



Fenotipos clínicos en el síndrome de apnea obstructiva del sueño

Clinical phenotypes in obstructive sleep apnea

Jorge Jorquera^a, Pilar Sanchez^b

^a Centro de Enfermedades Respiratorias y Grupo de Estudio de Trastornos Respiratorios del Sueño (GETRS), Centro del Sueño. Clínica los Condes. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 19 05 2021.

Aceptado: 01 09 2021.

Palabras clave:

Apnea del Sueño;
Fenotipos Clínicos;
Medicina de Precisión;
Análisis Conglomerado;
Mortalidad
Cardiovascular.

Key words:

Sleep Apnea; OSA
Phenotyping; Precision
Medicine; Cardiovascular
Mortality.

RESUMEN

El síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción de vía aérea superior y es reconocida cada vez más, como un trastorno heterogéneo y complejo, proponiéndose múltiples fenotipos en base a su mecanismo patogénico, alteraciones polisomnográficas y la presentación clínica. El fenotipo clínico se enfoca en identificar características de un paciente basándose en signos, síntomas, antropometría, comorbilidades, medidas fisiológicas, anatómicas o respuesta al tratamiento. Al ser una enfermedad sub diagnosticada, de alta prevalencia y que produce elevada morbi-mortalidad, se debe estar atento a la pesquisa precoz y en las poblaciones de riesgo. Su diagnóstico se basa en el índice de apnea-hipopnea (IAH) y se requiere un IAH ≥ 5 eventos/hora para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, cada vez hay más evidencia que el IAH por sí solo es insuficiente para comprender la presentación clínica, respuesta al tratamiento, calidad de vida y mortalidad de los pacientes con apnea del sueño. El fenotipo clínico puede servir de este modo, para entender mejor las diferentes formas de presentación teniendo como finalidad la medicina personalizada con el objetivo de favorecer la conducta terapéutica individualizada. El objetivo de esta revisión es abordar los fenotipos clínicos y proponer una huella digital en los pacientes con apnea del sueño.

SUMMARY

Obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome is characterized by repetitive episodes of upper airway obstruction and is increasingly recognized as a heterogeneous and complex disorder, proposing multiple phenotypes based on its pathogenic mechanism, polysomnographic alterations, and clinical presentation. The clinical phenotype focuses on identifying a patient's characteristics based on signs, symptoms, anthropometry, comorbidities, physiological, anatomical measures or response to treatment. As it is an underdiagnosed disease of high prevalence associated to high morbidity and mortality, we must be alert to early screening and risk populations. Diagnosis is based on the apnea-hypopnea index (AHI) AHI ≥ 5 events/hour is required to confirm it, however, there is increasing evidence that AHI alone is insufficient to understand the clinical presentation, the response to treatment, the quality of life and the mortality of patients with sleep apnea. In this way, the clinical phenotype can serve to better understand the different forms of presentation and looks for a personalized medicine that favors an individualized therapeutic behavior. The aim of this review is to address clinical phenotypes and propose a fingerprint in patients with sleep apnea.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: jjorquera@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.09.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 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) se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción de vía aérea superior que ocurren durante el sueño, causan micro despertares y alteración de la estructura del sueño. Se presenta característicamente con somnolencia excesiva durante el día, sueño no reparador, trastorno del ánimo, irritabilidad, alteraciones de las funciones cognitivas y aquellos pacientes con AOS presentan más riesgo de desarrollar hipertensión arterial, alteraciones metabólicas y morbimortalidad cardio y cerebrovascular¹. Esta enfermedad afecta al 4-24% de los hombres y al 2-9% de las mujeres, e información nacional estima una prevalencia que puede llegar hasta un 30%, dependiendo del grupo etario, género e índice de masa corporal². Se estima que más del 80% de los pacientes con AOS moderado a severo no se encuentran diagnosticados³, constituyendo un problema de salud pública relevante. La confirmación diagnóstica se realiza a través de un estudio de polisomnografía o poligrafía respiratoria con un índice de apnea hipopnea (IAH) ≥ 5 eventos/hora, mientras que la AOS moderada a severo requiere un IAH ≥ 15 eventos/hora⁴. Sin embargo, la sospecha diagnóstica está fundada en una serie de variables clínicas, antropométricas y las comorbilidades existentes, pudiendo mejorar la pesquisa mediante el uso de modelos predictivos, encuestas o algunas variables antropométricas⁵. El tratamiento se basa en medidas de higiene de sueño, pérdida de peso, uso de dispositivo de avance mandibular, medidas posicionales, una serie de procedimientos quirúrgicos y/o uso de equipos de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)⁶, lo que hace necesario un enfoque diferenciado y personalizado para los pacientes.

