de la AOS es heterogénea en la población y descubrimos un endotipo de pacientes en el cual ejerce un efecto deletéreo aumentando el riesgo de recurrencia cardiovascular. Sin embargo, en este endotipo de pacientes observamos que menos del 25% de los pacientes diagnosticados con AOS sufrió un evento cardiovascular recurrente durante los años de seguimiento. A día de hoy, no se han explorado las vías patológicas potenciales del papel deletéreo de la AOS. Por ello, planteamos la hipótesis de que es posible identificar un conjunto de biomarcadores proteicos circulantes relacionados con las principales consecuencias deletéreas de la AOS que podrían ayudar a determinar el riesgo de los pacientes y proporcionar información sobre las vías patológicas subyacentes en pacientes con un primer SCA y AOS grave. En primer lugar, observamos que a nivel clínico no había ningún dato clínico a tiempo basal que nos permitiera predecir ni conocer el riesgo de recurrencia cardiovascular de cada paciente, ni siquiera la gravedad del primer SCA fue diferente entre grupos. Así, evaluamos 266 proteínas (asociadas a procesos cardiovasculares e inflamatorios) en muestras de plasma basal de pacientes con un primer SCA y AOS severo. Este estudio confirma que la AOS ejerce un papel deletéreo que no es homogéneo en la población con AOS, observando un conjunto de proteínas con diferencias en niveles plasmáticos entre pacientes con AOS que han sufrido un evento cardiovascular recurrente y los que no. Además, los resultados exploratorios mostraron un perfil proteómico que podría predecir un alto riesgo de

tener un evento cardiovascular recurrente. Se encontró una correlación entre las proteínas identificadas con los parámetros de PR, lo que sugiere que este patrón de expresión podría estar implicado en la patogenia de la AOS. Además, los análisis mostraron que las proteínas están implicadas en vías biológicas, incluida la proliferación celular, la comunicación y la apoptosis y la regulación de la inflamación y el sistema inmunitario.

Esta ampliamente descrito que la AOS promueve la manifestación de ECV por la activación de diferentes mecanismos intermedios, descritos previamente (19). Además, una clara evidencia tanto en modelos animales (169) como en modelos humanos (170) reportan los mecanismos por los cuales la AOS promueve la ECV, pero sin explorar si la manifestación de estos mecanismos ocurre de manera homogénea en todos los pacientes con AOS. Las vías en las que se encuentran implicadas las proteínas identificadas comprenden diversas vías biológicas que promueven la migración celular, la regeneración y la apoptosis, el estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria e inmune, entre otras. Estas vías ya se han relacionado previamente con la AOS (75,171-173). Por tanto, estos hallazgos pueden corroborar la gran implicación de la AOS en la inflamación sistémica, lo que conduce a la activación y disfunción endotelial y, finalmente, podría tener consecuencias cardiovasculares.

Particularmente, se encontró una huella proteómica que contribuiría en la predicción del riesgo de recurrencia cardiovascular en pacientes con SCA y AOS grave (AUC (95%IC): 0,81 (0,71-0,9)) compuesta por tres proteínas: Ligando 16 de quimiocina con motivo CXC (CXCL16), serina/treonina-proteína quinasa 4 (STK4) y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Estas tres proteínas están ampliamente descritas

como factores de riesgo cardiovascular, participando en la progresión de la aterosclerosis y en la progresión del desarrollo cardíaco (174-176). Así, su papel podría estar relacionado con las consecuencias e implicaciones de la AOS.

De esta manera, la identificación de un perfil de biomarcador específico en pacientes con AOS y riesgo de recurrencia de evento cardiovascular constituiría una estrategia para el pronóstico de pacientes con AOS y SCA, y predicción de eventos cardiovasculares recurrentes que potencialmente contribuiría a mejorar el manejo clínico del paciente. La identificación de esta relación entre la AOS y el aumento del riesgo de recurrencia en perfiles específicos de pacientes, señalaría la necesidad de conocer el potencial efecto beneficioso del tratamiento con CPAP en la recurrencia cardiovascular.

