



ARTÍCULO ESPECIAL

Cómo calificar el índice de gravedad en la apnea obstructiva del sueño

How to rate the severity index in obstructive sleep apnea

Gonzalo Labarca^{a,b}✉, Mario Henríquez-Beltrán^{c,d}.

^a División de Trastornos Circadianos y del Sueño, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, Estados Unidos.

^b Departamento de Enfermedades Respiratorias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^c Núcleo de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Adventista de Chile, Chillán, Chile.

^d Investigación Traslacional en Medicina Respiratoria, Hospital Universitari Arnau de Vilanova Santa María, Instituto de Investigación Biomédica de Lleida (IRBLleida), Lleida, España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 29 02 2024

Aceptado: 03 05 2024

Key words:

Obstructive Sleep Apnea; OSAHS; Apnea-Hypopnea Index; AHI; Loop Gain; Arousal; Heart Rate; Hypoxic Burden; SpO₂.

Palabras clave:

Apnea Obstructiva del Sueño; AOS; Índice Apnea-Hipopnea; Ganancia de Bucle, Excitación, Frecuencia Cardíaca, Carga Hipóxica, SpO₂.

RESUMEN

Actualmente, la apnea obstructiva del sueño (AOS) se define como un índice de apnea hipopnea (IAH) de 5 eventos por hora. Este índice se basa en la frecuencia de los eventos respiratorios en función del tiempo. El IAH se usa como índice para predecir severidad de la enfermedad y para definir intervenciones terapéuticas. Sin embargo, el IAH no logra captar la heterogeneidad sustancial existente en la AOS (patrones de hipoxemia, respuesta simpática y diferencias de género). En los últimos años, se han descrito múltiples métricas derivadas del análisis de las señales del oxímetro de pulso, de la frecuencia cardíaca, electroencefalograma y señales de ventilación. Este artículo se enfocará en aquellas métricas validadas a través de estudios externos y de mayor proyección clínica.

ABSTRACT

Currently, obstructive sleep apnea (OSA) is defined as having an apnea-hypopnea index (AHI) of 5 events per hour. The AHI is based on the frequency of respiratory events over time and is used to predict disease severity and guide therapeutic interventions. However, the AHI fails to capture the substantial heterogeneity present in OSA, including patterns of hypoxemia, sympathetic response, and gender differences. In recent years, multiple metrics derived from pulse oximeter signals, heart rate, electroencephalogram, and ventilation signals have been described. This article will focus on those metrics that have been validated through external studies and possess greater clinical relevance.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: glabarca@bwh.harvard.edu

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.05.006>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad con una prevalencia estimada de mil millones de personas a nivel mundial. En Chile, la prevalencia es de aproximadamente 20%, aumentando significativamente sobre los 65 años^{1,2}. A fines de la década de los setenta, Christian Guilleminault³, definió la apnea del sueño como “episodios de ausencia de flujo por al menos 10 segundos”. Actualmente, esta definición ha sido modificada, incluyendo la presencia de hipopneas (reducciones del flujo) con consecuencias tanto electroencefalográficas como oximétricas⁴. A inicios del siglo XXI, con los resultados del primer estudio epidemiológico diseñado para determinar la asociación de la apnea del sueño con el riesgo de eventos cardiovasculares (“Sleep Heart Health Study”, SHHS), se determinó que las apneas asociadas a hipopneas con reducciones del flujo de 30% y una caída en la saturación de oxígeno de 4% se asociaban a un mayor riesgo cardiovascular⁴. Posteriormente, con la implementación de las cánulas nasales de flujo que cuantifican de mejor manera la reducción de flujo que el termistor (usado en el SHHS), se logró caracterizar mejor a las hipopneas; estableciendo el criterio de índice apnea hipopnea (IAH), basado en apneas o hipopneas asociadas con una caída de la saturación de oxígeno de 3% y/o un arousal⁵.

Según la última revisión de la Academia Americana de Medicina del Sueño, la apnea del sueño se define como un IAH de 5 eventos por hora⁴. Este índice se basa en la frecuencia de los eventos respiratorios en función del tiempo de registro o del tiempo total de sueño.

Adicionalmente, el IAH se usa como índice para predecir severidad de la enfermedad y para definir intervenciones terapéuticas^{6,7}. De esta manera, el IAH se convirtió en el principal indicador de severidad de la AOS, siendo usada en múltiples estudios clínicos aleatorizados diseñados para evaluar la eficacia de los diversos tratamientos de la AOS, incluido el uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés)⁷.

