

UNIVERSIDAD DE MANIZALES
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO DE INVESTIGACIONES
ARTICULO



Relación entre hipertensión arterial sistémica y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y sus factores de riesgo asociados, en población hipertensa de un centro médico. Cali (Colombia) 2008.

Autores:

LIZA MARIA GONZALEZ HERNANDEZ
JOSE JAIME CASTAÑO CASTRILLON, FIS, M.Sc.
VALENTINA HERRERA GARCIA
ANGELA MARIA JIMENEZ
PILAR LENTIJO HOYOS
ANDREA SIERRA RAMIREZ
LUZ MARINA ZULUAGA

Manizales, Junio del 2008

Relación entre hipertensión arterial sistémica y síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y sus factores de riesgo asociados, en población hipertensa de un centro médico. Cali (Colombia) 2008

Liza Maria González Hernández*, José Jaime Castaño Castrillón Fis.M.Sc.***, Valentina Herrera García*, Angela Maria Jiménez*, Pilar Lentijo Hoyos*, Andrea Sierra Ramírez*, Luz Marina Zuluaga*

RESUMEN

Introducción: La relación causa efecto entre la hipertensión arterial sistémica y un mayor riesgo para desarrollar síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es aun incierta. El desconocimiento de la influencia del SAHOS sobre la hipertensión arterial ha llevado al excesivo diagnóstico de hipertensión arterial idiopática, desmotivando la búsqueda de la real causa subyacente, que en la mayoría de los casos puede deberse a trastornos del sueño.

Materiales y métodos: En el presente estudio se incluyen pacientes hipertensos que consultaron en el centro medico ONIRIS, especializado en sueño, y se evaluó en ellos variables como índice de masa corporal, índice cintura cadera, circunferencia del cuello, tabaquismo y alcohol, para determinar cuáles de ellos desarrollaron SAHOS.

Resultados: De 309 pacientes estudiados, el 67,4%, fue positivo para SAHOS, confirmando algún grado de asociación entre ésta y la hipertensión arterial. Además, variables incluidas como factores de riesgo arrojaron resultados muy similares a los obtenidos en otros estudios que han demostrado dicha asociación.

Conclusiones: Tiene predominio por el sexo masculino, se presenta generalmente en mayores de 50 años y obesos; dichos factores ponen en un riesgo elevado al paciente de desarrollar eventos vasculares que disminuyen la calidad de vida e incluso llevarlo a la muerte.

Palabras claves: Hipertensión, Apnea, Trastornos del sueño, Polisomnografía, Somnolencia.

Relationship between the systemic arterial hypertension and syndrome apnea-hypopnea obstructive sleep and its associated risk factors, in hypertensive population of a medical center. Cali (Colombia) 2008.

Introduction: The cause-effect relationship between systemic arterial hypertension and a great risk for developing obstructive sleep apnoea (OSA) is still uncertain. The unknown influence of SAHOS in the systemic arterial hypertension has taken to excessive diagnosis of idiopathic systemic arterial hypertension, discouraging the research of the real cause, which in most cases could be associated with sleeping disorders.

Materials and methods: In these study patients with hypertension, who came to the ONIRIS medical centre, which is specialized in sleeping disorders. The patients were evaluated on variables such as body mass index, waist hip index, neck circumference, smoking and alcohol, and in that way to determine which of them developed OSA.

Results: Out of 309 patients evaluated, 67.4% were positive for OSA, confirming some degree of relationship between OSA and hypertension. Also, variables included such as risk factors, showed similar results to those obtained in other studies that have shown such association.

Conclusions: OSA is more evidenced in male sex, in more common in ages 50 and above and present over-weight; such factors place the patients in high risk to develop vascular problems that affect the quality of life and can cause the death of the patients.

Key-Words: Hypertension – Apnea – Sleep Disorders – Polysomnography – Somnolence.

* Estudiante 10° Semestre, Facultad de Medicina, Universidad de Manizales

** Profesor Asociado, Director Centro de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Manizales. Cra 9 # 19-03, Manizales, Caldas, teléfono 8841450. Correo : jcast@umanizales.edu.co.