Por último, el cuarto estudio del presente trabajo de tesis doctoral se centra en la caracterización de los posibles mecanismos moleculares inducidos por la AOS por los que se desarrolla el evento cardiovascular recurrente en pacientes con SCA. Previamente, en el primer artículo de la presente tesis, se ha identificado un efecto deletéreo de la AOS en términos de riesgo cardiovascular secundario, favoreciendo el desarrollo de eventos cardiovasculares recurrentes, en pacientes con un primer episodio de SCA sin ECV previa. En este estudio también se observó que un porcentaje de pacientes no diagnosticados de AOS también desarrollaron un evento cardiovascular recurrente. Estos hallazgos sugieren que la AOS induciría una serie de mecanismos específicos y asociados a esta patología, los cuales podrían ser responsables del desarrollo de un evento cardiovascular recurrente en los pacientes con SCA que no padecen AOS. Para caracterizar de los

potenciales mecanismos moleculares inducidos por la AOS por los cuales se desarrolla un evento cardiovascular recurrente, centramos nuestro análisis en pacientes con un segundo evento cardiovascular recurrente sin cardiopatía previa del estudio ISAACC, identificando 24 biomarcadores proteicos plasmáticos expresados diferencialmente en pacientes con AOS con evento cardiovascular recurrente en comparación con pacientes sin AOS con evento cardiovascular recurrente. Los parámetros de PR comúnmente utilizados para el diagnóstico de AOS se asociaron con 18 de las proteínas identificadas. El análisis bioinformático de las proteínas seleccionadas identificó mecanismos moleculares asociados a respuesta inmune, hematopoyesis, vías de señalización del receptor de la superficie celular, transducción de señales y procesos apoptóticos. Los resultados de este estudio proponen que, en pacientes con un primer SCA y evento cardiovascular recurrente, la presencia de AOS grave influye en el perfil proteómico asociado con el riesgo cardiovascular, lo que sugiere que la AOS promovería diferentes vías para desarrollar un evento cardiovascular recurrente que en pacientes sin AOS. Así, este estudio estaría contribuyendo al conocimiento de qué vías podría activar la AOS para el desarrollo de un evento cardiovascular recurrente en pacientes con un primer SCA y sin ECV previa.

En pacientes con AOS está bien documentado un aumento de la morbilidad y la mortalidad, mientras que la patogenia y el vínculo con la ECV aún no se conoce por completo (19). Evidencias previas establecen que la AOS tiene graves consecuencias cardiovasculares promovidas por la activación de diversos mecanismos intermedios (173,177-179). Así, se ha observado un papel importante de la hipoxia intermitente en el deterioro de la función endotelial a través de la

generación de especies reactivas de oxígeno, la alteración vascular dependiente de la producción de óxido nítrico y la liberación de moléculas inflamatorias (52,69). También marcadores de estrés oxidativo y procesos inflamatorios están claramente relacionados con la gravedad de la AOS y posiblemente con sus consecuencias cardiovasculares (73,74,77,78). Por lo tanto, estos estudios revelan que la AOS podría contribuir a un aumento de las especies reactivas de oxígeno, a la remodelación vascular, a la permeabilidad endotelial, a un aumento de la inflamación sistémica y, en última instancia, a la ECV. Además, las actividades alteradas del sistema inmunológico y la hematopoyesis, influenciadas por la AOS, podrían desempeñar un papel clave en esta progresión de la ECV(180).

Un punto clave de este trabajo fueron los análisis de enriquecimiento funcional para identificar procesos biológicos. Los resultados relacionados con el papel biológico de las 18 proteínas identificadas sugieren su participación en la progresión de CVE en respuesta a la AOS. En conjunto, estos hallazgos abordan una asociación concomitante entre las proteínas y las vías con la carga hipóxica relacionada con la AOS y un mayor riesgo de recurrencia cardiovascular, lo que ilustra los posibles mecanismos por los cuales esta enfermedad podría conducir a un mayor riesgo de recurrencia cardiovascular entre los pacientes con SCA.

