

Artículo Original

Caracterización de la apnea del sueño en pacientes cardiopatas e internación por enfermedad grave por COVID-19

Characterization of sleep apnea and hospitalization for severe illness due to COVID-19

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.622.022>

Raul Germán Castro García^{1,2,*}

<https://orcid.org/0000-0003-4315-2031>

Christian Andres Guilcapi Gamarra³

<https://orcid.org/0000-0003-1548-4725>

Cindy Katuska Moreira García⁴

<https://orcid.org/0000-0003-4686-7833>

Josselyn Juliana Zambrano Pilligua²

<https://orcid.org/0000-0001-9720-105X>

Lizandro Nicolas Anzules Cuzco^{2,5}

<https://orcid.org/0000-0003-3887-884X>

Andrea Judith Rubira Clavijo⁶

<https://orcid.org/0000-0002-0540-232X>

José Wladimir Moran Giler²

<https://orcid.org/0000-0002-3241-8722>

Erick John Sánchez Acuña³

<https://orcid.org/0000-0003-2530-3879>

Manuel Jesús Pazmiño Chancay^{7, 8}

<https://orcid.org/0000-0001-8712-8442>

Jorge Zea Torres²

<https://orcid.org/0000-0001-5608-3122>

Clara Paola Chamaidán Quinto²

<https://orcid.org/0000-0002-1702-9649>

Recibido: 07/02/2022

Aceptado: 11/03/2022

RESUMEN

La COVID-19 ha generado mundialmente una morbi-mortalidad considerable, particularmente entre aquellos con comorbilidades crónicas: hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular. Investigaciones han demostrado que la apnea del sueño puede agravar el pronóstico vital, al causar o agudizar la disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo, microaspiración y lesiones pulmonares, lo que amplifica el riesgo de hospitalización e incluso de sufrir de insuficiencia respiratoria. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y transversal, se evaluaron 187 pacientes cardiopatas con clínica sugestiva a apnea obstructiva del sueño con resultado positivo para SARS-CoV-2, entre 2020-2021. Se aplicaron la metodología de Castro *et al.*, 2021 y cuestionario de STOP-BANG para valorar la disnea y caracterizar la AOS respectivamente. Se corroboró la fuerte asociación entre la enfermedad cardíaca y la presencia de AOS; más de la mitad de los pacientes estudiados presentaron, enfermedad grave por COVID-19, con disnea moderada-grave, que amerita hospitalización con cuidados intensivos, observándose mayor frecuencia en el sexo masculino, con más de 50 años y con IMC >30. Sin embargo, las féminas presentaron valores significativos de STOP-BANG, lo que sugiere a la HTA y obesidad como factores de riesgo para AOS, independiente al sexo. Se recomienda realizar el descarte de AOS como rutina médica, que permita establecer la epidemiología y estrategias para abordaje adecuado de estos pacientes.

Palabras clave: Apnea del sueño, COVID-19, Cardiopatía, disnea.

ABSTRACT

COVID-19 has generated considerable morbidity and mortality worldwide, particularly among those with chronic comorbidities: hypertension, diabetes, and cardiovascular disease. Research has shown that sleep apnea can worsen the vital prognosis, by causing or exacerbating endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, microaspiration and lung damage, which amplifies the risk of hospitalization and even respiratory failure. A retrospective and cross-sectional descriptive study was carried out, 187 heart patients with clinical signs suggestive of obstructive sleep apnea were evaluated and were positive for SARS-CoV-2, between 2020-2021. The methodology of Castro *et al.*, 2021 and questionnaire were applied. STOP-BANG to assess dyspnea and characterize OSA, respectively. The strong association between heart disease and the presence of OSA was confirmed; More than half of the patients studied presented severe disease due to COVID-19, with moderate-severe dyspnea, which required hospitalization with intensive care, with a higher frequency observed in males, over 50 years of age and with BMI >30. However, females presented significant STOP-BANG values, which suggests hypertension and obesity as risk factors for OSA, regardless of gender. It is recommended to rule out OSA as a medical routine, which allows establishing the epidemiology and strategies for an adequate approach to these patients.