Si bien el tratamiento de la AOS reduce la somnolencia, mejora la calidad de vida y reduce la presión arterial, los principales estudios clínicos en áreas como prevención cardiovascular secundaria y control de comorbilidades como la diabetes mellitus y manejo de arritmias cardíacas, han demostrado resultados no concluyentes⁷. Dentro de las principales razones para estos resultados, se postula que la selección de riesgo basado en la frecuencia de eventos respiratorios es insuficiente para identificar población con un mayor riesgo de complicaciones. En la práctica clínica, se pueden ver pacientes que presentan un índice de IAH similar, pero con mínima caída en la saturación de oxígeno comparado con otro individuo con una caída significativa y, por lo tanto, una mayor carga de enfermedad^{8,9}. Estas diferencias clínicas, han gatillado el desarrollo de nuevos marcadores enfocados en las consecuencias fisiopatológicas de la AOS, que permiten una mejor identificación de los endotipos

asociados a peor pronóstico y, por lo tanto, optimizan el manejo clínico de la AOS¹⁰.

PRINCIPALES BRECHAS EN LA EVALUACIÓN DE LA AOS

El paradigma para la evaluación de la AOS mediante polisomnografía (PSG) se ha mantenido prácticamente igual durante las últimas décadas. La información fisiológica multidimensional obtenida desde la PSG a menudo se condensa en un solo número (el IAH) y no se caracteriza entre géneros¹¹. Sin embargo, el IAH, por definición, no logra captar la heterogeneidad sustancial en la AOS (es decir, patrones de hipoxemia, respuesta simpática, diferencias de género). En consecuencia, la simplificación excesiva de la PSG utilizando IAH es una de las principales razones de la incapacidad para medir el beneficio de CPAP y predecir el riesgo de resultados adversos en AOS¹¹⁻¹³. Similarmente, otras métricas relacionadas con la hipoxemia, incluido el porcentaje de tiempo con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90% (T90), el índice de desaturación de oxígeno (ODI, por sus siglas en inglés) o la saturación de oxígeno más baja durante el sueño (nadir SpO₂) tienen limitaciones similares, porque no son AOS-específicos o no tienen en cuenta la duración y gravedad de la hipoxemia, o la respuesta simpática^{14,15}.

METRICAS EN AOS

Tiempo de desaturación de oxihemoglobina bajo 90% (T90)

Esta métrica se encuentra disponible en todos los estudios de sueño, consiste en el tiempo de registro con desaturación por debajo de 90%, obtenido a través del oxímetro de pulso¹⁴. Como se mencionó previamente, esta medida no es específica a la apnea del sueño y puede ser modificada por múltiples comorbilidades cardiopulmonares basales, incluyendo trastornos V/Q, shunt, patología restrictiva o hipoventilación alveolar¹⁶. La utilidad clínica de un T90 aumentado se ha publicado en los últimos años, si bien no es una medida asociada a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares^{17,18}, niveles aumentados de T90 se asocian con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, por lo que se puede inferir que este índice es un indicador pronóstico de salud general, y no específico a la AOS¹⁹.

Nuevas métricas en AOS

En los últimos años, se han descrito múltiples métricas derivadas de análisis de las señales del oxímetro de pulso, de la frecuencia cardíaca, electroencefalograma y señales de ventilación. Este artículo se enfocará en aquellas métricas validadas a través de estudios externos, y con una mayor proyección clínica.

Definición de carga hipódrica específica de la apnea del sueño (SASHB, por sus siglas en inglés)

Esta es una métrica única que encapsula no solo la frecuencia de las obstrucciones de las vías respiratorias superiores durante el

sueño (como el IAH), sino también la duración y la profundidad de las desaturaciones de oxígeno relacionadas con los eventos respiratorios²⁰. El SASHB se cuantifica sumando el “área bajo la curva de SpO₂” en asociación con las apneas e hipopneas individuales (figura 1). Luego, la suma total se divide por la duración del sueño, lo que arroja unidades de minutos de % de desaturación por hora de sueño (%min)/h^{10,20}.