En esta línea, en pacientes con SCA y evento cardiovascular recurrente, existe la necesidad de una mejor comprensión del papel de la AOS en las vías fisiopatológicas involucradas en la recurrencia de evento cardiovascular. Usando un enfoque de proteómica dirigida, 18 biomarcadores se asociaron con la recurrencia cardiovascular y con los parámetros de poligrafía respiratoria comúnmente utilizados para

el diagnóstico de AOS. Los biomarcadores identificados están involucrados en los mecanismos intermedios de la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica que vinculan la AOS con sus consecuencias cardiovasculares. Por lo tanto, el último estudio proporciona información valiosa sobre el papel de la AOS en procesos importantes relacionados con la recurrencia cardiovascular en pacientes con un primer SCA sin ECV previa y podría facilitar la identificación de importantes factores de riesgo cardiovascular. Estos hallazgos ayudan a establecer los mecanismos básicos que podrían ser responsables de esta asociación y podrían proponerse como futuras posibilidades de investigación para profundizar en una mejor comprensión de las vías por las cuales la AOS promueve la recurrencia cardiovascular. De esta forma, subraya la necesidad de un mayor conocimiento para proporcionar una intervención más temprana y posiblemente incluso una terapia personalizada para reducir las consecuencias cardiovasculares asociadas con la AOS.

Por todo lo anteriormente discutido, el presente trabajo de tesis doctoral ha permitido reportar la asociación de la AOS con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con SCA según el endotipo específico de riesgo cardiovascular. Además, en estos pacientes que han sufrido un primer SCA y sin ECV previa, existe un componente específico de PR, caracterizado principalmente por hipoxemia intermitente, que se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes. Por tanto, la existencia de endotipos de pacientes con SCA en los que la AOS podría tener un efecto perjudicial invita a reconsiderar el diseño de nuevos estudios de intervención. Así, se podría demostrar el posible efecto beneficioso de la CPAP en la prevención cardiovascular secundaria en endotipos de riesgo



establecidos. Por otro lado, el perfil proteómico de pacientes con AOS y SCA constituiría una estrategia para predecir ECV recurrentes que potencialmente contribuiría a la estratificación del riesgo del paciente y al manejo clínico. Finalmente, nuestros hallazgos ilustran los posibles mecanismos por los cuales la AOS podría conducir a un aumento del riesgo de CVE entre los pacientes con SCA. Serán necesarios estudios futuros para confirmar estos hallazgos y explorar más este campo, con el objetivo final de reducir las consecuencias cardiovasculares asociadas con la AOS.





# CONCLUSIONES



# CONCLUSIONES

The conclusions of the present doctoral thesis are:

1 - In patients who have suffered an ACS, specific phenotypes emerge in which OSA could have a deleterious effect, increasing cardiovascular risk. A higher risk of recurrent cardiovascular events is observed in the population with a first ACS and without previous CVD.

2 - In patients who have suffered a first ACS and without previous CVD, there is a specific component of respiratory polygraphy, mainly characterized by intermittent hypoxemia, which is associated with a higher risk of recurrent cardiovascular events. Therefore, the effect of OSA severity, assessed by six parameters of respiratory polygraphy, indicated a greater increased risk of recurrent cardiovascular events than assessed by AHI alone.

3 - In patients with ACS and severe OSA, a specific proteomic profile was associated with recurrent cardiovascular event and was correlated with respiratory polygraphy parameters commonly used for the diagnosis of OSA. The proteins associated with OSA were implicated in biological pathways, including cell proliferation, communication and apoptosis and regulation/response to inflammatory and immune system. Finally, proteomic profiling of patients with OSA and ACS would constitute a strategy to predict recurrent CVE that would potentially contribute to the patient risk stratification and clinical management.

4 - The presence of OSA in patients with ACS and recurrent CVE is associated with the activation of specific molecular pathways that would promote recurrence of CVE. The identified biomarkers were involved in endothelial dysfunction, oxidative stress and systemic inflammation, which are intermediate mechanisms linking OSA with its associated cardiovascular consequences.