Keywords: Sleep apnea, COVID-19, Heart disease, dyspnea.



- ¹ Universidad de Guayaquil; Ecuador
² Hospital del Iess Teodoro Maldonado Carbo; Ecuador
³ Hospital Luis Vernaza; Ecuador
⁴ Hospital General Santo Domingo; Ecuador
⁵ Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo; Ecuador
⁶ Hospital Sagrados Corazones. Quevedo; Ecuador
⁷ Hospital General IESS de Quevedo; Ecuador
⁸ Centro de Especialidades Médicas UNIMED en la Provincia de Manabí; Ecuador
*Autor de Correspondencia: raulcastrogarcia@yahoo.com

Introducción

La enfermedad grave por COVID-19 es una patología respiratoria aguda ardua que presenta fiebre y al menos un signo/síntoma de enfermedad respiratoria, como tos o falta de aliento, y requiere hospitalización. Se ha identificado factores de riesgos que puedan influir a la aparición de cuadros graves por la COVID-19, entre las comorbilidades más frecuentes señaladas están hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares (OMS, 2020; Public Health England, 2020; CDC 2021); y, fuertemente, se ha asociado a estas complicaciones metabólicas y/o cardiovasculares la apnea obstructiva del sueño (AOS) (Grasselli *et al.*, 2020). La AOS se define como la presencia de períodos de cesación o reducción del flujo de aire durante el sueño, acompañado por desaturación del oxígeno sanguíneo. Este trastorno es el resultado de una alteración de la anatomía, sumada a la atonía muscular que ocurre durante el sueño, que determinan el colapso repetitivo de la vía aérea superior (Richard, *et al.*, 2002). La OMS ha estimado que afecta a casi mil millones de personas, con prevalencia de aproximadamente de 33%, siendo más frecuente en hombres y en individuos con sobrepeso (Young *et al.*, 2002; Tufik, *et al.*, 2010; Ernst *et al.*, 2020).

Estudios han demostrado que, el riesgo de desarrollar neumonía adquirida en la comunidad y el síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) perioperatorio, es mayor en personas con apnea del sueño. Asimismo, se ha sugerido que la AOS (particularmente con obesidad concurrente) podría contribuir potencialmente a empeorar la hipoxemia y la tormenta de citoquinas que ocurre en pacientes con COVID-19. Análoga situación se ha descrito en personas con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, con riesgo elevado a presentar cuadros graves por la infección con SARS-CoV-2 (Li, *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020); entre otros, se puede desarrollar lesión miocárdica directa, inflamación sistémica, alteración del equilibrio entre la oferta y la demanda del miocardio y desequilibrio electrolítico. Los resultados cardíacos de COVID-19 parecen ser multifactoriales, a la luz de otros síntomas concurrentes, todos los cuales pueden ejercer un potencial proarrítmico como fiebre y taquicardia, estado inflamatorio elevado, y respuesta adrenérgica de catecolaminas (Driggin *et al.*, 2020; Kochi *et al.*, 2020). Y, esta asociación es notablemente similar a lo reportado, en investigaciones observacionales, entre la AOS y los trastornos del ritmo cardíaco, estableciendo así, la posibilidad de que la presencia subyacente de AOS, aumenta la susceptibilidad de adquirir la infección por COVID-19 grave y consecuencias mortales, por esta causa (Tufik, *et al.*, 2020).

Ahora bien, la AOS aumenta el riesgo de comorbilidades de la COVID-19 y puede contribuir a malos resultados al exacerbar o causar disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo, microaspiración y lesión pulmonar. Aunque, aun no se ha considerado como factores de riesgo prevalente de COVID-19 (OMS, 2020), es importante establecer su relación con la infección por coronavirus y el curso de enfermedad grave, de esta manera orientar a la vigilancia y manejo de las infecciones activa (Jelic *et al.*, 2008; Lavie, 2015; Chiner *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2017; Peppard *et al.*, 2018; Bironneau *et al.*, 2020; Cade *et al.*, 2020; Richardson *et al.*, 2020). Por tanto, en este estudio se realizó caracterización de la apnea del sueño en pacientes con enfermedades cardiovasculares, de seis (6) hospitales del Ecuador, con infección por SARS-CoV-2 y clínica sugestiva a apnea obstructiva del sueño.