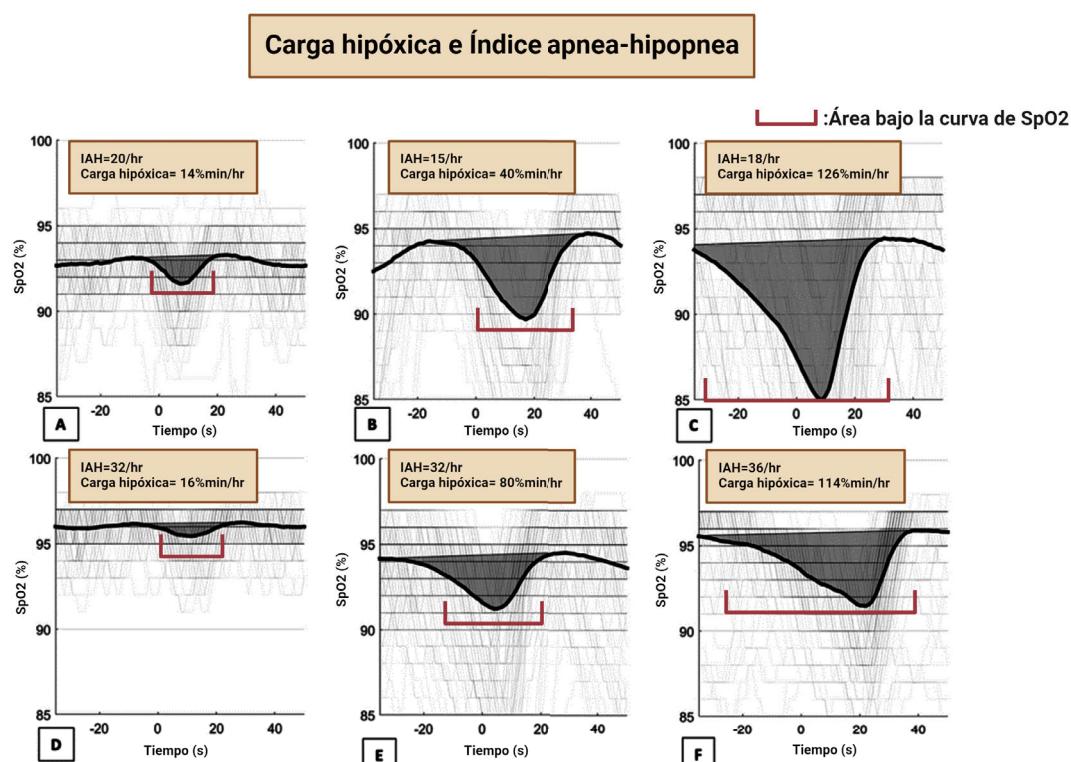
Esta medida, inicialmente publicada por Azarbarzin et al., encontró una asociación entre altos índices de carga hipoxica con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en el SHHS y en la cohorte de hombres adultos mayores “The Outcomes of Sleep Disorders in Older Men” (MrOS sleep), y esta asociación se mantuvo significativa después de ajustar por medidas convencionales, incluido el IAH²⁰.

Posteriormente, el mismo grupo analizó la asociación entre una carga hipoxica inicial y el riesgo de incidencia de falla cardíaca en la misma población. Como resultado principal, la carga

hipoxica es un mejor predictor de incidencia de falla cardíaca, mientras que el IAH no logra identificar este riesgo²¹. De manera adicional, en estudios transversales se demostró una mejor utilidad clínica de esta métrica con hipertensión y falla renal crónica en la cohorte de “The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis” (MESA)²². El SHHS ha sido replicado y validado en cohortes independientes; a modo de ejemplo, una cohorte clínica en Francia reportó la asociación significativa entre carga hipoxica elevada con incidencia de eventos cardiovasculares²³.

La carga hipoxica no solo ha sido asociada a peores desenlaces cardiovasculares en estudios observacionales; un análisis secundario del estudio aleatorizado “Impact of Sleep Apnea Syndrome in the Evolution of Acute Coronary Syndrome” (ISAACC), diseñado para determinar el beneficio de CPAP para prevención cardiovascular secundaria después de un evento cardiovascular¹⁰, demostró que aquellos participantes que presentaban una carga hipoxica elevada se beneficiaron de terapia con CPAP, y este efecto se mantuvo significativo a pesar de ajustar por las horas de uso de CPAP¹⁰.

Figura 1. Carga hipoxica e índice apnea-hipopnea



La figura 1 muestra diferentes ejemplos de la carga hipoxica específica durante un episodio de apnea del sueño. Junto con la carga hipoxica, se muestra el índice de apnea hipopnea (IAH). La carga hipoxica total se define como la suma de las cargas individuales dividida por el tiempo total de sueño en asociación con los eventos respiratorios. El bracket rojizo de cada figura (desde la letra A hasta la F muestra el área bajo la curva de SpO₂.

DEFINICIÓN DE RESPUESTA DE FRECUENCIA CARDÍACA ESPECÍFICA DE AOS (Δ HR, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

Esta métrica tiene como objetivo determinar el cambio en la frecuencia cardíaca asociada a los eventos respiratorios (figura 2). Desde un punto de vista fisiológico, el evento de apnea produce una bradicardia transitoria inicial, con un posterior aumento en la frecuencia cardíaca compensatoria. Estos cambios de frecuencia cardíaca están asociados a la respuesta simpática²⁴. La Δ HR se estima utilizando señales de pulso derivadas de la fotopletismografía utilizada en el sensor de oximetría de pulso²⁴. De acuerdo con estudios previos, la Δ HR se define como la diferencia entre una frecuencia cardíaca máxima durante una ventana de búsqueda específica del sujeto. Finalmente, el Δ HR a nivel individual se define como la media de todas las respuestas específicas del evento^{6,24}.

