

Apnea obstructiva del sueño en REM y su relevancia clínica

Obstructive sleep apnea in REM and its clinical relevance

Diego Fernando Severiche Bueno¹, MD, Msc y María Angélica Bazurto Zapata², MD, Msc

Resumen

Introducción. La apnea de sueño en REM es una entidad que se presenta en un subgrupo de pacientes con apnea obstructiva del sueño, que ha generado interés en los últimos años. Aunque es una condición que se ha descrito desde hace varios años, sólo hasta ahora se han comenzado a investigar sus diferencias con respecto a la apnea obstructiva de sueño de predominio en sueño NREM. Es así como se ha buscado establecer la función del sueño REM y determinar las asociaciones que tiene con escenarios clínicos relevantes en la práctica diaria como la somnolencia diurna y la enfermedad cardiovascular. Este artículo revisa la importancia del sueño REM y describe la evidencia disponible con respecto a la apnea de sueño en REM y su posible asociación con la somnolencia diurna, la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad cardiovascular.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión narrativa de la literatura para explorar la información disponible sobre la AOS en REM. La búsqueda de estudios se extendió hasta mayo de 2023 y se llevó a cabo en las bases de datos Medline y Embase.

Resultados. La revisión destaca la importancia y fisiología del sueño REM, epidemiología de la AOS en REM; apnea de sueño en REM y somnolencia diurna; apnea de sueño en REM e hipertensión arterial sistémica; apnea de sueño en REM y enfermedad cardiovascular y el impacto clínico de los pacientes con AOS leve, dado que generalmente no son considerados para tratamiento con CPAP.

Conclusiones. En Colombia no existen estudios que comparen la AOS en REM y NREM en términos de somnolencia diurna, hipertensión arterial, enfermedad isquémica del corazón o enfermedad cerebrovascular. Además, ninguno de los estudios previos se ha realizado en poblaciones a gran altitud. Esto presenta una oportunidad

1. Médico Especialista en Neumología y Medicina Interna, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia. Orcid: 0000-0002-0976-3093
2. Médica Especialista en Neumología y Medicina Interna. Experta en medicina del sueño, jefe del Centro de Medicina del Sueño de la Fundación Neumológica Colombiana. Presidenta de la Asociación Colombiana de Medicina del Sueño-ACMES 2021-2023. Orcid: 0000-0001-9563-0539

Autor de correspondencia:

Diego Fernando Severiche Bueno.
Correo electrónico: diegosebu@unisabana.edu.co

Recibido: 18 de julio de 2023

Aceptado: 9 de septiembre de 2024

para avanzar en la investigación sobre esta condición y mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

Palabras Claves: apnea obstructiva del sueño; sueño REM; hipertensión; enfermedades cardiovasculares; somnolencia diurna.

Abstract

Sleep apnea in REM is an entity that occurs in a subgroup of patients with obstructive sleep apnea, which has generated interest in recent years. Although it is a condition that has been described for several years, it is only now that its differences concerning obstructive sleep apnea have begun to be investigated. This is how we have sought to establish the function of REM sleep and determine its associations with relevant clinical scenarios in daily practice, such as daytime sleepiness and cardiovascular disease. This article reviews the importance of REM sleep and describes the available evidence regarding REM sleep apnea and its association with daytime sleepiness, systemic arterial hypertension, and cardiovascular disease.

Materials and methods. A narrative literature review was conducted to explore the available information on OSA in REM. The search for studies lasted until May 2023 and was carried out in the Medline and Embase databases.

Results. The review highlights the importance and physiology of REM sleep, epidemiology of OSA in REM; sleep apnea in REM and daytime sleepiness; sleep apnea in REM and systemic arterial hypertension; sleep apnea in REM and cardiovascular disease and the clinical impact of patients with mild OSA, since they are not considered for CPAP treatment.

Conclusions. In Colombia, no studies compare OSA in REM and NREM regarding daytime sleepiness, arterial hypertension, ischemic heart disease, or cerebrovascular disease. In addition, none of the earlier studies have been conducted in high-altitude populations. This presents an opportunity to advance research on this condition and improve the clinical management of these patients.

Keywords: obstructive sleep apnea; REM sleep; hypertension; cardiovascular disease; daytime sleepiness.