Materiales y métodos

Mediante un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal, durante los meses de marzo 2020 a octubre 2021, en seis (6) centros hospitalarios ecuatorianos, se evaluaron 187 pacientes cardiopatas con clínica sugestiva a apnea obstructiva del sueño que resultaron positivo para SARS-CoV-2 en el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).

Valoración semiológica

Se realizó la anamnesis se indagaron los datos sociodemográficos e historia de condición cardiopata y comorbilidades; además de ingreso hospitalario, seguidamente en la exploración clínica estimando peso y talla, y signos vitales, así como otros hallazgos de gran relevancia.

Para caracterizar la disnea, se siguió el protocolo utilizado por Castro *et al.*, (2021) para las escalas de disnea de Borg (Borg, 1973), en reposo (Percepción de disnea durante las actividades de la vida diaria) y la escala de disnea del Medical Research Council (MRC).

La Escala Modificada de Borg de esfuerzo percibido calcula el grado de esfuerzo que un individuo percibe al hacer ejercicio. Esta tiene una progresión de 0 a 10, en la cual el valor mínimo se expresa con 0 el valor nulo de disnea y el 10 el valor casi máximo (disnea muy severa), puede categorizar un valor intermedio “0,5” cuando es casi imperceptible

el cuadro disneico. Y la escala de disnea del Medical Research Council (**mMRC**) o escala de Fletcher de 1952 revisada por Schilling en 1955 (Fletcher, 1959). La categorización de esta escala es de 0 a 4.

Cuestionario STOP-BANG

Se aplicó para caracterizar la apnea del sueño el Cuestionario STOP-BANG, que es una herramienta útil y eficaz para la detección del síndrome de apnea del sueño (SAHS) (Cruces-Artero *et al.*, 2019). es una herramienta de detección simple, fácil de recordar, con cuatro medidas subjetivas (STOP por el acrónimo en inglés de roncar, cansancio, apnea observada y presión arterial alta) y cuatro elementos demográficos (Bang por el acrónimo en inglés de índice de masa corporal, edad, circunferencia del cuello y sexo).

Análisis de los resultados

Los datos obtenidos sobre los valores espirométricos, se tabularon en ambiente Windows mediante el empleo de programa ofimático Microsoft Excel 2010, siendo analizados mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central.

Consideraciones éticas

Previo participación, se realizó el consentimiento informado sobre el propósito y beneficios de la investigación, considerando los aspectos éticos en las investigaciones biomédicas o clínicas. Además, se tomaron las recomendaciones de la OMS para el manejo respiratorio de pacientes COVID-19.

Resultados

La muestra estuvo conformada por 187 pacientes cardiopatas, con prueba qPCR SARS-CoV-2 positiva, de las cuales 36,36% (68/187) eran mujeres y 63,64% (119/187) hombres, cuya edad promedio fue $65,55 \pm 11,36$ y $67,23 \pm 13,46$, respectivamente. Luego de la anamnesis se precisó, en 43 de ellos, es decir 22,99% tenían diagnóstico de apnea obstructiva del sueño (AOS), de los cuales 41,86% (18/43) mujeres y 58,14% (25/43) hombres.

Al valorar la disnea con actividades diaria en los pacientes en estudio, se observa en la tabla 1, el IFB B promedio fue de 3,63 y 3,82 para mujeres y hombres correspondientemente, es decir, los síntomas se categorizan ente 3 y 4, de moderada a severa, posterior a intensificar la actividad física el IFB F arrojó promedios de 5,13 y 5,12 para mujeres y hombres respectivamente, categorizándose entre 5 a 6 (severo) con sensación de fatiga después del ejercicio, acentuándose la dificultad respiratoria, confirmando a la disnea como factor predictor, al aumentar las actividades de rutina como vestirse, caminar en plano o leves inclinaciones.