El primer estudio que publicó una asociación entre esta métrica con peores desenlaces cardiovasculares, fue publicado por Azarbarzin et al.²⁵. De manera similar a la carga hipoxica, se analizó el Δ HR asociado al evento respiratorio en los estudios SHHS y MESA²⁵. Como hallazgo principal, el Δ HR demostró una asociación en forma de U con riesgo cardiovascular clínico al igual que subclínico; tanto los participantes con una respuesta cardíaca disminuida (menor de 4 lpm) o exagerada (sobre 10 lpm) se asociaron a mayor riesgo cardiovascular²⁵. Posteriormente, se realizó un aná-

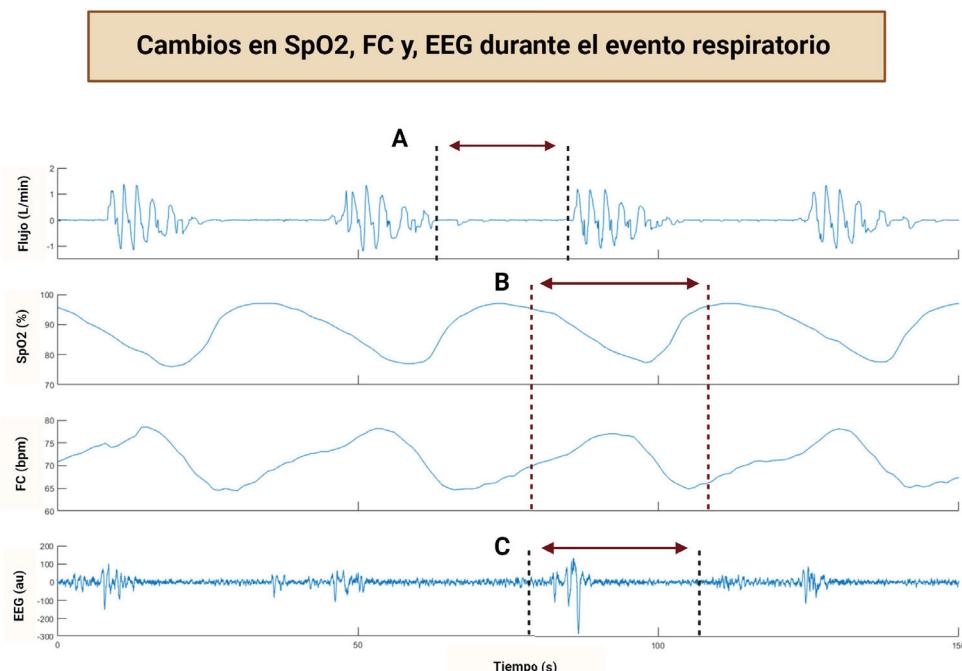
lisis secundario del estudio clínico “Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnea”, RICADDSA, estudio clínico diseñado para determinar el beneficio cardiovascular de CPAP en prevención cardiovascular secundaria²⁶ y se demostró que aquellos participantes con Δ HR exagerada, reportaron una reducción significativa de eventos cardiovasculares con la terapia con CPAP.

OTRAS MEDIDAS DE ESTRATIFICACIÓN

Déficit ventilatorio

Los eventos respiratorios se asocian con una reducción del flujo ventilatorio determinado mediante los cambios de presión de la cánula nasal comparado con la ventilación durante períodos de eupnea. Esta reducción se puede calcular mediante el análisis de la cánula nasal de flujo o de las bandas toraco-abdominales. Dos estudios determinaron una asociación entre alto déficit ventilatorio con eventos cardiovasculares incidentes en SHHS y MrOS sleep^{20,21}. De manera adicional, la carga hipoxica también se asoció a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares incidentes. En otro estudio, analizaron el déficit ventilatorio usando la reducción de los movimientos toraco-abdominales en SHHS y en el São Paulo Epidemiological Study (EPISONO-Brasil), encontrando resultados similares a los descritos anteriormente²⁷.

Figura 2. Cambios en SpO₂, FC y, EEG durante el evento respiratorio



La figura muestra el flujo ventilatorio (l/min), saturación de oxígeno (SpO₂%), frecuencia cardíaca (FC) y señales electroencefalográficas (EEG). La figura A muestra la disminución del flujo respiratorio durante un evento respiratorio mientras que la figura B muestra el efecto disruptivo sobre la SpO₂% y FC. Adicionalmente, en la figura C se puede observar un incremento de la actividad EEG, interpretándose como arousal.