INTRODUCCIÓN

La Apnea Obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por episodios repetidos de colapso de la vía aérea superior que ocurre durante el sueño y ocasiona hipoxia progresiva, hipercapnia y acidosis.¹

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) se caracteriza por la presencia de somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios, secundarios a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que conduce a episodios repetidos de obstrucción de la misma durante el sueño.²

La fuerte asociación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y la hipertensión (HTA), ha atraído una considerable atención en los últimos años. A pesar de la evidencia, han surgido ciertas dudas sobre la influencia de ciertas variables como la obesidad, la edad y el sexo masculino. Esta discusión ha ido incrementando la importancia del síndrome como un problema de salud pública, ya que depende de muchos otros factores adicionales.³

La hipertensión arterial primaria es un problema de salud pública de primer orden en todo el planeta, pues constituye un importante factor de riesgo cardiovascular. Alrededor del 50 al 60% de los pacientes con apnea obstructiva del sueño son hipertensos y adicionalmente cada episodio de apnea por hora de sueño aumenta aproximadamente 1% del riesgo de hipertensión.¹

Los siguientes estudios confirman la relación existente entre HTA Y SAHOS:

- Peppard P.E. y col. en el año 2000,

realizaron un estudio prospectivo. Todos los participantes fueron estudiados mediante polisomnografía. Se determinó que el riesgo de HTA era tres veces mayor en pacientes con un índice apnea/hipopnea de 15, que en quienes el índice apnea/hipopnea era 0.⁴

- En el Wisconsin Sleep Cohort Study en el año 2005, se analizaron de forma longitudinal 709 individuos. Sus resultados demostraron que existe una asociación significativa entre SAHOS y HTA, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular, y que el riesgo de presentar HTA es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad. En conclusión, el SAHOS es un factor independiente asociado al desarrollo de HTA diurna.²

- Planes et al en 2002, estudiaron la relación de la presión arterial y su asociación con las exacerbaciones de la apnea del sueño, encontrándose que todos los sujetos con hipertensión arterial tenían mayor tendencia a sufrir SAHOS.⁵

- Zamarron et al en 2003, determinaron por medio de la polisomnografía y la aplicación de cuestionarios, la incidencia entre la SAHOS y la saturación de oxígeno, al igual que las alteraciones hemodinámicas que llevan a la hipertensión arterial y daño cardíaco.⁶

- Sin y col. en el año 2003 realizaron un estudio en que participaron 301 pacientes con Falla cardíaca congestiva (ICC). Se encontró que estos pacientes presentaron un incremento de la presión arterial sistólica mayor o igual de 140mmHg. La relación entre SAHOS e hipertensión arterial sistólica se mantuvo elevada a pesar de que estos pacientes recibieran tratamiento con IECAS o bloqueadores de los canales de calcio. Lo

que sugiere que el control con antihipertensivos es más difícil en pacientes con SAHOS e ICC. ⁷

- Lavie y col. En el año 2005 reevaluaron las cifras de presión arterial. Los autores concluyen que el SAHOS está asociado de forma estadísticamente significativa con HTA, independientemente de todos los demás factores de riesgo cardiovascular. ⁸

- Nieto y col. en el año 2005, realizaron un estudio multicéntrico y demostraron que el riesgo de HTA durante el día estaba relacionado de forma significativa con la gravedad de SAHOS. ⁹

- En un estudio realizado por el EP Heart Health Study en el año 2006, indican que hay una relación causa-efecto, con respuesta dosificada, entre el índice de apnea del sueño y el riesgo de adquirir hipertensión arterial y éste aumentó linealmente con valores crecientes de Índice Apnea/hipoapnea (IAH). ¹⁰

Este trabajo pretende demostrar la relación existente entre la hipertensión arterial sistémica y el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y determinar la presencia de los factores de riesgo asociados en ambas patologías.