MEDICINA PERSONALIZADA

A pesar de que la decisión terapéutica inicial se basa en la gravedad expresada a través del IAH, este índice no es capaz de capturar todos los aspectos necesarios en la evaluación del paciente, y a una gravedad similar medida según el IAH, expresan diferencias clínicas y perfiles sintomáticos distintos. La comprensión de un tratamiento dirigido a pacientes individuales en base a características específicas, fenotípicas y psicosociales, es lo que busca la medicina de precisión⁷. Es por eso que la AOS se reconoce cada vez más como un trastorno complejo y heterogéneo⁸ y trabajos recientes muestran que esta heterogeneidad se presenta en los dominios de severidad de la enfermedad⁹, actividad biológica, impacto en calidad de vida y fisiopatología⁷. Se han propuesto varios fenotipos de AOS: algunos en función del mecanismo patológico de colapso faríngeo que reflejan alteraciones anatómicas o funcionales¹⁰, otros en relación a alteraciones polisomnográficas que incluyen AOS posicional o AOS predominantemente durante el sueño REM¹¹ y el último en relación con su presentación clínica¹¹. El objetivo de este artículo es dar una mirada distinta en la evaluación clínica inicial de los pacientes con AOS, rompiendo los paradigmas estereotipados basados solo en la evaluación del

IAH que por sí solo es insuficiente para comprender la presentación clínica, la respuesta al tratamiento, calidad de vida y mortalidad de los pacientes con apnea del sueño. Los distintos fenotipos clínicos existentes nos servirán, para entender mejor las diferentes formas de presentación teniendo como finalidad la medicina personalizada con el objetivo de favorecer la conducta terapéutica individualizada.

FENOTIPOS CLÍNICOS EN LA AOS

El fenotipo es un conjunto de características visibles que un individuo presenta como resultado de la interacción entre su genotipo y el medio ambiente, entonces un genotipo particular puede expresarse como un fenotipo diferente en respuesta a distintas circunstancias ambientales¹². Habitualmente los métodos analíticos supervisados evalúan un fenotipo pre especificado basado en características únicas o múltiples, por ejemplo: el efecto de la edad o el género. Por otra parte, los métodos no supervisados, como el análisis de conglomerados, no requieren una clasificación a priori de los datos¹³ y tienen la ventaja de generar nuevos fenotipos basados en asociaciones únicas entre características que no son evidentes y de datos altamente multidimensionales⁷. La premisa es que las características que diferencian a los pacientes en diferentes grupos, representen diferentes mecanismos biológicos o etiopatogénicos que podrían impactar en el pronóstico, calidad de vida y respuesta a tratamiento. El fenotipo clínico se enfoca en identificar categorías únicas de pacientes basadas en una serie de variables como: síntomas, antropometría, demografía, comorbilidades, medidas fisiológicas y anatómicas, o capacidad de respuesta al tratamiento⁷.

Somnolencia diurna excesiva: Unas de las variables más estudiadas es la presencia de somnolencia diurna excesiva (SDE), se estima que hasta 70% de los pacientes pueden tener sueño excesivo con disminución de capacidad neurocognitiva¹⁴. La SDE modifica la relación entre IAH y la incidencia de hipertensión¹⁵, metabolismo de glucosa¹⁶ y la mortalidad¹⁷, por lo tanto, la AOS con SDE constituye un fenotipo único y tiene relevancia clínica.