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una condición relativamente frecuente, aunque la evaluación precisa de su epidemiología presenta desafíos debido a limitaciones metodológicas, como las variaciones en las muestras y en las técnicas utilizadas para la monitorización del sueño y la respiración. Se estima que la prevalencia de trastornos respiratorios del sueño moderados a severos es aproximadamente del 10 % en hombres de 30 a 49 años y del 3 % en mujeres de la misma franja etaria. Para el grupo de 50 a 70 años, las cifras ascienden al 17 % en hombres y al 9 % en mujeres (1). Hay subpoblaciones que tienen una mayor prevalencia como los obesos y los adultos mayores. No obstante, la prevalencia parece ser similar en Norte América, Europa, Australia y Asia (2). Al considerar la AOS únicamente bajo la definición de un índice de apnea-hipopnea obstructiva (IAH) de 5 o más eventos por hora, la prevalencia puede alcanzar el 24 % en hombres y el 9 % en mujeres de entre 30 y 60 años, según datos de la cohorte de Wisconsin (3,4). En Colombia, un estudio transversal que utilizó el cuestionario STOP-Bang, estimó que el 26.9 % de la población presenta un alto riesgo de padecer AOS (5). En el estudio Platino se reportó que el 8.6 % de los participantes en Bogotá experimentó pausas respiratorias.(5,6) Por otro lado, según la investigación de Rosselli y colaboradores, la prevalencia de la AOS en Colombia fue de 21.67 casos por cada 1.000 habitantes (7).

La AOS en REM es un subgrupo de esta condición en la que los episodios de apnea o hipopnea ocurren de manera predominante o exclusiva durante el sueño REM, que constituye solo el 20 % del tiempo total de sueño (8). Aunque la AOS en REM es un subgrupo específico, su impacto clínico no está completamente definido. No es claro si presenta una correlación similar con la morbilidad neurocognitiva y cardiometabólica ampliamente asociada con la AOS en el sueño NREM (8,9).

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura para explorar la información disponible sobre la AOS en REM. La búsqueda de estudios se extendió hasta mayo de 2023 y se llevó a cabo en las bases de datos Medline y Embase. Además, se empleó el método de bola de nieve para identificar los artículos más relevantes en el campo. Se utilizaron los términos MeSH: *sleep apnea*, *obstructive* y *sleep*, *REM* en la búsqueda. Se revisaron metaanálisis y artículos de revisión de diversos diseños metodológicos que incluyeran estos términos en sus títulos o resúmenes. Los artículos potencialmente relevantes fueron descargados en su totalidad a través de las bases de datos de la Universidad de La Sabana y la Universidad del Rosario para su lectura y análisis detallado, y se extrajo la información pertinente. Dado el tipo de diseño de la revisión, no fue necesario someterla a un comité de ética en investigación. Los autores de cada uno de los artículos revisados fueron citados en la sección de referencias.

Resultados

Importancia y fisiología del sueño REM

El sueño REM fue inicialmente identificado por la presencia distintiva de movimientos oculares rápidos. Sin embargo, este estado también se caracteriza en el electroencefalograma por una actividad cerebral de baja amplitud y frecuencia mixta, que se asemeja a la actividad durante el estado de vigilia. Además, durante el sueño REM se observa atonía muscular acompañada de contracciones musculares intermitentes, una activación del sistema autónomo y fluctuaciones en la temperatura corporal, lo que se traduce en un alto umbral para el despertar (10).

El sueño REM constituye alrededor del 20 % del tiempo total de sueño y se divide en dos fases: la fase fásica y la fase tónica. La fase fásica se distingue por episodios de movimientos oculares rápidos, que a menudo se acompañan de contracciones musculares intermitentes y, en ocasiones, un incremento en la actividad simpática. En contraste, la fase tónica se caracteriza por un tono muscular reducido y una disminución en la frecuencia de los movimientos oculares rápidos (Ver Figura 1) (11).