MATERIALES Y METODOS

En el presente estudio, llevado a cabo entre los años 2006 y 2008, se utilizaron datos obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas del centro médico ONIRIS de la ciudad de Cali (Colombia) especialistas en sueño y belleza. Este Centro Médico es una entidad de carácter privado desde hace un año, constituida por médicos especialistas. Adicionalmente cuenta con registros médicos pertenecientes a IMBANACO desde ha-

ce cuatro años. Posee un laboratorio de sueño y presta el servicio de polisomnografía tanto a entidades particulares como públicas que requieran de éste estudio. Se empleó un diseño de corte transversal que permitía estimar la frecuencia de los factores de riesgo asociados.

La población estudiada comprendió 309 casos de pacientes hipertensos que habían sido remitidos a dicha institución con el fin de diagnosticarles SAHOS mediante el estudio polisomnográfico. ¹¹

Se tuvieron en cuenta variables como: edad, sexo, SAHOS, medicamentos, HTA refractaria (si – no), alcohol (si – no), cigarrillo (si –no), índice de masa corporal (saludable, sobrepeso, obesidad, obesidad mórbida), índice cintura cadera, circunferencia del cuello, índice de apneas-hipopneas (normal – anormal.), cuestionario de somnolencia de Epworth. ¹²

La población se tamizó con el cuestionario de Epworth, y aun así si su resultado fuere menor a 6 y los pacientes estuviesen sintomáticos se les realizó la polisomnografía..

La polisomnografía se usa para diagnosticar el SAHOS y determinar su gravedad. Esta prueba registra una variedad de funciones corporales durante el sueño mediante electroencefalograma (EEG), Electrooculograma (EOG) y el Electromiograma de superficie (EMG), el esfuerzo respiratorio, el paso del aire y la saturación de oxígeno.

En el presente estudio para describir las variables razón se emplearon promedios y desviaciones estándar, para describir las variables proporción se emplearon tablas de frecuencia. Las relaciones en-

tre variables proporción se probaron mediante la prueba de χ^2 , y entre variables razón y proporción mediante pruebas t para grupos independientes. Todos los análisis estadísticos se efectuaron con una significancia $\alpha=0,05$. Las bases de datos fueron elaboradas con el programa Excel 2007 (Microsoft Corporation), los análisis estadísticos fueron desarrollados empleando el programa SPSS versión 15 (SPSS Inc.).

El presente trabajo se acoge a todas las normas éticas de ley, exigidas en Colombia. En particular no fueron recogidos datos que permitan la identificación de los participantes, y se respetaron todas las normas que sobre el manejo de historias tiene la Institución en la cual se elaboró.

Resultados

La población estudiada comprendió 309 casos de pacientes hipertensos que habían sido remitidos a dicha institución con el fin de diagnosticar SAHOS mediante el estudio polisomnográfico. Estos pacientes se encontraban en edades comprendidas entre los 27 y 83 años, con un promedio de 54 años, (Tabla 1), la mayoría de los cuales eran hombres 68,9% de la población (Tabla 2), presentaban una circunferencia de cuello en promedio de 41 cm. (Tabla 1), un índice de masa corporal (IMC) de 30,39 (Tabla 1).

Tabla 1. Estadísticas generales de las Variables numéricas consideradas en el estudio sobre HTA-SAHOS

VARIABLE	ESTADÍSTICAS	
Edad (años)	Promedio	54.00
	Desviación estándar	10.920
	Mínimo	27
	Máximo	83
	Limites de confianza	53,6-56.5
Índice Cintura Cadera	Promedio	0,9600
	Desviación estándar	0,10646

(cm/cm)	Mínimo	0,75
	Máximo	1,90
	Limites de confianza	0,94-0,97
	Promedio	41,00
	Desviación estándar	5,357
Circunferencia de Cuello (cm.)	Mínimo	1
	Máximo	56
	Limites de confianza	40,6-41,8
	Promedio	30,390
	Desviación estándar	6,1834
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	Mínimo	19,7
	Máximo	61,3
	Limites de confianza	30,7-32,3
	Promedio	12,00
	Desviación estándar	5,856
Somnolencia	Mínimo	0
	Máximo	24
	Limites de confianza	12,0-13,5
	Promedio	16,80
	Desviación estándar	24,117
Índice de Apnea-Hipoapnea	Mínimo	0
	Máximo	134
	Limites de confianza	22,0-28,3
	Desviación estándar	16,80

Se conoce al síndrome de apnea-hipopnea obstructivas del sueño como un agente causal de persistencia de cifras elevadas de presión arterial, en pacientes que reciben medicamentos para el tratamiento de su hipertensión de base, conocido como HIPERTENSION ARTERIAL REFRACTARIA, por lo que en este estudio se consideró importante, tenerlo en cuenta como variable, para identificar su relación y comorbilidad con el SAHOS. Se encontró HTAR en solo 4 pacientes, correspondiente a 1,3% de los 309 hipertensos estudiados. (Tabla 2).