Edad, género y raza: Otras variables extensamente estudiadas es la edad, el género y la raza que afectan la presentación y las consecuencias de AOS^{18,19}. Los adultos mayores²⁰ presentan una enfermedad más grave, aunque manifiestan igual o menor grado de somnolencia y menor impacto por el ronquido, presentando más insomnio y depresión que los sujetos más jóvenes. El impacto que presenta la disfunción cognitiva y alteraciones del ánimo en este grupo etario^{20,21}, es relevante y debe constituir un fenotipo distinto. En relación al género²² la AOS es menos frecuente en mujeres, sin embargo, durante la fase postmenopáusica tienen un riesgo similar al de los hombres y a pesar que presentan un IAH menor, los eventos respiratorios se concentran predominantemente durante el sueño REM¹⁹. Hemos

evidenciado que las mujeres al momento del diagnóstico son de mayor edad y más obesas, y aunque presentan una circunferencia cervical menor; y una enfermedad más leve, refieren más fatiga y cansancio, cefalea y presentan más insomnio y depresión²². Todos estos fenotipos descritos, sugieren categorías clínicamente relevantes, sin embargo, se basan en observaciones *a priori*, por lo que potencialmente se pierden asociaciones más complejas y fenotipos no identificados²³.

Análisis de conglomerados: No requiere una clasificación *a priori* de los datos y mediante este método se ha comenzado a fenotipificar los pacientes con AOS^{9, 24-28}. Ye et al.,⁹ identificó tres grupos de pacientes en una cohorte de apnea del sueño predominantemente masculina de Islandia: “somnolencia diurna excesiva” 42% de los estudiados, “sueño alterado/insomnio” 33% y “mínimamente sintomático” 25% de los estudiados. Los tres grupos presentaban IMC e IAH equivalente al igual que la proporción de hombres y las medidas de salud mental y física. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares difería significativamente y era notablemente más altas en el grupo “mínimamente sintomático”. Es muy importante reconocer que solo el 42% de esta población se presentaba con manifestaciones clínicas “típicas” de ronquido, apnea presenciada, sueño no reparador y somnolencia diurna excesiva por lo que debemos estar atento a la aparición de síntomas inespecíficos. El estudio de Gagnadoux et al.²⁵, cuyo objetivo fue identificar fenotipos clínicos y correlacionarlos con el tratamiento con CPAP, identificó 5 grupos: El grupo 1 “AOS femenino” caracterizado predominantemente por mujeres, con altas tasa de quejas de insomnio, síntomas depresivos, obesidad y comorbilidades asociadas. El grupo 4 “AOS levemente sintomático” con síntomas nocturnos y quejas de insomnio, pero una baja prevalencia de somnolencia diurna excesiva, síntomas depresivos y comorbilidades. El grupo 5 “AOS comórbido” incluyó un marcado predominio de pacientes masculinos mínimamente sintomáticos mayores de 65 años con una tasa alta de comorbilidades, y los pacientes de los grupos 2 y 3 presentaron síntomas típicos de AOS nocturnos y diurnos y síntomas depresivos. El grupo 2 difería del grupo 3 por un predominio masculino y comorbilidades más frecuentes. Después del ajuste por nivel socioeconómico, IAH y somnolencia, los grupos 1, 4 y 5 tuvieron una menor probabilidad de éxito del tratamiento con CPAP que los pacientes con AOS sintomático (grupo 2 y 3). Es decir, los grupos menos sintomáticos muestran tasas de tratamiento de CPAP exitosas un 50 a 75% más bajas que el grupo con somnolencia diurna excesiva. Un trabajo reciente de nuestro grupo²⁹, de la base de datos de SantOSA (apnea obstructiva del sueño de Santiago de Chile) que incluye 1310 pacientes (788 con AOS moderado a severo y 582 controles), analizó 17 variables mediante análisis de clase latente (conglomerados) para definir subgrupos clínicos y la asociación entre estos y mortalidad cardiovascular (CV). Encontramos cuatro grupos (Tabla 1): Grupo 1: “hombres sintomáticos con comorbilidades”: 32% de la muestra, grupo 2: “mujeres sintomáticas con comorbilidades”: (19,54%),