Variabilidad de pulso

Del inglés *heart rate variability*, esta es una medida que refleja la variación en el tiempo entre cada latido cardíaco. Fisiológicamente, las variaciones son controladas de manera primitiva por el sistema nervioso autónomo, regulando de manera automatizada los latidos cardíacos con sus principales efectores simpáticos y parasimpáticos^{28,29}. Similar a T90, esta medida se extrae a partir del registro del electrocardiograma (ECG) o de frecuencia cardíaca del oxímetro de pulso y refleja disociación entre el sistema simpático / parasimpático por lo que se considera no específica a la AOS^{28,30}. En estudios observacionales, desregulaciones de la variabilidad de pulso se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, presión arterial e incluso una mayor incidencia de deterioro cognitivo³¹.

Variabilidad de la señal de pletismografía

Esta métrica que en inglés recibe el nombre de pulse wave amplitude drops (PWADs), tiene un fundamento similar a la variabilidad de pulso pero en este caso se obtiene a partir de la señal de pletismografía que permite estimar los cambios en la presión arterial registrados en el estudio de sueño³². En un análisis de dos estudios observacionales y en un análisis secundario de ISAACC, esta métrica se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular³³.

Carga de arousal

Durante las fases del sueño, breves intrusiones de vigilancia inconsciente, conocidas como despertares corticales o *arousals*, pueden interrumpir el sueño si el estímulo es lo suficientemente intenso o coincide con niveles de excitación suficientes para el procesamiento cortical completo de la información. Estos despertares pueden producirse espontáneamente o en respuesta a trastornos respiratorios, movimientos periódicos, traumatismos, dolor, temperatura, luz y ruido^{34,35}. Con respecto a esta métrica tiene como objetivo estimar el riesgo de presentar eventos cardiovasculares a través de la cuantificación del tiempo total de sueño en los que se registran *arousal*³⁵. El grupo de investigación de Baumert sugiere que la variabilidad relacionada con el despertar del sueño se asocia con mortalidad por todas las causas a largo plazo, principalmente debido a la presencia de una mayor mortalidad cardiovascular en hombres mayores³⁵.

Intensidad del arousal

Esta medida corresponde al cambio en frecuencia e intensidad de la señal de electroencefalograma (EEG) asociada con un evento respiratorio, reflejando la respuesta fisiológica a nivel cortical asociado a los eventos respiratorios^{24,36}. En estudio previos, esta medida se ha asociado a una mayor respuesta en frecuencia cardíaca, lo que se asocia con una respuesta simpática aumentada²⁴. Como marcador pronóstico, estudios recientes han demostrado que una respuesta aumentada se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y de desarrollo de demencia. De manera contraria, en aquellos participantes con deterioro cognitivo mayor, la

intensidad del *arousal* se encuentra anormalmente disminuida, lo que traduciría fenómenos de supresión cortical y, por lo tanto, viabilidad encefálica³⁷.

Medidas de *loop gain* y ventilación periódica

Loop gain corresponde a una métrica que entrega la magnitud de la respuesta refleja del impulso ventilatorio a un cambio en la ventilación; esta métrica describe la sensibilidad del control ventilatorio sin efectos del estímulo derivado por los quimiorreflejos circulatorios^{38,39}. Si bien la descripción inicialmente corresponde a un endotipo de la AOS, esta medida se ha usado en estudios para identificar población con una mejor respuesta al tratamiento con CPAP^{38,40}. En un estudio reciente usando data del estudio aleatorizado *HeartBeat*, Schmickl et al. compararon la carga hipoxica, *loop gain* y los subtipos clínicos de la AOS con el cambio en la presión arterial. Un *loop gain* aumentado (definido como 0,69 o más) se asoció con una mejoría significativa de la presión arterial posterior a CPAP⁴¹. De manera similar, esta métrica de riesgo puede predecir el fracaso a CPAP por la aparición de apneas centrales o apneas complejas³⁸. En teoría, el endotipo con *loop gain* aumentado es de predominio no REM, y oscilaciones amplias de presión positiva disminuyen el CO₂ a nivel de centro respiratorio^{42,43}.

OTRAS MEDIDAS DE RIESGO EN AOS

Clasificación de los fenotipos basados en síntomas clínicos

Esta estratificación de riesgo está centrada en la somnolencia diurna reportada por los pacientes al momento de la evaluación inicial^{44,45}, tomando como elementos principales el cuestionario de síntomas clínicos y el resultado del cuestionario de somnolencia de Epworth. La categorización se realiza mediante un análisis de conglomerados no supervisado, y según la frecuencia de las respuestas obtenidas los participantes son agrupados en tres o cuatro grupos acorde a la prevalencia de estos síntomas (no somnoliento, mínimamente somnolento, somnolento y excesiva somnolencia)⁴⁴. La utilidad clínica de esta clasificación se ha demostrado en cohortes clínicas en Europa, Asia, norte América y en Sur América, incluido Chile^{44,46}. El subgrupo de excesiva somnolencia diurna se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, como también un mayor riesgo cardiovascular subclínico y clínico⁴⁶.