Solo el 25,2% de la población referían fumar, 78 pacientes. (Tabla 2), y el 19,4% de los pacientes referían tener el hábito de consumir alcohol. (Tabla 2).

De un total de 309 pacientes hipertensos, que fueron remitidos al centro diagnóstico ONIRIS INBANACO de la ciudad de Cali, al realizarles la polisomnografía se encontró que el 65% de la población, es decir unos 201 pacientes, presenta-

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a la hta y el sahos en la Población estudiada.

Categorización de las variables.

VARIABLES		N	%
SEXO	Masculino	21	68,9
	Femenino	96	31,1
	Total	30	100,0
HTAR	NO	30	98,7
	SI	4	1,3
	Total	30	100,0
Tabaquismo	NO	20	72,8
	SI	78	27,2
	Total	28	100,0
Alcoholismo	Faltantes	22	
	Total	30	
	NO	22	79,1
SAHOS	SI	60	20,9
	Total	28	100,0
	Faltantes	22	
Medicamentos	Total	30	
	SI	20	67,4
	NO	97	32,6
Indice de Masa Corporal	Total	29	100,0
	Faltantes	11	
	Total	30	
	IE	35	11,3
	CA	31	10,0
	BB	14	4,5
	ARA	13	4,2
	DIU	12	3,9
	NO	11	37,2
	Bajo peso	1	,3
Obesidad	Obesidad	15	51,1
	Optimo	32	10,4
	Sobrepeso	11	38,1
Obesidad Abdominal	Total	30	100,0
	Faltantes	2	
	TOTAL	30	
Somnolencia	NO	68	24,4
	SI	21	75,6
	Total	27	100,0
Somnolencia	Faltantes	30	
	Total	30	
	Grave	39	13,1
Somnolencia	Ligera	10	36,4
	Moderada	90	30,3
	No tiene	60	20,2
Somnolencia	Total	29	100,0
	Ausentes	12	
	Total	30	

ron diagnóstico positivo para SAHOS (Tabla 2). En promedio estos pacientes presentaron una valoración de EPWORTH de 12 (Tabla 1), y un índice

de apneas-hipopneas (IAH) de 16,8. (Tabla 1).

Mediante el empleo de la prueba de χ^2 se probó la relación entre SAHOS y Sexo y se encontró una relación significativa ($p=0,012$) como lo muestra la Figura 1. En la cual es notoria la proporción mayor de hombres entre las personas que presentan SAHOS.

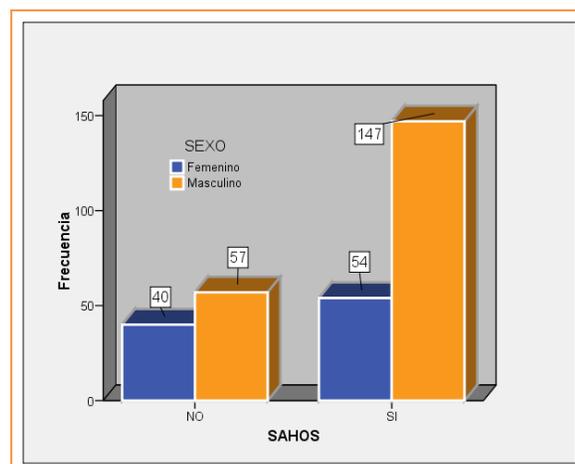


Figura 1. Relación entre SAHOS y sexo en la población de Hipertensos estudiada.