La respuesta observada por la IFB B e IFB F, concuerda a la categorización con la escala MRC, con promedios de 1,07 (DE \pm 1,14; Min-Máx.: 0-4) y 2,08 (DE \pm 1,09; Min-Máx.: 0-4) para los sexos femenino y masculino respectivamente, donde la disnea aumentan producto al esfuerzo físico; sin embargo, se presentaron casos con severidades de categoría 3 y 4, siendo más afectado los pacientes masculinos, los cuales les dificultaban mantener el ritmo de la actividad física e incluso la fatiga les obligaba detenerse.

Tabla 1. Valoración de la disnea con actividad diaria en pacientes cardiopatas con COVID-19

	Femenino N=68				Masculino N=119				
	Media	Des Est	Max	Min	Media	Des Est	Max	Min	
Edad	65,55	11,36	89	42	67,23	13,46	87	20	
Escala de Borg	Reposo (IFB B)	3,63	1,18	6	2	3,82	1,14	6	2
	Act. diaria (IFB F)	5,13	1,18	7	3	5,12	1,14	7	3
Escala Disnea MRC	1,07	1,14	4	0	2,08	1,09	4	0	

IFB B: Índice de fatiga de Borg antes del ejercicio o basal; IFB F: Índice de fatiga de Borg después del ejercicio o final.

Referente a la caracterización de la apnea del sueño en los 187 pacientes (Tabla 2) se observó para el sexo masculino, mayores de 50 años 52,10 %, IMC>30 75,63%, circunferencia del cuello >40 cm 42,02%, roncadors 60,50 %, con somnolencia o cansancio habitual 48,74%, apneas observadas 78,99%, HTA 73,11%, una puntuación promedio de STOP-BANG de 5,31. Poniendo en evidencia el prototipo de paciente con mayor probabilidad de presentar apnea obstructiva del sueño: hombre, de edad media, obeso, con un cuello muy ancho. No obstante, en las féminas este valor fue de 4,99, obteniendo respuestas frecuentemente afirmativas a ronquidos fuertes 69,12%, somnolencia 76,47%, dejar de respirar durante el sueño 72,06%, mayores de 50 años 69,12%, con circunferencia del cuello > 40 cm 66, 18%, con HTA 66,18% y con IMC > 30 69,12%.

Con base en los resultados, se observa que las comorbilidades metabólicas (sobrepeso u obesidad= 77,0%; 144/187) y cardíacas (HTA= 70,59%; 132/187) aumenta el riesgo de padecer de AOS, independientemente del sexo. Y la variable “dejar de respirar durante el sueño” 76, 47% (143/187) arrojó mayor ponderación para el diagnóstico de AOS, seguido de ronquidos fuertes 63,63% (119/187). Lo que sugiere, en los pacientes en estudio, el alto riesgo de AOS, como padecimiento anexo a la patología cardíaca base, que en el caso de hipertensos puede dificultar el control, aunado a la

infección por COVID-19, los episodios repetidos de hipoxia empeoran el pronóstico y aumenta el riesgo de presentar alteraciones en el ritmo cardíaco.

Tabla 2. Caracterización de la apnea del sueño con actividad diaria en pacientes cardiopatas con COVID-19

Ítems	Mujeres		Hombres		
	N=68	%	N=119	%	
¿Ronca usted fuerte?	No	21	30,88	47	39,50
	Sí	47	69,12	72	60,50
¿Cansancio o somnolencia durante el día?	No	16	23,53	61	51,26
	Sí	52	76,47	58	48,74
¿Le vio alguien dejar de respirar durante el sueño?	No	19	27,94	25	21,01
	Sí	49	72,06	94	78,99
¿Tiene hipertensión o está siendo tratado por hipertensión?	No	23	33,82	32	26,89
	Sí	45	66,18	87	73,11
Índice de masa corporal (kg/m ²)>30(IMC)	No	14	20,59	29	24,37
	Sí	54	79,41	90	75,63
Edad>50 años	No	21	30,88	57	47,90
	Sí	47	69,12	62	52,10
Circunferencia del cuello>40 cm	No	23	33,82	69	57,98
	Sí	45	66,18	50	42,02
¿Sexo masculino?	No	68	100,00	0	0,00
	Sí	0	0	119	100,00
STOP-BANG	Nº Si	Puntuación		Nº Si	Puntuación
	339	4,99		632	5,31