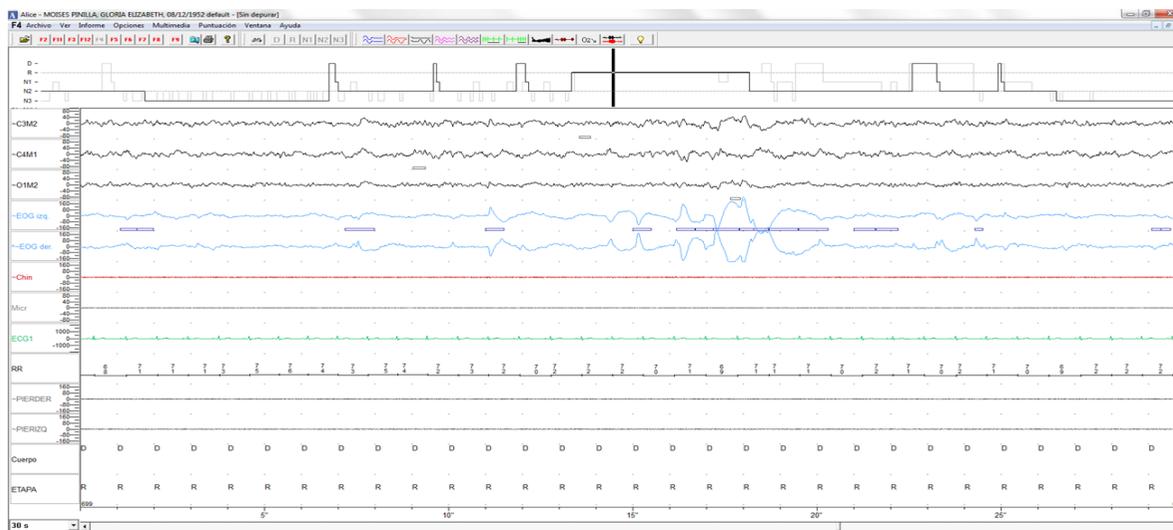


Figura 1. Sueño REM. EEG: con actividad de baja amplitud y frecuencia mixta; EOG: con movimientos oculares rápidos; EMG: con atonía muscular. EEG: electroencefalograma; EOG: electrooculograma; EMG: electromiografía. Imagen tomada de un paciente del Centro de Medicina de Sueño de la Fundación Neumológica Colombiana.

Aunque la función precisa del sueño REM aún no está completamente definida, investigaciones recientes sugieren que desempeña un papel crucial en el desarrollo cerebral. Se ha propuesto que las ráfagas de contracción muscular durante esta fase podrían contribuir al desarrollo del sistema sensoriomotor. Estas contracciones, que ocurren en un contexto de atonía muscular generalizada, podrían facilitar la identificación y localización de la actividad muscular en el cuerpo (10).

La evidencia actual sugiere que el sueño REM desempeña un papel importante en la formación y consolidación de ciertos tipos de memoria. Investigaciones sobre la privación del sueño REM y la inhibición de las neuronas GABA asociadas con la actividad theta en el hipocampo, han revelado alteraciones en la memoria espacial y emocional (10,12). Además, estudios recientes indican que el sueño REM podría promover el aprendizaje y la memoria al regular las sinapsis neuronales. En particular, un estudio dirigido por el Dr. Li y cols. demostró que el sueño REM contribuye a la poda, fortalecimiento y mantenimiento de las espinas dendríticas en las neuronas piramidales de la corteza motora tras el aprendizaje de una nueva tarea motora. Este estudio también encontró que el sueño REM facilita el aprendizaje y la consolidación de la memoria, al preservar nuevas sinapsis a través de espinas dendríticas dependientes del calcio (13).

El sueño REM también ha sido asociado con varias funciones adicionales, como la promoción de la plasticidad cortical, la restauración de la función aminérgica y el incremento de la creatividad. Además, se postula que el sueño REM podría actuar como un período de preparación para el despertar, ya que su duración tiende a aumentar gradualmente a lo largo del ciclo de sueño y la mayoría de los despertares suelen ocurrir tras este estado (13).

El sueño REM presenta respuestas fisiológicas distintas a las observadas en el sueño no REM (NREM). En el sueño REM, el sistema parasimpático predomina, especialmente durante la fase tónica, en la cual los episodios de actividad vagal pueden inducir bradicardia y, en algunos casos, pausas sinusales. Durante la fase fásica se producen ráfagas de actividad del sistema simpático que pueden provocar aumentos

repentinos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respiración, las cuales tienden a intensificarse en presencia de hipopneas, apneas o despertares. El aumento de la presión arterial se atribuye en parte a la vasoconstricción de los músculos esqueléticos mediada por el sistema simpático (14).

En cuanto al sistema endocrino, durante el sueño REM se observa que los niveles de renina alcanzan su mínimo, lo que resulta en una reducción del flujo urinario y un incremento en la osmolaridad de la orina. Además, se produce un aumento en el metabolismo de la glucosa (15). Es relevante destacar que durante el sueño REM, se pierde la capacidad de regular la temperatura corporal.

En el sueño REM la respiración es irregular y la respuesta a la hipoxemia y la hipercapnia se ve reducida debido a un descenso en los umbrales hipercápnico e hipoxémico. Esto se debe, en parte, a una disminución en la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos. Además, la inhibición de los músculos respiratorios accesorios del cuello y de la caja torácica contribuye a la hipoventilación. Asimismo, el umbral para despertar debido a la hipoxemia en el sueño REM es más bajo en comparación con el sueño NREM (16).

Epidemiología de la AOS en REM

La AOS en REM es un subgrupo de la AOS en la que los episodios de apnea o hipopnea ocurren de manera principal o exclusiva durante el sueño REM (8), como se ilustra en la Figura 2. Determinar la prevalencia de la apnea en sueño REM resulta complicado debido a las diversas definiciones utilizadas (Ver Tabla 1) (17,18). Estas definiciones pueden ser problemáticas, ya que, aunque indican un predominio de eventos en REM, podrían subestimar la relevancia del IAH en NREM. Además, la duración del sueño REM es un factor crucial; muchos estudios utilizan un umbral de al menos 30 minutos de sueño REM para definir la AOS en REM, aunque algunos emplean solo 10 minutos (17,18). En respuesta a estas inconsistencias, Mokhelsi propuso una definición más estricta: un IAH en sueño NREM menor a 5 eventos por hora, con un IAH en sueño REM superior a 5 eventos por hora, en personas con al menos 30 minutos de sueño REM (9).