## BIBLIOGRAFÍA

1. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, Almendros I, Alonso-Fernández A, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2021;41:7–9.
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310.
3. Chen X, Wang R, Zee P, Lutsey PL, Javaheri S, Alcántara C, et al. Racial/ethnic differences in sleep disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep*. 2015;38:877–88.
4. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA*. 2004;291:2013–6.
5. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136–43.
6. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86:2–9.
7. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685–9.
8. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006–14.
9. Jehan S, Masters-Isarilov A, Salifu I, Zizi F, Jean-Louis G, Pandi-Perumal SR, et al. Sleep Disorders in Postmenopausal Women. *J Sleep Disord Ther*. 2015;4:212.

10. Ruiter ME, DeCoster J, Jacobs L, Lichstein KL. Sleep disorders in African Americans and Caucasian Americans: a meta-analysis. *Behavioral sleep medicine*. 2010;8:246-59.
11. Mukherjee S, Saxena R, Palmer LJ. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2018;23:18-27.
12. Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler P v., Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:947-50.
13. Redline S, Tishler P v., Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:682-7.
14. Gislason T, Johannsson JH, Haraldsson A, Olafsdottir BR, Jonsdottir H, Kong A, et al. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:833-8.
15. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015-21.
16. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2408-13.
17. Peppard PE, Austin D, Brown RL. Association of Alcohol Consumption and Sleep Disordered Breathing In Men And Women. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3:265.

18. Varol Y, Anar C, Tuzel OE, Guclu SZ, Ucar ZZ. The impact of active and former smoking on the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing*. 2015;19:1279–84.
19. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1:61–72.
20. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
21. Pham L v., Schwartz AR. The pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7:1358.
22. Mearin F, Guarnier F, Verdú E. Definición y concepto, fisiopatología, clínica y exploración del SAHS. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:12–29.
23. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103:30–6.
24. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, et al. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. *J Sleep Res*. 2020;29:e13066.
25. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34:111–9.
26. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and

- Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients With Obstructive Sleep Apnea. *JAMA*. 2012;307:2161–8.
27. 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 Resistant Hypertension. *JAMA*. 2013;310:2407.
  28. Terán-Santos J, Egea Santaolalla C, Montserrat JM, Masa Jiménez F, Librada Escribano MV, Mirabet E, et al. Sleep Apnea and Driving. Recommendations for Interpreting Spanish Regulations for Drivers. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:336–41.
  29. 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.
  30. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery*. 2016;45:43.
  31. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;58.
  32. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients

- with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019;8:359–67.
33. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea: The RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:613–20.
  34. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine.* 2016;375:919–31.
  35. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:917–38.
  36. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145:e153–639.
  37. Chobanian A v., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560–72.
  38. Bloch MJ. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10:753–4.
  39. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for

- the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
40. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 2009;135:1488-95.
  41. Lurie A. Hemodynamic and autonomic changes in adults with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:171-95.
  42. Jaffe LM, Kjekshus J, Gottlieb SS. Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:809-15.
  43. Rana D, Torrilus C, Ahmad W, Okam NA, Fatima T, Jahan N. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article. *Cureus*. 2020;12:e10424.
  44. Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyate S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous Positive Airway Pressure Improves Daytime Baroreflex Sensitivity and Nitric Oxide Production in Patients with Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Hypertension Research*. 2007;30:669-76.
  45. Nelesen RA, Yu H, Ziegler MG, Mills PJ, Clausen JL, Dimsdale JE. Continuous positive airway pressure normalizes cardiac autonomic and hemodynamic responses to a laboratory stressor in apneic patients. *Chest*. 2001;119:1092-101.
  46. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Postprandial Lipidemia in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;184:355-61.

47. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:e108–14.
48. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev.* 2015;20:15–26.
49. Zhang F, Wu Y, Feng G, Ni X, Xu Z, Gozal D. Polysomnographic correlates of endothelial function in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2018;52:45–50.
50. Imes CC, Baniak LM, Choi J, Luyster FS, Morris JL, Ren D, et al. Correlates of Endothelial Function in Older Adults with Untreated Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2019;34:E1.
51. Feng J, Zhang D, Chen B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing.* 2012;16:283–94.
52. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:409–15.
53. Harańczyk M, Koniecznyńska M, Płazak W. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea patients. *Sleep and Breathing.* 2022;26:231–42.
54. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011;140:534–42.
55. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:934–9.



56. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax*. 2006;61:491-5.
57. Ip MSM, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KWT, Fung PCW, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2166-71.
58. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation*. 2010;121:1014-21.
59. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on. *Circulation*. 2008;118:1080-111.
60. von Känel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest*. 2003;124:1956-67.
61. Gabryelska A, Łukasik ZM, Makowska JS, Białasiewicz P. Obstructive Sleep Apnea: From Intermittent Hypoxia to Cardiovascular Complications via Blood Platelets. *Front Neurol*. 2018;9:635.
62. Davizon-Castillo P, McMahon B, Aguila S, Bark D, Ashworth K, Allawzi A, et al. TNF- $\alpha$ -driven inflammation and mitochondrial

- dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging. *Blood*. 2019;134:727-40.
63. Toraldo DM, Peverini F, de Benedetto M, de Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis. *Lung*. 2013;191:1-7.
  64. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1972-6.
  65. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, de Carli F, Ferrillo F, Nobili F. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;22:21-7.
  66. Dikmenoğlu N, Çiftçi B, İleri E, Güven SF, Seringeç N, Aksoy Y, et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2006;7:255-61.
  67. Reinhart WH, Oswald J, Walter R, Kuhn M. Blood viscosity and platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2002;27:201-7.
  68. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia - Revisited - The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45.
  69. Quintero M, Gonzalez-Martin MDC, Vega-Agapito V, Gonzalez C, Obeso A, Farré R, et al. The effects of intermittent hypoxia on redox status, NF- $\kappa$ B activation, and plasma lipid levels are

- dependent on the lowest oxygen saturation. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1143–54.
70. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2010;49:1603.
  71. Shan X, Chi L, Ke Y, Luo C, Qian S, Gozal D, et al. Manganese superoxide dismutase protects mouse cortical neurons from chronic intermittent hypoxia-mediated oxidative damage. *Neurobiol Dis.* 2007;28:206–15.
  72. McGown AD, Makker H, Elwell C, al Rawi PG, Valipour A, Spiro SG. Measurement of changes in cytochrome oxidase redox state during obstructive sleep apnea using near-infrared spectroscopy. *Sleep.* 2003;26:710–6.
  73. Fiedorczuk P, Stróżyński A, Olszewska E. Is the Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Associated with Cardiovascular Complications?—Systematic Review. *J Clin Med.* 2020;9:1–25.
  74. Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G, Ferlito S, et al. Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *J Clin Med.* 2021;10:1–19.
  75. Orrù G, Storari M, Scano A, Piras V, Taibi R, Viscuso D. Obstructive Sleep Apnea, oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction-An overview of predictive laboratory biomarkers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:6939–48.
  76. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular Signatures of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Review and Perspective. *Sleep.* 2009;32:447.
  77. McNicholas WT. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:392–9.

78. Lu D, Abulimiti A, Wu T, Abudureyim A, Li N. Pulmonary surfactant-associated proteins and inflammatory factors in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2018;22:99–107.
79. Maeder MT, Strobel W, Christ M, Todd J, Estis J, Wildi K, et al. Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Biochem*. 2015;48:340–6.
80. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J*. 2009;33:1195–205.
81. Lam SY, Liu Y, Ng KM, Lau CF, Liong EC, Tipoe GL, et al. Chronic intermittent hypoxia induces local inflammation of the rat carotid body via functional upregulation of proinflammatory cytokine pathways. *Histochem Cell Biol*. 2012;137:303–17.
82. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediktsdottir B, Olafsson I, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep*. 2012;35:921–32.
83. Kohler M, Ayers L, Pepperell JCT, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64:67–73.
84. Herculano S, Grad GF, Drager LF, de Albuquerque ALP, Melo CM, Lorenzi-Filho G, et al. Weight Gain Induced by Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea Is Mediated by Fluid Accumulation: A Randomized