Lo anteriormente mencionado, se corroboró con el porcentaje de pacientes que requirieron atención hospitalaria con cuidados intensivos 59,89% (112/187), estratificado en 29 mujeres (42,65%) y 83 hombres (69,75%), debido a disnea moderada-grave con signos de trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria o movimiento abdominal paradójico; taquipnea mayor de 30 respiraciones por minuto; PaO₂/FiO₂<200 o la necesidad de administrar una FiO₂ superior a 0.4 para conseguir una SatO₂ de al menos 92%; y fallo ventilatorio agudo (pH < 7,35 con PaCO₂ > 45 mm Hg).

Discusión

Los resultados hacen evidente una asociación entre enfermedades cardíacas y el padecimiento de AOS, lo que se confirma con investigaciones anteriores, que asocia de manera independiente con mayor probabilidad de hipertensión, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y con factores modificable como el sobrepeso y la obesidad (Young *et al.*, 2002). A pesar de la base científica, actualmente no existe datos robustos que confirmen que la AOS sea un factor de riesgo desencadenante a las afecciones cardiovasculares (Miller & Cappuccio, 2021). Sin embargo, se han establecido mecanismos fisiopatológicos que explican la hipótesis; los períodos de hipoxia y reoxigenación intermitente durante el sueño en los pacientes con AOS generan un desequilibrio entre factores antioxidantes y oxidantes que se traduce en estrés oxidativo. Este estado favorece la formación de especies reactivas de oxígeno que generan un estado proinflamatorio y conducen a una disfunción endotelial en estos pacientes (Badran, 2014).

En pacientes con HTA se ha identificado la actividad simpática aumentada, evita la disminución normal de la presión arterial durante el sueño (Baguet *et al.*, 2009). Además, se ha descrito la correlación entre el aumento en la concentración de aldosterona plasmática y la gravedad del síndrome que se relaciona también con hipertensión arterial resistente (Gonzaga *et al.*, 2010). En ese sentido se reconoce que, durante los períodos de apnea, la presión negativa intratorácica generada contra la faringe ocluida produce un aumento de la presión transmural del ventrículo derecho que ocasiona aumento en la poscarga (Bradley *et al.*, 2001). Igualmente se aumenta el retorno venoso y con esto la precarga del ventrículo derecho mientras que la vasoconstricción pulmonar, causada por la hipoxemia, aumenta la poscarga. Además, la distensión del ventrículo derecho la desviación septal hacia la izquierda durante la diástole disminuye el llenado del ventrículo izquierdo. La combinación de los eventos mencionados anteriormente produce reducción del volumen sistólico y del gasto cardíaco, esto sin tratamiento, puede contribuir al desarrollo o progresión de la remodelación, hipertrofia e insuficiencia cardíaca (Shahar *et al.*, 2001; Morales-Blanhir *et al.*, 2017).

Ahora bien, según San Roman *et al.*, (2020) los pacientes con cardiopatía que sufren COVID-19 tienen una evolución clínica más dificultosa, pues cursan más a menudo con insuficiencia respiratoria y tienen mayor mortalidad; además que la presencia de cardiopatía es un predictor independiente del evento combinado insuficiencia respiratoria y muerte. Por otra parte, Kravitz *et al.*, (2021) afirma que las personas con apnea del sueño moderada y grave tienen un mayor riesgo de ingreso hospitalario por COVID-19 en comparación con aquellos con apnea del sueño leve. Es decir, que ambos padecimientos agravan el proceso clínico y empeora el pronóstico vital.

Por otra parte, el uso del cuestionario STOP-BANG mostró gran utilidad para la caracterización y diagnóstico de la AOS; evidenciando la necesidad de establecer pruebas para el diagnóstico de AOS, continuar con investigaciones, que demuestren sólidamente, a este padecimiento como un factor de riesgo adicional en los pacientes con afecciones crónicas comunes (hipertensión, obesidad, diabetes) y, de esta manera establecer algoritmo de abordaje clínico que facilite el manejo de las infecciones activa por la COVID-19, evitando una evolución negativa (Hospitalización con cuidados

intensivos y muerte). Por tanto, la gravedad de la apnea del sueño es un marcador de la salud general y subraya aún más la importancia de la detección, especialmente en poblaciones de alto riesgo (Kravitz *et al.*, 2021; Maas *et al.*, 2021).