Análogamente y mediante el empleo de la misma prueba se encontró relación significativa entre SAHOS e Índice de Masa Corporal ($p=0,001$), como se observa en la Figura 2. Ésta figura resalta el hecho de que entre los pacientes que presentan SAHOS existe mayor proporción de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida. Resultados parecidos se obtuvieron con relación a las otras medidas de obesidad empleadas en el trabajo como son el Nivel de Obesidad Abdominal (representado por el Índice Cintura-Cadera) ($p=0,006$), y el grosor de cuello ($p=0,001$) en ambos casos se presentó la situación de que las personas que presentaban SAHOS tenían mayor proporción de obesidad que las que no.

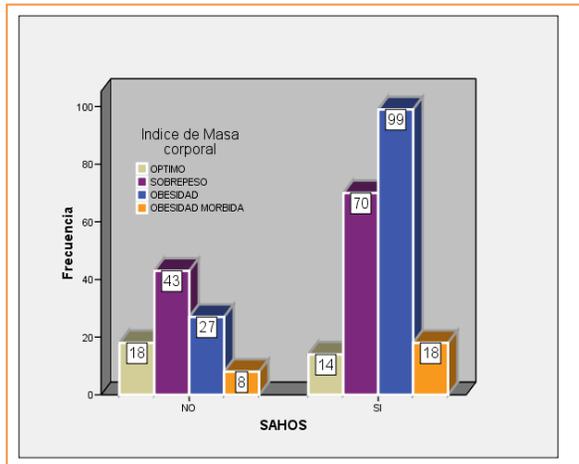


Figura 2. Relación entre SAHOS e Índice de Masa Corporal, en la población de hipertensos estudiada.

La misma prueba también arrojó resultados de relación en lo referente a la Somnolencia, medida con el cuestionario de Epworth ($p=0,000$) y en el Índice de Apnea-Hipoapnea ($p=0,000$), en ambos casos los pacientes que presentan SAHOS, tienen mayores proporciones de somnolencia y de Apnea-Hipoapnea que los que no presentan SAHOS.

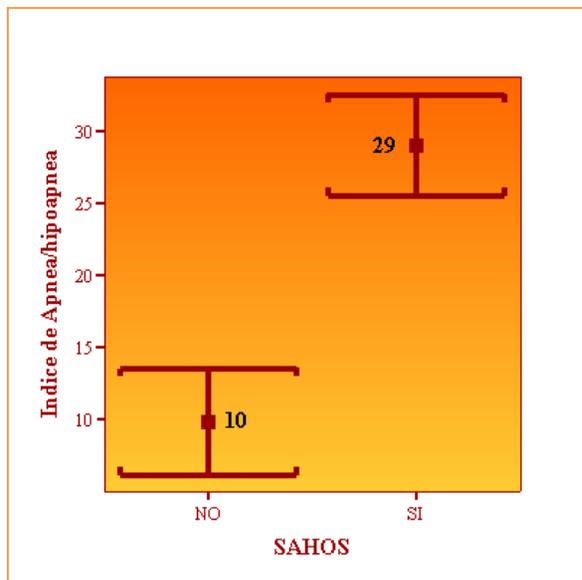


Figura 3. Relación entre el Índice de Apnea-Hipoapnea y la presencia de SAHOS en la población de hipertensos considerada,

En relación a la misma prueba no se encontró relación con Tabaquismo, alcoholismo, Edad.

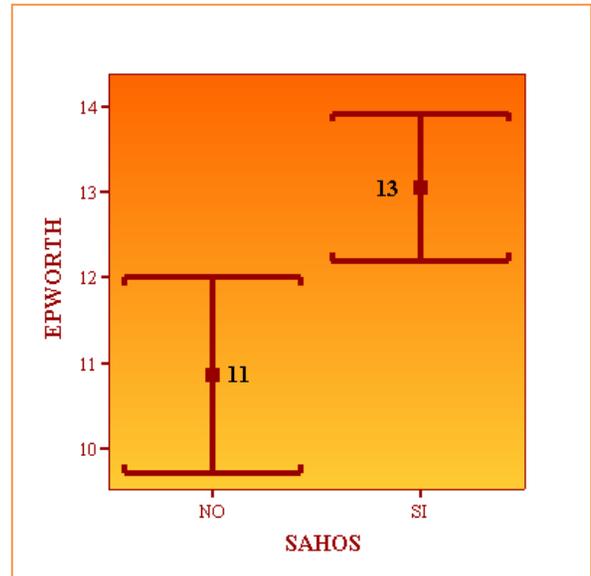


Figura 4. Relación entre la somnolencia (medida por el cuestionario de Epworth) y la presencia de SAHOS para la población de hipertensos considerada.