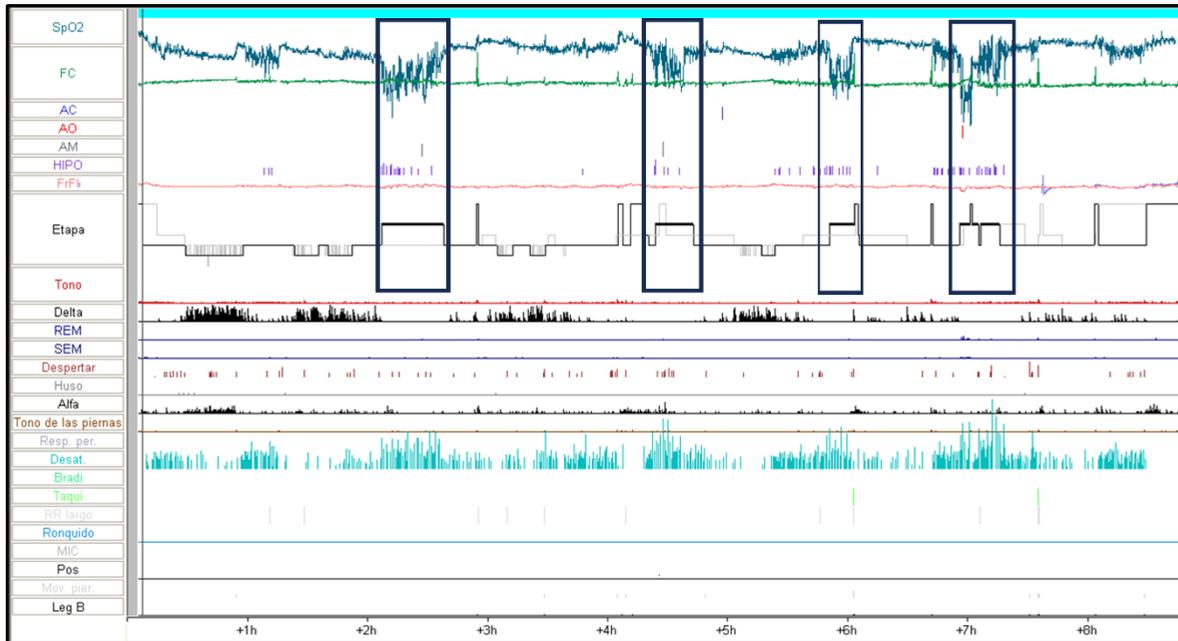


Figura 2. Apnea del sueño dependiente de sueño REM: eventos obstructivos casi exclusivamente en sueño REM con importante desaturación. EEG: electroencefalograma; EOG: electrooculograma; EMG: electromiografía.

Tabla 1. Definiciones de apnea del sueño en REM

Autores	IAH total	IAH REM	IAH _{NREM}	IAH _{REM} /IAH _{N-REM}	Duración REM
O'Connor(19)	5-25/hora	-	<15/hora	IAH _{REM} /IAH _{N-REM} ≥ 2	-
Haba Rubio(20)	≥5/hora	-	-	IAH _{REM} /IAH _{N-REM} ≥ 2	-
Koo(21)	≥5/hora	-	IAH ≤ 15/h	IAH _{REM} /IAH _{N-REM} ≥ 2	≥10 min
Cornwell(22)	≥5/hora	-	<8/hora	IAH _{REM} /IAH _{N-REM} ≥ 2	10.5 min
Moklhesi(9)	≥5/h	IAH ≥ 5/hora	IAH ≤ 5/hora	-	>30 min

Nota. IAH: índice de apnea hipopnea. Elaboración propia.

Uno de los primeros estudios en describir la prevalencia usando la definición de O'Connor encontró una prevalencia de 24 % en hombres y del 62 % en mujeres (19). La mayor prevalencia en mujeres ha sido documentada en otros estudios con una prevalencia entre el 4 % y el 21 % en hombres, y entre 35 % y el 40 % en mujeres (23,24). Esto contrasta

con la AOS en NREM, dado que se sabe que existe una mayor prevalencia en hombres con respecto a las mujeres (25).

Estos datos pueden variar según las definiciones utilizadas. Por ejemplo, Conwell y cols encontraron una prevalencia del 14 % al emplear una definición

más estricta, (22). Además, los criterios para definir las hipopneas también pueden influir en los resultados. Según Duce y cols, el cambio en la definición de hipopneas en 2012 respecto a la de 2007 resultó en una diferencia significativa en el IAH en REM, con tasas de 15.7 % frente a 2.2 % (26).