En conclusión, los pacientes con comorbilidad cardíaca presentan mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave por COVID-19 y, se asocia fuertemente la presencia de AOS como padecimiento subyacente que complica el manejo clínico pudiendo desencadenar casos fatales. Es por ello, que se debe controlar las patologías crónicas reconocidas y precisar el diagnóstico de AOS, no solo en la población vulnerable, si no en general, que permita establecer la epidemiología, y de esta manera tratar de mitigar cualquier aumento potencial de riesgos. Se sugiere, usar la metodología de Castro *et al.*, (2021) y el cuestionario de STOP-BANG para valorar la disnea y caracterizar la AOS respectivamente, como rutina clínica en la evaluación de las personas que asisten a consulta médica.

Conflicto de intereses

Ninguno para declarar

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

- Badran, M., Ayas, N., & Laher, I. (2014). Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 985258. <https://doi.org/10.1155/2014/98525>
- Baguet, J. P., Barone-Rochette, G., & Pépin, J. L. (2009). Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *Journal of human hypertension*, 23(7), 431-443. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.147>
- Bironneau, V., Tamisier, R., Trzepizur, W., Andriantsitohaina, R., Berger, M., Goupil, F., Joyeux-Faure, M., Jullian-Desayes, I., Launois, S., Le Vaillant, M., Martinez, M. C., Roche, F., Pépin, J. L., & Gagnadoux, F. (2020). Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 52, 101309. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101309>
- Bradley, T. D., Hall, M. J., Ando, S. I., & Floras, J. S. (2001). Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*, 119(6), 1827-1835. <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1827>
- Cade, B. E., Dashti, H. S., Hassan, S. M., Redline, S., Karlson, E. W. (2020). Apnea del sueño y mortalidad y hospitalización por COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(10), 1462-1464. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202006-2252LE> (Consultado enero 2022)
- Castro, R. G., Anzules Cuzco, L. N., Rubira Clavijo, A. J., Sánchez Acuña, E. J., Morocho Anchatuña, J. R., Carreño Ramos, J. E., Valle Pinargote, J. D., Barberan Quiroz, M. D., Montesdeoca Pazmiño, M. L., Peñaherrera Cepeda, R. A., Moncayo Valencia, C. J. & Niola Toasa, A. G. (2021). Índices de disnea de Borg y MRC percibida en pacientes COVID-19 persistente con hipertensión pulmonar. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 61, 70-77. <https://doi.org/10.52808/bmsa.7e5.61e2.008>
- Centers for Disease Control and Prevention, CDC. (2021). People with Certain Medical Conditions, guidance on individuals at higher risk of severe COVID-19 disease. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. (consultado enero 2022).
- Chiner, E., Llombart, M., Valls, J., Pastor, E., Sancho-Chust, J. N., Andreu, A. L., Sánchez-de-la-Torre, M. & Barbé, F. (2016). Association between obstructive sleep apnea and community-acquired pneumonia. *PLoS One*, 11(4), e0152749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152749>
- Cruces-Artero, C., Hervés-Beloso, C., Martín-Miguel, V., Hernáiz-Valero, S., Lago-Deibe, F. I., Montero-Gumucio, M., Orge-Amoedo, M., Roca-Pardiñas, J., & Clavería, A. (2019). Utilidad diagnóstica del cuestionario STOP-Bang en la apnea del sueño moderada en atención primaria. *Gaceta Sanitaria*, 33(5), 421-426. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.05.003>
- Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Ernst, G., sabán, M., Schiavone, M., Blanco, M., Salvado, A., & Borsini, E. (2020). Prevalencia y características de apneas obstructivas de sueño según gravedad. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 80, 479-486. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-5-indice/prevalencia-apneas/>. (Acceso enero 2022).