grupo 3: “hombres asintomáticos con comorbilidades”: (18,1%) y finalmente, el grupo 4: “hombres jóvenes sintomáticos sin comorbilidades”: que corresponde a casi a un tercio de la población (30,3%). (Tabla 1). Los grupos 1 y 2 que reúne hombres o mujeres mayores con comorbilidades CV importantes y síntomas relacionados con la AOS, se asociaron con peores medidas oximétricas (CT90 y ODI) y mayor tasa de mortalidad, sin embargo, el riesgo ajustado no fue significativa en el grupo de hombres, pero si en el de las mujeres donde la edad y el ODI se relacionaba independientemente con la mortalidad CV. Estos grupos presentan las manifestaciones clínicas más clásicas de la AOS y que son evaluadas en las unidades de trastornos respiratorios del sueño y su fenotipo es el que enseñamos habitualmente (estereotipo) en la escuela de medicina, un hombre obeso de cuello grueso que muestra somnolencia y tiene una carga metabólica elevada. En contraste, el grupo 2 fue similar a los informes anteriores en la literatura de un “subtipo femenino”^{9,25}. El grupo 3 que incluía hombres asintomáticos con comorbilidades CV se asoció significativamente a mortalidad CV en los análisis ajustados y no ajustados. El problema de este grupo es que el grado de sospecha de AOS es menor, sin embargo, con mayor mortalidad ajustada, por lo que podríamos llegar tarde al diagnóstico y al tratamiento adecuado. Es posible que la falta de representatividad de este grupo en los estudios de mortalidad CV sea la causa que no se haya probado la eficacia³⁰⁻³². Finalmente, el grupo 4 compuesto por individuos jóvenes no obesos sintomáticos sin comorbilidades CV presenta mortalidad similar al grupo control. Este grupo presenta un perfil similar a los pacientes que consultan en la clínica de otorrinolaringología³³.

HUELLA DIGITAL DE PACIENTES CON AOS

Con esta información, una de las estrategias empleadas por la medicina de precisión es la huella digital en que presenta de manera gráfica información clínica relevante con el fin de evaluar la enfermedad desde distintos aspectos y posibles cambios con del tratamiento. Martínez-García et al.⁷ proponen una huella digital que contiene tres dominios: gravedad de la enfermedad, actividad biológica e impacto en el paciente; cada uno de estos dominios contiene variables que pueden clasificarse como leve, moderado o severo (Figura 1). La línea que une las puntuaciones de cada una de las variables, forma esta huella digital clínica para ese paciente en particular (Figura 2). Nosotros proponemos una huella digital basada en las herramientas utilizadas en la práctica clínica habitual, manteniendo dominios señalados Martínez-García, e incorporando en el dominio de la gravedad, la presencia de AOS postural³⁴, y considerando algunos cambios en puntos de corte acuerdo basados en los datos nacionales del grupo de trabajo de trastornos respiratorios del sueño de Clínica Las Condes (GETRS CLC) (variables oximétricas e IMC). En el dominio del impacto en el paciente proponemos reemplazar *Hospital Anxiety and Depression Scale* por Escala de Beck validada en Chile y de uso habitual en nuestro equipo, esta propuesta deberá validarse en estudios prospectivos.

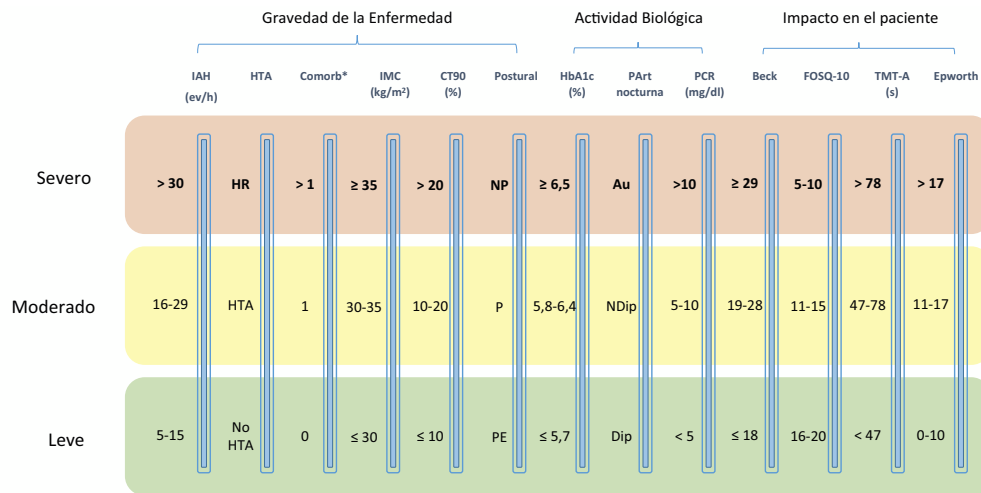
Tabla 1. Diferencias clínicas entre los diferentes grupos.