Piernas inquietas en AOS

La coexistencia de piernas inquietas y AOS se ha asociado con un peor pronóstico. La inestabilidad ventilatoria y la respuesta simpática anormal pueden ser las principales explicaciones de esta asociación, las que pueden coexistir o ser dos fenómenos que ocurren en paralelo^{47,48}. En el análisis de fenotipos clínicos de la AOS, Zinchuk et al. encontraron un mayor riesgo de mortalidad en el grupo de pacientes con AOS que presentaban síntomas de piernas inquietas⁴⁹. En un estudio posterior, la presencia de movimientos periódicos de extremidades en AOS se ha asociado con

un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con AOS moderada a severa⁵⁰.

CONCLUSIÓN

La diversidad de métricas disponibles en la actualidad proporciona herramientas más precisas y personalizadas para evaluar y

monitorear a los pacientes con trastornos respiratorios del sueño. A pesar de las limitaciones actuales en la extrapolación de resultados debido a la heterogeneidad de la población estudiada, esta diversidad también plantea oportunidades para investigaciones futuras, con miras hacia una atención médica cada vez más personalizada, adaptando los tratamientos a las necesidades específicas de cada paciente.

Financiamiento

GL informa financiamiento proveniente del National Institute of Health (NIH), The American Academy of Sleep Medicine (AASM), The Sleep Research Society (SRS), The Chest Foundation y The ResMed Foundation.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5
- Carrillo J, Vargas C, Cisternas A, Olivares-Tirado P. Prevalencia de riesgo de apnea obstrutiva del sueño en población adulta chilena. [Prevalence of risk of obstructive sleep apnea in Chilean adult population]. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33(4):275-283. doi: 10.4067/S0717-73482017000400275
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465-84. doi: 10.1146/annurev.me.27.020176.002341
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506
- Duce B, Milosavljevic J, Hukins C. The 2012 AASM Respiratory Event Criteria Increase the Incidence of Hypopneas in an Adult Sleep Center Population. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1425-1431. doi: 10.5664/jcsm.5280
- Baillieul S, Shah NM, Dharmasena R, Schiza S, Testelmans D, Pataka A. CPAP for secondary cardiovascular prevention in obstructive sleep apnoea patients: not only one moon, but many stars. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(3):220148. doi: 10.1183/20734735.0148-2022
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019 Feb 15;15(2):335-343. doi: 10.5664/jcsm.7640
- Lim DC, Mazzotti DR, Sutherland K, Mindel JW, Kim J, Cistulli PA, et al.; SAGIC Investigators. Reinventing polysomnography in the age of precision medicine. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101313. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101313
- Pack AI. Application of Personalized, Predictive, Preventative, and Participatory (P4) Medicine to Obstructive Sleep Apnea. A Roadmap for Improving Care? *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1456-67. doi: 10.1513/AnnalsATS.201604-235PS.
- Pinilla L, Esmaeili N, Labarca G, Martinez-Garcia MÁ, Torres G, Gracia-Lavedan E, et al. Hypoxic burden to guide CPAP treatment allocation in patients with obstructive sleep apnoea: a post hoc study of the ISAACC trial. *Eur Respir J*. 2023;62(6):2300828. doi: 10.1183/13993003.00828-2023
- Votteler S, Knaack L, Janicki J, Fink GR, Burghaus L. Sex differences in polysomnographic findings in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2023;101:429-436. doi: 10.1016/j.sleep.2022.11.025.
- O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1465-1472. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9904121
- Won CHJ, Reid M, Sofer T, Azarbarzin A, Purcell S, White D, Wellman A, Sands S, Redline S. Sex differences in obstructive sleep apnea phenotypes, the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep*. 2020;43(5):zs274. doi: 10.1093/sleep/zs274
- Henríquez-Beltrán M, Dreyse J, Jorquera J, Weissglas B, Del Rio J, Cendoya M, et al. Is the time below 90% of SpO2 during sleep (T90%) a metric of good health? A longitudinal analysis of two cohorts. *Sleep Breath*. 2024;28(1):281-289. doi: 10.1007/s11325-023-02909-x
- Labarca G, Dreyse J, Salas C, Letelier F, Schmidt A, Rivera F, et al. Clinical utility of oximetric parameters to identify a high-risk phenotype of moderate-severe Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Clin Respir J*. 2020;14(12):1166-1175. doi: 10.1111/crj.13256
- Suen C, Ryan CM, Mubashir T, Ayas NT, Abrahamyan L, Wong J, et al. Sleep Study and Oximetry Parameters for Predicting Postoperative Complications in Patients With OSA. *Chest*. 2019;155(4):855-867. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.030

17. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N, Singh P, Gami AS, Wang S, et al. Nocturnal Hypoxemia Due to Obstructive Sleep Apnea Is an Independent Predictor of Poor Prognosis After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003162. doi: 10.1161/JAHA.115.003162
18. Linz D, Loffler KA, Sanders P, Catcheside P, Anderson CS, Zheng D, et al.; SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints) Investigators. Low Prognostic Value of Novel Nocturnal Metrics in Patients With OSA and High Cardiovascular Event Risk: Post Hoc Analyses of the SAVE Study. *Chest.* 2020;158(6):2621–2631. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.072
19. Labarca G, Campos J, Thibaut K, Dreyse J, Jorquera J. Do T90 and SaO2 nadir identify a different phenotype in obstructive sleep apnea? *Sleep Breath.* 2019;23(3):1007–1010. doi: 10.1007/s11325-019-01860-0
20. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PL, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J.* 2019;40(14):1149–1157. doi: 10.1093/euroheartj/ehy624. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019;40(14):1157.
21. Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Vena D, Sofer T, Kim SW, et al. The Sleep Apnea-Specific Hypoxic Burden Predicts Incident Heart Failure. *Chest.* 2020;158(2):739–750. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.053
22. Jackson CL, Umesi C, Gaston SA, Azarbarzin A, Lunyera J, McGrath JA, Jackson Ii WB, Diamantidis CJ, Boulware E, Lutsey PL, Redline S. Multiple, objectively measured sleep dimensions including hypoxic burden and chronic kidney disease: findings from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax.* 2021;76(7):704–713. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214713
23. Azarbarzin A, Zinchuk A, Wellman A, Labarca G, Vena D, Gell L, et al. Cardiovascular Benefit of Continuous Positive Airway Pressure in Adults with Coronary Artery Disease and Obstructive Sleep Apnea without Excessive Sleepiness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(6):767–774. doi: 10.1164/rccm.202111-2608OC
24. Azarbarzin A, Ostrowski M, Hanly P, Younes M. Relationship between arousal intensity and heart rate response to arousal. *Sleep.* 2014;37(4):645–653. doi: 10.5665/sleep.3560
25. Azarbarzin A, Sands SA, Younes M, Taranto-Montemurro L, Sofer T, Vena D, et al. The Sleep Apnea-Specific Pulse-Rate Response Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1546–1555. doi: 10.1164/rccm.202010-3900OC
26. Peker Y, Thunström E, Glantz H, Eulenburg C. Effect of Obstructive Sleep Apnea and CPAP Treatment on Cardiovascular Outcomes in Acute Coronary Syndrome in the RICCADS Trial. *J Clin Med.* 2020;9(12):4051. doi: 10.3390/jcm9124051
27. Parekh A, Kam K, Wickramaratne S, Tolbert TM, Varga A, Osorio R, et al. Ventilatory Burden as a Measure of Obstructive Sleep Apnea Severity Is Predictive of Cardiovascular and All-Cause Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(11):1216–1226. doi: 10.1164/rccm.202301-0109OC
28. Qin H, Keenan BT, Mazzotti DR, Vaquerizo-Villar F, Kraemer JF, Wessel N, et al. Heart rate variability during wakefulness as a marker of obstructive sleep apnea severity. *Sleep.* 2021;44(5):zsab018. doi: 10.1093/sleep/zsab018
29. Statello R, Rossi S, Pisani F, Bonzini M, Andreoli R, Martini A, et al. Nocturnal Heart Rate Variability Might Help in Predicting Severe Obstructive Sleep-Disordered Breathing. *Biology (Basel).* 2023;12(4):533. doi: 10.3390/biology12040533
30. Tobaldini E, Colombo G, Solbiati M, Cagliati C, Morandi L, Pincherle A, et al. Cardiac autonomic control during sleep in patients with myotonic dystrophy type 1: the effects of comorbid obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2017;39:32–37. doi: 10.1016/j.sleep.2017.07.023
31. Vazir A, Claggett B, Cheng S, Skali H, Shah A, Aguirre D, et al. Association of Resting Heart Rate and Temporal Changes in Heart Rate With Outcomes in Participants of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):200–206. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4974
32. Romem A, Romem A, Koldobskiy D, Scharf SM. Diagnosis of obstructive sleep apnea using pulse oximeter derived photoplethysmographic signals. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(3):285–290. doi: 10.5664/jcsm.3530
33. Solelhac G, Sánchez-de-la-Torre M, Blanchard M, Berger M, Hirotsu C, Imler T, et al. Pulse Wave Amplitude Drops Index: A Biomarker of Cardiovascular Risk in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(12):1620–1632. doi: 10.1164/rccm.202206-1223OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(3):345.