Los resultados anteriores fueron confirmados empleando pruebas t para grupos independientes, en relación a los Índices numéricos de las variables consideradas relacionadas con la presencia de SAHOS. En este caso se encontraron relaciones significativas para Índice de Masa Corporal ($p=0,013$), Índice Cintura-Cadera ($p=0,000$), Circunferencia de Cuello ($p=0,000$), Índice de Apnea-Hipoapnea ($p=0,000$), Somnolencia, medida según cuestionario de Epworth ($p=0,003$), y no se encontró relación con edad. Las Figuras 3 y 4 muestran estas relaciones para el caso de Índice Apnea-Hipoapnea, y Somnolencia. En ambos casos los pacientes que presentan SAHOS muestran mayor valor tanto del Índice Apnea-Hipoapnea, como del Índice arrojado por el cuestionario de Epworth.

Discusión

En el presente estudio se halló que 67,4% de la población hipertensa estudiada dio resultado positivo para SAHOS encontrando asociación entre dichas entidades como ya se había sugerido en el realizado por el EP Heart Health Study en 2006.¹⁰

VARIABLES como la obesidad y el sexo masculino permanecieron como importantes factores de riesgo además de permanecer como un sesgo en los estudios que intentan esclarecer dicha asociación entre ellos el artículo realizado por *Ilkka Kantola*¹ en el 2003, con una probabilidad de 0,001 y 0,012 respectivamente, como factores de riesgo para desarrollar SAHOS. Adicional a esto, Gustavo Carrusso¹³ et al en el 2005, apoya la prevalencia del SAHOS en el sexo masculino. Es preciso tener en cuenta que el principal factor de riesgo y el único constante para todos nuestros participantes fue la HTA.

MÚLTIPLES estudios concluyen sobre la fuerte asociación entre SAHOS y tabaquismo entre ellos Nieto⁹ et al en 2005, para el presente estudio los resultados no fueron concluyentes al respecto, contrariando hipótesis de estudios anteriores.

Al realizar el análisis del consumo de alcohol se encontró que el 79,1% de los pacientes hipertensos y con SAHOS no consumieron alcohol, por lo tanto no se encontró relación entre estas dos variables a diferencia de lo encontrado en otros estudios referenciados. Al aplicar el cuestionario de Epworth para los pacientes analizados, los resultados obtenidos validan el hecho de que puntajes altos se relacionan con SAHOS, sin em-

bargo, otras patologías del sueño pueden arrojar falsos positivos con valores altos, concluyendo esta prueba altamente sensible pero poco específica.¹²

Así mismo se determinó que índices de apnea hipopnea con resultados mayores a 5, asociados a ciertos factores de riesgo son sugestivos de una probabilidad mayor para desarrollar SAHOS, sin que este sea criterio sin e qua non para establecer diagnóstico de SAHOS. En cuanto a la edad no se encontró ninguna relación.

El SAHOS es una entidad relativamente frecuente pero aún muy subdiagnosticada que comparte una fuerte asociación con la hipertensión arterial. Tiene predominio por el sexo masculino, se presenta generalmente en mayores de 50 años y obesos; dichos factores ponen en un riesgo elevado al paciente de desarrollar eventos vasculares que disminuyen la calidad de vida e incluso llevarlo a la muerte.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos han sido bastante estudiados^{14,15} y a pesar de esto aun no están completamente claros, si puede establecerse una fuerte asociación que probablemente sea causa efecto, siendo el SAHOS un factor importante dentro de la etiología de un gran porcentaje de la Hipertensión Arterial que aún llamamos idiopática.