- Gonzaga, C. C., Gaddam, K. K., Ahmed, M. I., Pimenta, E., Thomas, S. J., Harding, S. M., Oparil, S., Cofield, S. S., & Calhoun, D. A. (2010). Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM*, 6(4), 363–368. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919667/> (Acceso enero 2022).
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. R., Scandroglio, A. M., Storti, E., Cecconi, M., & Pesenti, A. (2020). Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*, 323(16), 1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Jelic, S., Padeletti, M., Kawut, S. M., Higgins, C., Canfield, S. M., Onat, D., Colombo, P., Basner, R. C., Factor, P., & LeJemtel, T. H. (2008). Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 117(17), 2270-2278. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512>
- Kim, J. S., Podolanczuk, A. J., Borker, P., Kawut, S. M., Raghu, G., Kaufman, J. D., Hincley, K., Hoffman, E. A., Barr, R. G., Gottlieb, D., Redline, S. S., & Lederer, D. J. (2017). Obstructive sleep apnea and subclinical interstitial lung disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Annals of the American Thoracic Society*, 14(12), 1786-1795. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201701-091OC>
- Kochi, A. N., Tagliari, A. P., Forleo, G. B., Fassini, G. M., & Tondo, C. (2020). Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 31(5), 1003-1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>
- Kravitz, M. B., Yakubova, E., Yu, N., & Park, S. Y. (2021). Severity of Sleep Apnea and COVID-19 Illness. *OTO open*, 5(2), 2473974X211016283 <https://doi.org/10.1177%2F2473974X211016283>
- Lavie, L. (2015). Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep medicine reviews*, 20, 27-45. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.07.003>
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology*, 109(5), 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- Maas, M. B., Kim, M., Malkani, R. G., Abbott, S. M., & Zee, P. C. (2021). Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Springer Nature Switzerland*, 25 (2), 1155-1157. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02203-0>
- Miller, M. A., & Cappuccio, F. P. (2021). A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep medicine reviews*, 55, 101382. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101382>
- Morales-Blanhir, J. E., Valencia-Flores, M., & Lozano-Cruz, O. A. (2017). El síndrome de apnea obstructiva del sueño como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y su asociación con hipertensión pulmonar. *Neumología y cirugía de tórax*, 76(1), 51-60. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462017000100051&lng=es&tlng=es (Acceso enero 2022).
- Organización Mundial de la Salud, OMS. (2020). Guidance on COVID-19 and NCDs, 2020. Disponible en <https://www.paho.org/en/ncds-and-covid-19> (Acceso enero 2022).
- Peppard, P. E., & Hagen, E. W. (2018). The last 25 years of obstructive sleep apnea epidemiology—and the next 25?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 197(3), 310-312. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1614PP>
- Public Health England (PHE) (2020). Staying alert and safe (social distancing). Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people/guidance-on-social-distancing-for-everyone-in-the-uk-and-protecting-older-people-and-vulnerable-adults> (Acceso enero 2022).
- Richard, W., Kox, D., den Herder, C., Laman, M., van Tinteren, H., & de Vries, N. (2006). The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 263(10), 946-950. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0090-2>
- San Román, J. A., Uribarri, A., Amat-Santos, I. J., Aparisi, Á., Catalá, P., & González-Juanatey, J. R. (2020). La presencia de cardiopatía agrava el pronóstico de los pacientes con COVID-19 [The presence of heart disease worsens prognosis in patients with COVID-19]. *Revista española de cardiología*, 73(9), 773–775. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.022>

- Shahar, E., Whitney, C. W., Redline, S., Lee, E. T., Newman, A. B., Nieto, F. J., O'connor, G. T., Boland, L., Schwartz, J. E. & Samet, J. M. (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(1), 19-25. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.2001008>
- Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A., & Azeredo Bittencourt, L. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep medicine*, 11(5), 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
- Tufik, S., Gozal, D., Ishikura, I. A., Pires, G. N., & Andersen, M. L. (2020). Does obstructive sleep apnea lead to increased risk of COVID-19 infection and severity? *Journal of clinical sleep medicine*, JCSM, 16(8), 1425–1426. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8596>.
- Young, T., Peppard, P. E., & Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 165(9), 1217-1239. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H. & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)