En cuanto a la edad parece ser que las mujeres por encima de los 50 años tienen mayor riesgo según un estudio clínico realizado en Japón (27), lo cual contrasta con estudios previos que mencionaban que la AOS en REM era más común en individuos jóvenes (20,22,23,28). Con respecto al índice de masa corporal (IMC), el estudio de Moraes y cols. documentó que un IMC alto se asoció con una duración más corta del sueño valorado con actigrafía y con polisomnografía (PSG), observando además un sueño REM y un sueño de onda lenta más corto con una eficiencia de sueño menor (29). Con respecto a la AOS en REM los datos son contradictorios, dado que el estudio de Sakao y cols. sugirió que los pacientes con AOS en REM tenían un IMC más bajo que aquellos con AOS en NREM (28). No obstante, el estudio del Dr. Ozdilekcan y cols. encontró lo contrario (30).

Apnea de sueño en REM y somnolencia diurna

La implicación clínica de la AOS de predominio en REM aún no está completamente definida. Con relación a la somnolencia diurna, Kass y cols identificaron una posible asociación en pacientes con un índice de alteraciones respiratorias superior a 10/hora durante el sueño REM (31). No obstante, un estudio realizado en 2010 por Chami y cols presentó resultados contradictorios, al no encontrar una relación entre la AOS en REM y la somnolencia diurna, medida mediante el cuestionario de Epworth (32). Este hallazgo es consistente con dos estudios anteriores que también utilizaron la prueba de latencia múltiple para evaluar la somnolencia y no encontraron asociación (33,34). Además, el estudio de Geckil y cols no evidenció diferencias en la somnolencia diurna, aunque sí observó una mayor incidencia de depresión y ansiedad, evaluada mediante la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) (35).

Adicionalmente, un estudio realizado en pacientes con somnolencia diurna buscó comparar si había

diferencias entre aquellos con AOS en REM vs. NREM y no encontró diferencias entre los dos grupos (36). No obstante, Varga y cols. en 2014 realizaron un estudio en pacientes con AOS severa en tratamiento con presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP por sus siglas en inglés), retirando el CPAP únicamente durante el sueño REM encontrando que, si bien no hubo cambios con respecto a la somnolencia diurna, si había un efecto deletéreo sobre la memoria de navegación espacial en adultos mayores, sugiriendo un rol del sueño REM en este tipo de memoria (37). No está definido aún si la memoria de navegación espacial es un desenlace clínico relevante en pacientes con AOS en REM y AOS.

Apnea de sueño en REM e hipertensión arterial sistémica

Según los datos de la cohorte de Wisconsin, se observó que la AOS en REM se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica (HAS), con aumento del riesgo a medida que aumentaba el IAH en REM (38). Adicionalmente, un análisis longitudinal de esta misma cohorte mostró que la AOS en REM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HAS sistólica y diastólica *dipping* (descenso <10 % durante la noche respecto al día) (39). Otro estudio reciente con una muestra de 11.643 pacientes mostró que un mayor índice de alertamientos en AOS en REM, era un predictor para el desarrollo de HAS, encontrando adicionalmente que el índice alertamiento no demostró una asociación en pacientes con AOS en NREM (40).

Recientemente, Falla y cols investigaron el impacto del IAH en REM sobre la prevalencia de hipertensión en una cohorte, con el objetivo de explorar las asociaciones entre el IAH en REM y el IAH en NREM, con los niveles de presión arterial matutina y vespertina. Este estudio es pionero en describir el riesgo de hipertensión tanto en la mañana como en la noche en una población referida para la realización de una PSG por sospecha de AOS. Se encontró que el IAH en REM se asocia de manera independiente con hipertensión matutina, mientras que esta asociación no se observa con el IAH en NREM después de ajustar por edad e IMC. Sin embargo, no se identificó

una relación significativa con hipertensión en la tarde, lo que podría estar influenciado por el uso de medicamentos antihipertensivos (41).

Sumado a esto se ha visto que los pacientes con AOS en REM vs. NREM tienen una velocidad del flujo carotídeo menor como marcador de mayor rigidez arterial (42) y que las mujeres con AOS en REM tienen un aumento del grosor de la íntima de la carótida, ambos signos tempranos de arterioesclerosis, factor de riesgo conocido para desarrollar enfermedad cardiovascular (43).

Apnea de sueño en REM y enfermedad cardiovascular

Aunque se ha observado una menor incidencia de eventos cardiovasculares en cohortes de pacientes con AOS que reciben tratamiento con CPAP, en comparación con aquellos que no lo utilizan, estos resultados no se han replicado en ensayos clínicos ni en metaanálisis. Esta falta de coincidencia ha llevado a la búsqueda de hipótesis que puedan explicar esta discrepancia. Entre las posibles explicaciones, se ha examinado el impacto específico de la AOS en REM (44).