	Grupo 1 (n=252)	Grupo 2 (n=154)	Grupo 3 (n=143)	Grupo 4 (n=239)	Total (n=788)
Edad	58,11±12,4	63,56±11,71	54,32±13,2	48,04±12,03	54,76±13,45
IMC	32,19±5,12	32,35±6,83	30,95±3,64	29,77±3,99	31,18±4,9
Circunferencia de cuello	44,36±3,31	38,02±3,85	42,28±3,61	42,20±2,83	42,42±3,83
Puntaje Epworth	10,23±5,61	9,70±5,45	6,8±4,02	9,95±5,22	9,40±5,33
Flemons	53,53±3,72	46,00±4,59	47,84±5,24	47,84±5,24	49,27±5,78
Hombres (%)	99,20%	3,19%	88,19%	100%	85,05%
Consumo de tabaco (%)					
No fumador	40,87	64,89	40,55	48,53	45,79
Fumador	35,71	21,27	21,67	35,14	30,48
Ex fumador	23,41	13,82	37,76	16,3	22,35
Hipertensión (%)	92,85	74,46	45,45	1,67	51,23
DM2 (%)	23,01	19,14	10,48	3,34	13,59
DLP (%)	42,85	30,85	39,16	10,87	30,08
Enfermedad coronaria (%)	17,85	4,25	9,79	3,34	9,75
ACV (%)	4,76	5,31	2,79	0,41	3,02
Ronquido (%)					
Nunca: <1/mes	0	1	6,29	0	1,37
Ocasional: >1/mes y <1/semana	0	0	8,39	0	1,64
Frecuente: >1/semana y <5 semana	0	7,44	8,39	0	2,60
Habitual: >5/semana	100	91,48	76,91	100	94,35
Presencia de despertar repentino con falta de aliento (%)					
	100	78,72	2,79	95,39	76,64
Apneas presenciadas (%)					
No	0	23,39	88,81	2,09	21,14
Ocasional	6,34	5,31	4,19	12,55	7,82
Frecuente	20,23	15,95	2,09	18,41	15,52
A diario	73,41	55,32	4,89	66,94	55,49
Micrognatia (%)	5,15	13,82	2,79	2,09	4,80
Mortalidad (%)	4,76	3,89	3,49	1,25	4,53

IMC: Índice de masa corporal, ESE: Escala Somnolencia de Epworth; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, DLP: Dislipidemia; OH Alcohol, DS: Desviación Standard, ACV: Accidente cerebro vascular.

Los datos son expresados en media ± desviación estándar o porcentaje.

Figura 1. Huella digital clínica de apnea obstructiva del sueño



Adaptado de Ref. 7. IAH: Índice de apnea-hipopnea. HTA: hipertensión arterial. HR: hipertensión resistente. Comorb*: comorbilidades: incluye comorbilidades cardiovasculares (angina de pecho, infarto agudo al miocardio o fibrilación auricular), cerebrovasculares (accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular), respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o insuficiencia respiratoria). IMC: índice de masa corporal. CT90: porcentaje del tiempo de registro con una saturación <90%. NP: no postural. P: predominio postural. PE: postural estricto. Au: Aumento presión arterial nocturna. NDip: *Non-dipper*. Dip: *dipper*. PCR: proteína C reactiva. FOSQ10: *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*. TMT-A: *Trail Making Test A*.

Figura 2. Huella digital de dos pacientes con apnea obstructiva del sueño



Huella digital de dos pacientes con apnea obstructiva del sueño de carácter moderado según índice de apnea (IAH 15 a 30 ev/hr): el primero (paciente 1) sin hipertensión arterial, sin comorbilidades cardiovasculares, obeso, sin caída significativa de la saturación y apneas posturales, no refiere somnolencia significativa ni presentar trastorno de ánimo. El segundo (paciente 2) a pesar que también presenta una apnea de carácter moderado, tiene una hipertensión arterial refractaria con carga hipóxica y metabólica elevada y con mayor grado de somnolencia diurna excesiva. El paciente 1 se beneficiaría de tratamiento posicional y baja de peso, en cambio el segundo requerirá tratamiento con CPAP. IAH: Índice de apnea-hipopnea. HTA: hipertensión arterial. HR: hipertensión resistente. Comorb*: comorbilidades: incluye comorbilidades cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratorias. IMC: índice de masa corporal. CT90: porcentaje del tiempo de registro con una saturación <90%. NP: no postural. P: predominio postural. PE: postural estricto. Au: Aumento presión arterial nocturna. NDip: *Non-dipper*. Dip: *dipper*. PCR: proteína C reactiva. FOSQ10: *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*. TMT-A: *Trail Making Test A*.