- Crossover Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:134-6.
85. Chen B, Drager LF, Peker Y, Vgontzas AN, Phillips CL, Hoyos CM, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Weight and Local Adiposity in Adults with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:1717-27.
  86. Xie XM, Pan L, Ren DQ, Du CJ, Guo YZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Sleep Med.* 2013;14:1139-50.
  87. Vicente E, Marin JM, Carrizo SJ, Osuna CS, González R, Marin-Oto M, et al. Upper airway and systemic inflammation in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal.* 2016;48:1108-17.
  88. Stradling JR, Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Ayers L, Nunn AJ, et al. Markers of inflammation: data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. *Thorax.* 2015;70:181-2.
  89. Lam JCM, Lam B, Lam C leung, Fong D, Wang JKL, Tse H fat, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med.* 2006;100:980-7.
  90. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:735-41.

91. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea, Inflammation, and the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7:271.
92. Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, Sanchez-de-la-Torre M, Paternó A, Duran-Cantolla J, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39:1136–43.
93. Briancón-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7.
94. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*. 2009;34:243–60.
95. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106:1538–44.
96. Barceló A, Barbé F, Llompарт E, Mayoralas LR, Ladaría A, Bosch M, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med*. 2004;117:118–21.
97. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2007;8:12–7.
98. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic

- syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:22.
99. Kim NH. Obstructive Sleep Apnea and Abnormal Glucose Metabolism. *Diabetes Metab J*. 2012;36:268.
  100. Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:843–51.
  101. Lam JCM, Lam B, Yao TJ, Lai AYK, Ooi CG, Tam S, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35:138–45.
  102. Dawson A, Abel SL, Loving RT, Dailey G, Shadan FF, Cronin JW, et al. CPAP Therapy of Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetics Improves Glycemic Control During Sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008;4:538.
  103. Sánchez-de-la-Torre M, Barceló A, Piérola J, de la Peña M, Valls J, Barbé F. Impact of obstructive sleep apnea on the 24-h metabolic hormone profile. *Sleep Med*. 2014;15:625–30.
  104. Tasali E, Mokhlesi B, van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*. 2008;133:496–506.
  105. Ferrarini A, Rupérez FJ, Erazo M, Martínez MP, Villar-Álvarez F, Peces-Barba G, et al. Fingerprinting-based metabolomic approach with LC-MS to sleep apnea and hypopnea syndrome: a pilot study. *Electrophoresis*. 2013;34:2873–81.
  106. Lebkuchen A, Carvalho VM, Venturini G, Salgueiro JS, Freitas LS, Dellavance A, et al. Metabolomic and lipidomic profile in men with obstructive sleep apnoea: implications for diagnosis

- and biomarkers of cardiovascular risk. *Scientific Reports* 2018 8:1. 2018;8:1–12.
107. Pinilla L, Benítez ID, Santamaria-Martos F, Targa A, Moncusí-Moix A, Dalmases M, et al. Plasma profiling reveals a blood-based metabolic fingerprint of obstructive sleep apnea. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;145:112425.
  108. Martínez-García MA, Navarro-Soriano C, Torres G, Barbé F, Caballero-Eraso C, Lloberes P, et al. Beyond resistant hypertension relationship between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2018;72:618–24.
  109. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:1069–78.
  110. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:72–7.
  111. Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK. Chemoreflexes, Sleep Apnea, and Sympathetic Dysregulation. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16:476.
  112. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest*. 2014;124:1454–7.
  113. Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension Research* 2010 33:9. 2010;33:867–71.
  114. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and