Durante las primeras horas en la mañana después del despertar hay un aumento en la frecuencia de eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio y eventos cerebrovasculares y, está documentado como se mencionó previamente, que durante el sueño REM hay una activación simpática considerable. Adicionalmente, aquellos pacientes con AOS en REM tienen apneas más prolongadas y se desaturan con mayor frecuencia (45-47). Estas condiciones en la AOS en REM podrían conferir un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. En estudios recientes se ha observado que una duración corta del sueño (<6 horas) puede ser un factor de riesgo causal potencial para el desarrollo de infarto agudo de miocardio y que un sueño sano puede disminuir el riesgo de infarto en aquellos con un riesgo genético alto (48). Esto se podría explicar por un aumento de interleucinas proinflamatorias en el corazón como la

interleucina 1 β y la interleucina 18, que pueden tener un efecto deletéreo en la fracción de eyección y la fracción de acortamiento (49).

Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes con infarto agudo de miocardio, no se observó una asociación con marcadores de daño miocárdico, al comparar aquellos pacientes que tenían eventos respiratorios en REM vs. aquellos que los presentaban en NREM (50). No obstante, Aurora y cols. en una cohorte de 3.265 pacientes mostraron que la AOS severa en REM se asoció con una mayor incidencia del desenlace compuesto cardiovascular (ocurrencia de eventos fatales y no fatales de infarto agudo de miocardio, revascularización miocárdica, falla cardíaca congestiva y ECV). En este estudio la asociación fue más notable en aquellos que ya tenían enfermedad cardiovascular instaurada (51).

En un estudio multicéntrico dirigido por Aung y cols, que incluyó pacientes sometidos a una intervención percutánea coronaria en los últimos seis meses y que se les realizó un PSG, se observó una prevalencia de AOS en REM del 81 %. Esta prevalencia se definió como un IAH en REM ≥ 15 eventos por hora con al menos 30 minutos de sueño REM. Entre estos pacientes, el 50 % había sufrido un infarto de miocardio previo. Al comparar a estos pacientes con aquellos sin AOS en REM, se encontraron valores más altos del IMC y una mayor incidencia de hipertensión, diabetes e hipoxemia (44). No obstante, es crucial considerar que puede existir un sesgo de selección, ya que todos los pacientes fueron sometidos a una intervención percutánea coronaria antes de la PSG. Además, otros factores adicionales podrían haber influido en el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Por último, el estudio de Nishimura y cols. en pacientes con diabetes tipo 2 a los que se les realizó un PSG basal, documentó que el IAH en REM y no el IAH en NREM se correlacionó de manera independiente con el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), después de hacer el análisis ajustado a los diferentes factores de riesgo conocidos (52). Este hallazgo podría ser relevante dado que es conocido que los pacientes con ERC tienen un mayor riesgo cardiovascular (53).

Impacto clínico

Los pacientes con AOS leve generalmente no son considerados para tratamiento con CPAP (54), y muchos pacientes con AOS en REM se incluyen en esta categoría. Se ha señalado que el IAH (55,56) no es un buen predictor de resultados adversos, mientras que el índice de desaturación (57), junto con los tiempos de desaturación T85 y T90 (58), se han asociado a un mayor riesgo cardiovascular. En el sueño REM, los episodios de desaturación son más frecuentes debido a los cambios respiratorios característicos de esta fase (16). Por lo tanto, aunque los pacientes con AOS en REM pueden presentar peores índices de desaturación, como suelen ser clasificados como AOS leve, no se les considera para tratamiento con CPAP. Esto sugiere la necesidad de investigar si los pacientes con AOS leve, pero con AOS en REM, podrían beneficiarse de un tratamiento con CPAP.

Conclusión

La apnea de sueño en REM es un subgrupo que ha ganado creciente atención en la comunidad científica en años recientes. Su identificación es crucial debido al riesgo de subdiagnóstico; el IAH en estos pacientes suele ser más bajo en comparación con el IAH total en pacientes con AOS en NREM. Esto puede subestimar la gravedad y derivar en la omisión de tratamiento. Al igual que la AOS en NREM, la AOS en REM también muestra asociaciones significativas con enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, aunque aún no se ha establecido una conexión clara con la somnolencia diurna.