DISCUSIÓN

Los pacientes AOS pueden presentarse con diferentes síntomas: somnolencia diurna excesiva, relato de ronquidos y apneas presenciadas, obesidad y en el contexto de mayor morbilidad cardiovascular, sin embargo, esta debe ampliarse hacia aquellos pacientes más oligosintomáticos y con síntomas asociados a insomnio y de la esfera neurocognitiva. El uso del IAH, aunque necesario, por sí solo parece insuficiente para comprender la presentación clínica, las respuestas al tratamiento, calidad de vida y mortalidad en la apnea del sueño. El fenotipo clínico puede servir de este modo, como un paso intermedio hacia la medicina personalizada en la AOS y el enfoque por conglomerados entregar información sobre la heterogeneidad sintomática e identificar fenotipos potenciales

y clínicamente relevantes. Sin embargo, se desconoce si estos fenotipos serán estables en el tiempo o si los individuos hacen una transición entre ellos, por lo que debemos intentar establecer vínculos de los fenotipos con resultados longitudinales significativos, más allá de la sola reducción del IAH, como podría ser la respuesta de la presión arterial, adherencia a uso de CPAP, mortalidad, rendimiento neurocognitivo y resultados funcionales centrados en el paciente. La medicina de precisión nos permitiría la adecuada selección de pacientes para una terapia específica evitando así tratamientos que tendrán bajo impacto, poca adherencia o enfocar esfuerzos de adherencia en poblaciones especiales o reenfocar recursos en otras terapias menos eficaces, pero con mayor eficiencia por la mejor adherencia.

Declaración de conflicto de interés

El autor no tiene conflicto de interés en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2011;47(3):143-56. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2011.01.001. Erratum in: Arch Bronconeumol. 2011 Jul;47(7):378.
- Carrillo J, Vargas C, Cisternas Ay Olivares-Tirado P. Prevalencia de riesgo de apnea obstructiva del sueño en población adulta chilena. Rev Chil Enferm Respir 2017;33:275-283.
- Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. Medicine (Baltimore). 2014;93(9):e45. doi: 10.1097/MD.0000000000000045.
- 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.
- Labarca G, Dreyse J, Salas C, Gaete MI, Jorquera J. Performance of instruments aimed at detecting obstructive sleep apnea syndrome among individuals in Chile. J Bras Pneumol. 2019;46(1):e20190015. doi: 10.1590/1806-3713/e20190015.
- Jorquera J, Moreno A, Salas C, Labarca G. Apnea obstructiva del sueño: Cómo tratar a un paciente con una enfermedad leve a moderada sin CPAP. 2021. Enviado a Rev Med Chile.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Barbé F, Gozal D, Agustí A. Precision medicine in obstructive sleep apnoea. Lancet Respir Med. 2019 May;7(5):456-464. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30044-X. Erratum in: Lancet Respir Med. 2019;7(10):e32.
- Ayas NT, Owens RL, Kheirandish-Gozal L. Update in Sleep Medicine 2014. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(4):415-20. doi: 10.1164/rccm.201503-0647UP.
- Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, Benediksdóttir B, Gislason T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. Eur Respir J. 2014;44(6):1600-7. doi: 10.1183/09031936.00032314.
- Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. Sleep Med Rev. 2018;37:45-59. doi: 10.1016/j.smrv.2016.12.003.
- Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, Yan X, Bravata DM, Qin L, Selim BJ, Strohl KP, Redeker NS, Concato J, Yaggi HK. Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea. Thorax. 2018;73(5):472-480. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210431.
- ien GW, Ye L, Keenan BT, Maislin G, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, et al. Changing Faces of Obstructive Sleep Apnea: Treatment Effects by Cluster Designation in the Icelandic Sleep Apnea Cohort. Sleep. 2018;41(3):zxx201.
- Tarca AL, Carey VJ, Chen XW, Romero R, Drăghici S. Machine learning and its applications to biology. PLoS Comput Biol. 2007;3(6):e116. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030116.
- Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlin H, Pallesen S, Saxvig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2015;19(4):1387-93. doi: 10.1007/s11325-015-1155-5.
- Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ; Sleep Heart Health Study Group. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? Sleep. 2008;31(8):1127-32.
- Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Martínez P, Soriano JB, Piérola J, Agustí AG. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. Thorax. 2008;63(11):946-50. doi: 10.1136/thx.2007.093740.
- Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, Dinges DF, Pack AI. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. Sleep. 2011;34(4):435-42. doi: 10.1093/sleep/34.4.435.
- Dudley KA, Patel SR. Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2016;18:96-102. doi: 10.1016/j.sleep.2015.01.015.
- Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. Sleep Med Rev. 2008;12(6):481-96. doi: 10.1016/j.smrv.2007.11.003.
- Labarca G, Saavedra D, Dreyse J, Jorquera J, Barbé F. Efficacy of continuous