34. Shahrababaki SS, Linz D, Hartmann S, Redline S, Baumert M. Sleep arousal burden is associated with long-term all-cause and cardiovascular mortality in 8001 community-dwelling older men and women. *Eur Heart J.* 2021;42(21):2088–2099. doi: 10.1093/eurheartj/ehab151
35. Shahrababaki SS, Linz D, Redline S, Stone K, Ensrud K, Baumert M. Sleep Arousal-Related Ventricular Repolarization Lability Is Associated With Cardiovascular Mortality in Older Community-Dwelling Men. *Chest.* 2023;163(2):419–432. doi: 10.1016/j.chest.2022.09.043
36. Azarbarzin A, Ostrowski M, Younes M, Keenan BT, Pack AI, Staley B, et al. Arousal Responses during Overnight Polysomnography and their Reproducibility in Healthy Young Adults. *Sleep.* 2015;38(8):1313–1321. doi: 10.5665/sleep.4916
37. Labarca GP, Esmaeili N, Gell L, Hu W-H, Messineo L, Vena D, et al. Arousal Intensity Predicts Incident Dementia in Sleep Apnea: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Conference Paper. 2023;A5970-A5970. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A5970
38. Stanchina M, Robinson K, Corrao W, Donat W, Sands S, Malhotra A. Clinical Use of Loop Gain Measures to Determine Continuous Positive Airway Pressure Efficacy in Patients with Complex Sleep Apnea. A Pilot Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(9):1351–1357. doi: 10.1513/AnnalsATS.201410-469BC
39. Schmickl CN, Orr JE, Kim P, Nokes B, Sands S, Manoharan S, et al. Point-of-care prediction model of loop gain in patients with obstructive sleep apnea: development and validation. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):158. doi: 10.1186/s12890-022-01950-y
40. Cheng WJ, Finnsson E, Ágústsson JS, Sands SA, Hang LW. Continuous positive airway pressure and adherence in patients with different endotypes of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2024;33(1):e13999. doi: 10.1111/jsr.13999
41. Schmickl CN, Orr JE, Sands SA, Alex RM, Azarbarzin A, McGinnis L, et al. Loop Gain as a Predictor of Blood Pressure Response in Patients Treated for Obstructive Sleep Apnea: Secondary Analysis of a Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2024;21(2):296–307. doi: 10.1513/AnnalsATS.202305-437OC
42. Messineo L, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Marques M, Calianese N, White DP, et al. Loop gain in REM versus non-REM sleep using CPAP manipulation: A pilot study. *Respirology.* 2019;24(8):805–808. doi: 10.1111/resp.13608
43. Deacon-Diaz NL, Sands SA, McEvoy RD, Catcheside PG. Daytime loop gain is elevated in obstructive sleep apnea but not reduced by CPAP treatment. *J Appl Physiol (1985).* 2018;125(5):1490–1497. doi: 10.1152/japplphysiol.00175.2018
44. Keenan BT, Kim J, Singh B, Bittencourt L, Chen NH, Cistulli PA, et al. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis. *Sleep.* 2018;41(3):zsx214. doi: 10.1093/sleep/zsx214
45. Mazzotti DR, Keenan BT, Thorarinsdottir EH, Gislason T, Pack AI; Sleep Apnea Global Interdisciplinary Consortium. Is the Epworth Sleepiness Scale Sufficient to Identify the Excessively Sleepy Subtype of OSA? *Chest.* 2022;161(2):557–561. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.027
46. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Letelier F, Jorquera J. A Validation Study of Four Different Cluster Analyses of OSA and the Incidence of Cardiovascular Mortality in a Hispanic Population. *Chest.* 2021;160(6):2266–2274. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.047

47. Romero-Peralta S, Cano-Pumarega I, García-Malo C, Agudelo Ramos L, García-Borreguero D. Treating restless legs syndrome in the context of sleep disordered breathing comorbidity. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190061. doi: 10.1183/16000617.0061-2019
48. Amirifard H, Jameie M, Akbarpour S, Haghghi KS, Shojaei M, Heidari R, et al. Sleep microstructure and clinical characteristics of patients with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(11):2653-2661. doi: 10.5664/jcsm.10184
49. Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, Yan X, Bravata DM, Qin L, et al. Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2018;73(5):472-480. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210431
50. Zinchuk A, Srivali N, Qin L, Jeon S, Ibrahim A, Sands SA, et al. Association of Periodic Limb Movements and Obstructive Sleep Apnea With Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(3):e031630. doi: 10.1161/JAHA.123.031630