En Colombia no existen estudios que comparen la AOS en REM y NREM en términos de somnolencia diurna, hipertensión arterial, enfermedad isquémica del corazón o enfermedad cerebrovascular. Además, ninguno de los estudios previos se ha realizado en poblaciones a gran altitud. Esto presenta una oportunidad para avanzar en la investigación sobre esta condición y mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

Referencias

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
2. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43. doi: <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155mg>
3. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):920-9. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52>
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199304293281704>
5. Ruiz AJ, Sepulveda MA, Martinez PH, Munoz MC, Mendoza LO, Centanaro OP, et al. Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. *Sleep Sci.* 2016;9(2):100-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.slsoci.2016.05.008>
6. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67632-5)
7. Bottia S, Barrios-Bermúdez H, Rosselli D. Prevalencia de apnea de sueño en Colombia: un análisis de las bases de datos del Ministerio de Salud. *Revista Médica Iatreia.* 2024;37(1). doi: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.222>
8. Rishi AR, Rishi MA. Rapid eye movement related obstructive sleep apnea: Where do we stand? *Respir Investig.* 2021;59(5):589-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.06.006>
9. Mokhlesi B, Punjabi NM. “REM-related”

- obstructive sleep apnea: an epiphenomenon or a clinically important entity? *Sleep*. 2012;35(1):5-7. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.1570>
10. Peever J, Fuller PM. Neuroscience: A Distributed Neural Network Controls REM Sleep. *Curr Biol*. 2016;26(1):R34-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.11.011>
 11. Simor P, van der Wijk G, Nobili L, Peigneux P. The microstructure of REM sleep: Why phasic and tonic? *Sleep Med Rev*. 2020;52:101305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101305>
 12. Boyce R, Glasgow SD, Williams S, Adamantidis A. Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science*. 2016;352(6287):812-6. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad5252>
 13. Li W, Ma L, Yang G, Gan WB. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci*. 2017;20(3):427-37. doi: <https://doi.org/10.1038/nn.4479>
 14. Murali NS, Svatikova A, Somers VK. Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci*. 2003;8:s636-52. doi: <https://doi.org/10.2741/1105>
 15. Morgan D, Tsai SC. Sleep and the endocrine system. *Crit Care Clin*. 2015;31(3):403-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.10.002>
 16. Krimsky WR, Leiter JC. Physiology of breathing and respiratory control during sleep. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-864197>
 17. Varga AW, Mokhlesi B. REM obstructive sleep apnea: risk for adverse health outcomes and novel treatments. *Sleep Breath*. 2019;23(2):413-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1727-2>
 18. Pirzada AR, BaHammam AS. Rapid eye movement predominant obstructive sleep apnoea: prognostic relevance and clinical approach. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(6):514-522. doi: <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000817>
 19. 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):1465-72. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9904121>
 20. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*. 2005;128(5):3350-7. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3350>
 21. Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest*. 2008;134(6):1156-61. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.08-1311>
 22. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, et al. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath*. 2012;16(2):519-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0537-6>
 23. Koo BB, Dostal J, Ioachimescu O, Budur K. The effects of gender and age on REM-related sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2008;12(3):259-64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0161-7>
 24. Resta O, Carpanano GE, Lacedonia D, Di Gioia G, Giliberti T, Stefano A, et al. Gender difference in sleep profile of severely obese patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Respir Med*. 2005;99(1):91-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.05.014>
 25. Won CHJ, Reid M, Sofer T, Azarbarzin A, Purcell S, White D, et al. Sex differences in obstructive sleep apnea phenotypes, the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep*. 2020;43(5):zsz274. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz274>
 26. Duce B, Kulkas A, Langton C, Toyras J, Hukins C. The prevalence of REM-related obstructive sleep apnoea is reduced by the AASM 2012 hypopnoea

- criteria. *Sleep Breath.* 2018;22(1):57-64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1526-1>
27. Mano M, Hoshino T, Sasanabe R, Murotani K, Nomura A, Hori R, et al. Impact of Gender and Age on Rapid Eye Movement-Related Obstructive Sleep Apnea: A Clinical Study of 3234 Japanese OSA Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(6):1068. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16061068>
28. Sakao S, Sakurai T, Yahaba M, Sakurai Y, Terada J, Tanabe N, et al. Features of REM-related Sleep Disordered Breathing in the Japanese Population. *Intern Med.* 2015;54(12):1481-7. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4248>
29. Moraes W, Poyares D, Zalcman I, de Mello MT, Bittencourt LR, Santos-Silva R, et al. Association between body mass index and sleep duration assessed by objective methods in a representative sample of the adult population. *Sleep Med.* 2013;14(4):312-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.11.010>
30. Ozdilekcan C, Ozdemir T, Turkkani MH, Sur HY, Katoue MG. The association of body mass index values with severity and phenotype of sleep-disordered breathing. *Tuberk Toraks.* 2019;67(4):265-71. doi: <https://doi.org/10.5578/tt.69057>
31. Kass JE, Akers SM, Bartter TC, Pratter MR. Rapid-eye-movement-specific sleep-disordered breathing: a possible cause of excessive daytime sleepiness. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(1):167-9. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.1.8680674>
32. Chami HA, Baldwin CM, Silverman A, Zhang Y, Rapoport D, Punjabi NM, et al. Sleepiness, quality of life, and sleep maintenance in REM versus non-REM sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(9):997-1002. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200908-1304OC>
33. Chervin RD, Aldrich MS. The relation between multiple sleep latency test findings and the frequency of apneic events in REM and non-REM sleep. *Chest.* 1998;113(4):980-4. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.113.4.980>
34. Punjabi NM, Bandeen-Roche K, Marx JJ, Neubauer DN, Smith PL, Schwartz AR. The association between daytime sleepiness and sleep-disordered breathing in NREM and REM sleep. *Sleep.* 2002;25(3):307-14. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/25.3.307>
35. Geckil AA, Ermis H. The relationship between anxiety, depression, daytime sleepiness in the REM-related mild OSAS and the NREM-related mild OSAS. *Sleep Breath.* 2020;24(1):71-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01838-y>
36. Gabryelska A, Bialasiewicz P. Association between excessive daytime sleepiness, REM phenotype and severity of obstructive sleep apnea. *Sci Rep.* 2020;10(1):34. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56478-9>
37. Varga AW, Kishi A, Mantua J, Lim J, Koushyk V, Leibert DP, et al. Apnea-induced rapid eye movement sleep disruption impairs human spatial navigational memory. *J Neurosci.* 2014;34(44):14571-7. doi: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3220-14.2014>
38. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1158-67. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1136oc>
39. Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, Hla KM, Carter JR, Peppard PE. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep Cohort. *Thorax.* 2015;70(11):1062-9. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207231>
40. Ren R, Zhang Y, Yang L, Shi Y, Covassin N, Tang X. Sleep fragmentation during rapid eye movement sleep and hypertension in obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2023;41(2):310-5. doi: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003332>