positive airway pressure (CPAP) for improvements in sleepiness, cognition, mood and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2020. pii: S0012-3692(20)30671-1. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.049.

21. Gooneratne NS, Vitiello MV. Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(3):591-627. doi: 10.1016/j.cger.2014.04.007.
22. Salas C, Dreyse J, Olivares MF, Contreras A, Nazar G, Letelier MF, Jorquera J. Características clínicas de los pacientes con apneas obstructivas del sueño: diferencias según género. *Rev Chil Enferm Respir*. 2019;35(2):104-110.
23. Burgel PR, Paillasseur JL, Roche N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int*. 2014;420134. doi: 10.1155/2014/420134.
24. Vavougiou GD, George D G, Pastaka C, Zarogiannis SG, Gourgoulialis KI. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J Sleep Res*. 2016;25(1):31-8. doi: 10.1111/jsr.12344.
25. Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, Pigeanne T, Leclair-Visonneau L, Bizieux-Thaminy A, et al.; Institut de Recherche en Santé Respiratoire des Pays de la Loire Sleep Cohort Group. Relationship Between OSA Clinical Phenotypes and CPAP Treatment Outcomes. *Chest*. 2016;149(1):288-90. doi: 10.1016/j.chest.2015.09.032.
26. Hierl T, Hümpfner-Hierl H, Frerich B, Heisgen U, Bosse-Henck A, Hemprich A. Obstructive sleep apnoea syndrome: results and conclusions of a principal component analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 1997;25(4):181-5. doi: 10.1016/s1010-5182(97)80073-x.
27. Joosten SA, Hamza K, Sands S, Turton A, Berger P, Hamilton G. Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis. *Respirology*. 2012;17(1):99-107. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02037.x.
28. Tsuchiya M, Lowe AA, Pae EK, Fleetham JA. Obstructive sleep apnea subtypes by cluster analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1992;101(6):533-42. doi: 10.1016/0889-5406(92)70128-W.
29. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Schmidt A, Rivera F, Letelier F, Jorquera J, Barbe F. A clinic-based cluster analysis in patients with moderate-severe obstructive sleep apnea (OSA) in Chile. *Sleep Med*. 2020;73:16-22. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.001.
30. Quan W, Zheng D, McEvoy RD, Barbe F, Chen R, Liu Z, et al.; SAVE Investigators. High Risk Characteristics for Recurrent Cardiovascular Events among Patients with Obstructive Sleep Apnoea in the SAVE Study. *EclinicalMedicine*. 2018;2-3:59-65. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.09.002.
31. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Durán-Cantolla J, Cabriada V, et al.; Spanish Sleep Network. 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*. 2020;8(4):359-367. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30271-1.
32. Labarca G, Dreyse J, Drake L, Jorquera J, Barbe F. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101312. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101312.
33. Salas C, Dreyse J, Contreras A, Nazar G, Astorquiza C, Cabezon R, Labarca G, Jorquera J. Differences in patients derived from otolaryngology and other specialties with sleep apnea. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;48(1):53. doi: 10.1186/s40463-019-0373-4.
34. Jorquera J, Labarca G, Dreyse J, Salas C. Diferencias clínicas en pacientes con apnea obstructiva del sueño de carácter postural. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33:14-20.