- night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2332–40.
115. Cardoso CRL, Salles GC, Salles GF. Prognostic importance of on-treatment clinic and ambulatory blood pressures in resistant hypertension: A cohort study. *Hypertension*. 2020;75:1184–94.
  116. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:1142.
  117. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de La Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:718–26.
  118. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307:2169–76.
  119. Eulalio A, Mano M, Ferro MD, Zentilin L, Sinagra G, Zacchigna S, et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration. *Nature*. 2012;492:376–81.
  120. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145:762–71.
  121. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8:587-96.
122. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JCM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65:736-42.
  123. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:153-8.
  124. Sánchez-de-la-Torre M, Gracia-Lavedan E, Benitez ID, Zapater A, Torres G, Sánchez-de-la-Torre A, et al. Long-term Effect of OSA and CPAP Treatment on Blood Pressure in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;
  125. Arias MA, Baranchuk A. Fibrilación auricular y apnea obstructiva del sueño: algo más que una coincidencia. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:529-31.
  126. Grau N, Bazan V, Kallouchi M, Rodriguez D, Estirado C, Corral MI, et al. Long-term Impact of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Arrhythmia and Heart Rate Variability in Patients With Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:17-23.
  127. Bazan V, Grau N, Valles E, Felez M, Sanjuas C, Cainzos-Achirica M, et al. Obstructive Sleep Apnea in Patients With Typical Atrial Flutter: Prevalence and Impact on Arrhythmia Control Outcome. *Chest*. 2013;143:1277-83.

128. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206-14.
129. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman K v., Hodge DO, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 10,701 Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:610-6.
130. Blackwell JN, Walker M, Stafford P, Estrada S, Adabag S, Kwon Y. Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death. *Circ Rep.* 2019;1:568.
131. Heilbrunn E, Ssentongo P, Chinchilli VM, Ssentongo AE. Sudden death in individuals with obstructive sleep apnoea: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10:e039774.
132. Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2014;18:49-59.
133. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010;14:131-6.
134. Porto F, Sakamoto YS, Salles C. Association between Obstructive Sleep Apnea and Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108:361.
135. Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;168:1328-35.

136. Gottlieb DJ, Craig SE, Lorenzi-Filho G, Heeley E, Redline S, McEvoy RD, et al. Sleep Apnea Cardiovascular Clinical Trials—Current Status and Steps Forward: The International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists. *Sleep*. 2013;36:975.
137. Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, et al. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath*. 2013;17:819–26.
138. Mohananey D, Villablanca PA, Gupta T, Agrawal S, Faulx M, Menon V, et al. Recognized obstructive sleep apnea is associated with improved in-hospital outcomes after ST elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
139. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses*. 2006;66:1069–73.
140. Lévy P, Tamisier R, Minville C, Launois S, Pépin JL. Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions. *European Respiratory Review*. 2011;20:134–46.
141. Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ. Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol*. 2017;102:743–63.
142. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034–41.
143. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006;37:2317–21.

144. 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;172:1447–51.
145. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:269–77.
146. Schütz SG, Lisabeth LD, Shafie-Khorassani F, Case E, Sanchez BN, Chervin RD, et al. Clinical phenotypes of obstructive sleep apnea after ischemic stroke: a cluster analysis. *Sleep Med.* 2019;60:178–81.
147. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore MR, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *European Respiratory Journal.* 2020;55:24.
148. Baillieux S, Dekkers M, Brill AK, Schmidt MH, Detante O, Pépin JL, et al. Sleep apnoea and ischaemic stroke: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol.* 2022;21:78–88.
149. Brill AK, Horvath T, Seiler A, Camilo M, Haynes AG, Ott SR, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Neurology.* 2018;90:e1222–30.
150. Zinchuk A v., Redeker NS, Chu JH, Liang J, Stepnowsky C, Brandt CA, et al. Physiological traits and adherence to obstructive sleep apnea treatment in patients with stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1568–72.
151. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian S v., Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of

- Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J*. 2018;45:151.
152. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2009;15:279–85.
  153. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure: The Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010;122:352–60.
  154. Shahar Ey, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19–25.
  155. Egea C, Aizpuru F, Pinto J, Ayuela J, Ballester E, Zamarrón C, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med*. 2008;9:660–6.
  156. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:361–6.
  157. Kasai T, Bradley TD. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure: Pathophysiologic and Therapeutic Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:119–27.
  158. 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;112:375-83.
159. Hurtado C. Medicina de precisión: conceptos, aplicaciones y proyecciones. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2022;33:7-16.
160. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372:2229-34.
161. Naithani N, Sinha S, Misra P, Vasudevan B, Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. *Med J Armed Forces India*. 2021;77:249.
162. Love-Koh J, Peel A, Rejon-Parrilla JC, Ennis K, Lovett R, Manca A, et al. The Future of Precision Medicine: Potential Impacts for Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2018;36:1439-51.
163. Sánchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-de-la-Torre A, Martínez-Alonso M, Martínez-García MÁ, Barceló A, et al. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1023-32.
164. Salord N, Gasa M, Mayos M, Fortuna-Gutierrez AM, Montserrat JM, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Impact of OSA on biological markers in morbid obesity and metabolic syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10:263-70.
165. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:90-8.

166. Sánchez-de-la-Torre A, Soler X, Barbé F, Florés M, Maisel A, Malhotra A, et al. Cardiac Troponin Values in Patients With Acute Coronary Syndrome and Sleep Apnea. *Chest*. 2018;153:329–38.
167. Mallet RT, Manukhina EB, Ruelas SS, Caffrey JL, Downey HF. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: evidence, mechanisms, and therapeutic potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315:H216–32.
168. 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;40:1149–57.
169. Castro-Grattoni AL, Suarez-Giron M, Benitez I, Torres M, Almendros I, Farre R, et al. Effect of age on the cardiovascular remodelling induced by chronic intermittent hypoxia as a murine model of sleep apnoea. *Respirology*. 2020;25:312–20.
170. Lavie P. Mortality in sleep apnoea syndrome: a review of the evidence. *European Respiratory Review*. 2007;16:203–10.
171. Pan H, Zhang M. Serum of coronary atherosclerotic heart disease patients induces oxidative stress injury on endothelial cells. *Pteridines*. 2018;29:97–103.
172. Ming H, Tian A, Liu B, Hu Y, Liu C, Chen R, et al. Inflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-8 and sleep monitoring in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Exp Ther Med*. 2019;17:1766–70.



173. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci.* 2019;20:459.
174. Andersen T, Ueland T, Ghukasyan Lakic T, Åkerblom A, Bertilsson M, Aukrust P, et al. C-X-C Ligand 16 Is an Independent Predictor of Cardiovascular Death and Morbidity in Acute Coronary Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:2402-10.
175. Cho YK, Son Y, Saha A, Kim D, Choi C, Kim M, et al. STK3/STK4 signalling in adipocytes regulates mitophagy and energy expenditure. *Nature Metabolism* 2021 3:3. 2021;3:428-41.
176. van Paridon PCS, Panova-Noeva M, van Oerle R, Schulz A, Prochaska JH, Arnold N, et al. Relation between tissue factor pathway inhibitor activity and cardiovascular risk factors and diseases in a large population sample. *Thromb Haemost.* 2021;121:174-81.
177. Zychowski KE, Sanchez B, Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF, Polotsky VY, et al. Serum from obstructive sleep apnea patients induces inflammatory responses in coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2016;254:59-66.
178. Khalyfa A, Castro-Grattoni AL, Gozal D. Cardiovascular morbidities of obstructive sleep apnea and the role of circulating extracellular vesicles. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1-16.
179. Cao Y, Song Y, Ning P, Zhang L, Wu S, Quan J, et al. Association between tumor necrosis factor alpha and obstructive sleep apnea in adults: A meta-analysis update. *BMC Pulm Med.* 2020;20:1-17.

180. Schloss MJ, Swirski FK, Nahrendorf M. Modifiable cardiovascular risk, hematopoiesis and innate immunity. *Circ Res.* 2020;126:1242.