41. Falla C, Young A, Pope A, O'Driscoll DM. Obstructive sleep apnea during REM sleep: effects on morning and evening blood pressure. *Sleep*. 2023;46(3). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac259>
42. Suzuki M, Shimamoto K, Tatsumi F, Tsuji T, Satoya N, Inoue Y, et al. Long-term outcomes regarding arterial stiffness and carotid artery atherosclerosis in female patients with rapid eye movement obstructive sleep apnea. *J Int Med Res*. 2022;50(9):3000605221121941. doi: <https://doi.org/10.1177/03000605221121941>
43. Ljunggren M, Lindberg E, Franklin KA, Ohagen P, Larsson M, Theorell-Haglow J, et al. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep is associated with early signs of atherosclerosis in women. *Sleep*. 2018;41(7). doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy099>
44. Aung AT, Kristanto W, Tan MJ, Koo CY, Xu PQ, Chin CW, et al. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep in patients after percutaneous coronary intervention: a multicenter study. *Sleep Breath*. 2021;25(1):125-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02057-6>
45. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328(5):303-7. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199302043280502>
46. Findley LJ, Wilhoit SC, Suratt PM. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985;87(4):432-6. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.87.4.432>
47. Chiu HY, Liu YY, Shiao TH, Su KC, Chou KT, Chen YM. Clinical Characteristics of Rapid Eye Movement-Related Obstructive Sleep Apnea: An Experience in a Tertiary Medical Center of Taiwan. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:1521-32. doi: <https://doi.org/10.2147/nss.s368659>
48. Daghlal I, Dashti HS, Lane J, Aragam KG, Rutter MK, Saxena R, et al. Sleep Duration and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1304-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.022>
49. Zhu Y, Chen X, Guo L, Wang L, Chen N, Xiao Y, et al. Acute sleep deprivation increases inflammation and aggravates heart failure after myocardial infarction. *J Sleep Res*. 2022;31(6):e13679. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.13679>
50. Real EB GJ, Navarro C, Bodí V, Bañuls MP, Racugno P, López-Lereu MP, Mommeneu JV, Heras C, Signes J. Structural cardiac changes during REM and non-REM sleep in patients with myocardial infarction. *European Respiratory Journal*. 2020;56(suppl 64):2546. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.2546>
51. Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, Kim JS, Punjabi NM. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):653-60. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1112oc>
52. Nishimura A, Kasai T, Matsumura K, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, et al. Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep in patients with diabetic kidney disease. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):453-60. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.8924>
53. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Bohm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-72. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050686>
54. Wimms AJ, Kelly JL, Turnbull CD, McMillan A, Craig SE, O'Reilly JF, et al. Continuous positive airway pressure versus standard care for the treatment of people with mild obstructive sleep apnoea (MERGE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):349-58. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30402-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30402-3)
55. Linz D, Loffler KA, Sanders P, Catcheside P, Anderson CS, Zheng D, et al. 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):2621-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.072>
56. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J*. 2019;40(14):1149-57. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy624>
57. Wang L, Ou Q, Shan G, Lao M, Pei G, Xu Y, et al. Independent Association Between Oxygen Desaturation Index and Cardiovascular Disease in Non-Sleepy Sleep-Disordered Breathing Subtype: A Chinese Community-Based Study. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:1397-406. doi: <https://doi.org/10.2147/NSS.S370471>
58. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(2):e1001599. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001599>