Si se considera que la relación entre la hipertensión arterial y el SAHOS serían proporcionales, reducir los factores de riesgo que serían similares para ambas patologías, mejoraría la evolución, el pronóstico y facilitaría el tratamiento puesto que la presencia de varios factores de riesgo coexistentes en una misma persona, tienen un efecto aditivo mayor.

Complementar el estudio de la hipertensión arterial en un paciente en el que en algún momento se puede considerar de difícil manejo, con un estudio de sueño polisomnográfico, podría arrojar respuestas, pero solo si se tiene en mente este diagnóstico como causa.

Agradecimientos

Los autores expresan sus más sinceros agradecimientos al Dr. Gabriel Eduardo Saffón y al Centro Médico ONIRIS de la ciudad de Cali, sin cuya colaboración el presente trabajo hubiera sido imposible

Literatura Citada

¹ KANTOLA I, **Apnea del sueño e hipertensión**. Buenos Aires: Consejo Argentino de Hipertensión Arterial; 2003.

² DE LA PEÑA-BRAVO M., BARCELÓ-BEN-NASSAR A., BARBÉ-ILLA F. **Síndrome de apnea del sueño e hipertensión arterial**. Barcelona: Presión arterial, revista de hipertensión para la atención primaria; 2005.

³ PERETZ L, HERER P, HOFFSTEIN V, **Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study**. *BMJ* 2000; 320: 479-482.

⁴ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. **Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension**. *N Engl J Med*. 2000; 342(19): 1.378-1.384.

⁵ PLANES C LEROY M, FAYET G, AEGERTER P, FOUCHER A, RAFFESTIN B. **Exacerbation of sleep-apnea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects**. *Eur Respir J* 2002; 20: 151-157.

⁶ ZAMARRON C GUDE F, BARCALA J, RODRIGUEZ JR, ROMERO PV. **Utility of oxygen saturation and Heart rate spectral analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of sleep apnea syndrome**. *Chest* 2003; 123: 1567 – 1576.

⁷ SIN D., FILZGERALD F., PARKER J., NEWTON G., LOGAN A., FLORAS J., et al, **Relationship of Systolic BP to Obstructive Sleep Apnea in Patients with Heart Failure**. *Chest* 2003; 123(5): 1536 – 1543.

⁸ LAVIE P, HERER P, HOFFSTEIN V. **Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study**. *BMJ*. 2000; 320(7.233): 479-482.

⁹ NIETO FJ, YOUNG TB, LIND BK, SHAHAR E, SAMET JM, REDLINE S, et al. **Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study**. *JAMA*. 2000; 283(14): 1.829-1.836.

¹⁰ CULEBRAS A, **Síndrome de apnea del sueño: soluciones a corto plazo, riesgo cerebrovascular a largo plazo**. *REV NEUROL* 2006; 42 (1):34-41.

¹¹ COMA DEL CORRAL MJ, TERAN-SANTOS J, ALONSO-ALVARO, CORDERO-GUEVARA J. **La telemedicina en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos respiratorios del sueño, España**. *Electron J Biomed* 2004;3:44-49.

¹² CHICA-URZOLA HL, ESCOBAR-CÓRDOBA F, SCHMALBACH JE, **Validación de la escala de somnolencia de Epworth**. *Rev Salud Publica (Bogotá)* 2007; 9 (4): 558 - 567

¹³ CARUSO G, SIVORI M, GONZÁLES S, BRESCACIN L, KAPLAN P, GIOSEFFI L, et al. **Severidad de la hipertensión arterial y escala de ronquido**. *Boletín del consejo Argentino de H.T.A.* 2005; 25: 30-34.

¹⁴ SANTOS J, ÁLVAREZ M, ALONSO L, GUEVARA J, AZCÁRATE J, MONSERRAT M, et al. **Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y corazón**; *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 718 – 724.

¹⁵ ÁLVAREZ A, FERNÁNDEZ C, MEDIAVILLA A, MARTÍNEZ M, TERAN J, RODRÍGUEZ P, et al. **Validación de estudios polisomnográficos de mitad de la noche en el síndrome de apneas/hipoapneas durante el sueño**. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (4):180-185.