

# La apnea del sueño como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular

DR. CARLOS E. ROMERO <sup>1</sup>

A propósito de la revisión de Arce y colaboradores <sup>(1)</sup> sobre apnea del sueño (AS) y fibrilación auricular, nos ha parecido oportuno revisar otros puntos de contacto entre los disturbios respiratorios del sueño, en particular la AS y las enfermedades cardiovasculares (ECV). Somos conscientes de que nuestra visión puede estar sesgada por nuestra formación exclusivamente cardiológica.

Este es un tema vigente: desde hace muchos años se conocen manifestaciones cardiovasculares del sueño y sus alteraciones, pero desde hace sólo 15 años se advierte la asociación entre la AS y las ECV, tal como surge del análisis de la tabla 1.

Naturalmente, buena parte de las revisiones a las que hemos podido acceder son reiterativas. Entre los documentos más completos destacamos un *Scientific Statement* de la American Heart Association y el American College of Cardiology (SS/AHA/ACC) de 2008 que tiene precisamente por título *Sleep Apnea and Cardiovascular Disease* <sup>(2)</sup> y sendas publicaciones de los National Institutes of Health de EEUU <sup>(3,4)</sup>.

Otra publicación destacable, de carácter más general es el Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño, del Grupo Español de Sueño de setiembre de 2005 <sup>(5)</sup>.

Todas las publicaciones mencionadas están disponibles a texto completo en Internet.

## DEFINICIONES

En la tabla 2 presentamos algunas definiciones corrientes.

## SEVERIDAD

La tabla 3 muestra escalas de severidad habitualmente aceptadas.

## FRECUENCIA

Datos publicados por Punjabi y colaboradores <sup>(6)</sup> acerca de la prevalencia de la AS en población general se presentan en la tabla 4. Se estima que en EEUU hay 15 millones de pacientes adultos con AOS. No disponemos de datos de nuestro país.

En el Wisconsin Sleep Cohort Study, un estudio poblacional con 602 personas estudiadas con polisomnografía, se encontró una prevalencia de AOS de 24% en hombres y 9% en mujeres de entre 30 y 60 años de edad <sup>(7)</sup>.

## SINTOMATOLOGÍA

Los síntomas vinculados a la AS pueden ser nocturnos o diurnos, como muestra la tabla 5, tomada del Consenso Nacional Español <sup>(5)</sup>.

En un estudio uruguayo que incluyó 519 pacientes referidos para estudio con polisomnografía, de los cuales 171 tuvieron un diagnóstico de AS, se encontraron entre estos últimos las siguientes presentaciones clínicas: somnolencia diurna excesiva, síntomas durante el sueño y síndrome de hipoventilación-obesidad. Entre los motivos de consulta poco frecuentes se destacan: paro cardiorrespiratorio, síncope, traumatismo encefálico vinculado a accidente de tránsito y complicación postanestésica <sup>(8)</sup>. Entre estos pacientes había 137 hombres y 34 mujeres, conforme al reconocido predominio masculino entre los pacientes con AOS; el promedio del índice de masa corporal variaba, según la presentación clínica, entre 28.1 kg/m<sup>2</sup> (en 53 pacientes con síntomas durante el sueño) y 47.5 kg/m<sup>2</sup> (en 30 pacientes con hipoventilación-obesidad).

## DIAGNÓSTICO

Las opciones diagnósticas que propone el SS/AHA/ACC son: cuestionarios, monitoreo Holter, oximetría durante la noche, polisom-

1. Prof. de Cardiología. Facultad de Medicina, UdelaR.

Correo electrónico: romeroca@adinet.com.uy

Recibido julio 9, 2010; aceptado setiembre 4, 2010.

**TABLA 1.** NÚMERO DE PUBLICACIONES REGISTRADAS EN PUBMED CON LAS EXPRESIONES SLEEP, SLEEP APNEA, CARDIOVASCULAR Y CARDIOVASCULAR DISEASE EN EL TÍTULO.

<i>Expresiones en el título</i>	<i>Total de artículos</i>	<i>Total de revisiones</i>	<i>Total de artículos en 2009</i>	<i>Revisiones en 2009</i>
Sleep – cardiovascular	411 desde 1952	138	52	15
Sleep apnea – cardiovascular	199 desde 1982	84	21	7
Sleep apnea – cardiovascular disease	51 desde 1995	27	8	6

**TABLA 2.** DEFINICIONES DE TÉRMINOS.

Apnea	Cese del flujo de aire por más de 10 segundos
Hipopnea	Reducción del flujo de aire a menos de 50% del normal, en general con una reducción en la saturación de la oxihemoglobina. Las hipopneas que generan caídas en la saturación = 4% son las que se asocian con enfermedad cardiovascular.
Índice de apneas e hipopneas (IAH) o índice de alteración respiratoria	Frecuencia de apneas e hipopneas por hora de sueño.
Apnea obstructiva del sueño (AOS) o hipopnea obstructiva del sueño	Apnea o hipopnea resultantes del colapso (total o incompleto, respectivamente) de la faringe durante el sueño. Se acompaña de esfuerzo respiratorio.
Apnea central del sueño o hipopnea central del sueño	Apnea o hipopnea resultantes del cese (total o incompleto, respectivamente) del estímulo respiratorio a los músculos respiratorios durante el sueño: el esfuerzo respiratorio está ausente.
Síndrome de apnea del sueño	IAH de por lo menos 10 (o 15) episodios/hora, asociado a síntomas: ronquidos fuertes, sueño inquieto, disnea nocturna, cefalea en la mañana y somnolencia diurna.
Microdespertar (arousal)	Despertar transitorio (<10 s).

nografía en el domicilio/ambulatoria, polisomnografía nocturna intrahospitalaria.

**TRATAMIENTO**

Las opciones terapéuticas que propone el mismo documento son: terapia posicional, pérdida de peso, evitar alcohol y sedantes, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por su denominación en inglés *continuous positive airway pressure*), aplicaciones orales, cirugía (uvulopalatofaringoplastia, tonsilectomía, traqueostomía).

**MECANISMOS PATOGENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA APNEA DEL SUEÑO**

Diversos factores han sido incriminados, entre

**TABLA 3.** SEVERIDAD DE LA APNEA DEL SUEÑO SEGÚN EL ÍNDICE DE APNEAS/HIPOPNEAS.

	<i>IAH/ hora</i>
Sin AS	<5
Leve	5-14
Moderada	15-30 (para otros 15-39)
Severa	>30 (para otros >40)

los cuales el más trascendente es la hipoxia intermitente, y sus consecuencias: hiperactividad simpática (que produce aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial)<sup>(9)</sup>, disfunción endotelial<sup>(10)</sup>, estrés oxidativo<sup>(11)</sup>, inflamación<sup>(12)</sup> y resistencia a la insulina<sup>(13)</sup>. También se ha

**TABLA 4.** PREVALENCIA DE APNEA DEL SUEÑO EN DISTINTAS REGIONES DEL MUNDO.

	<i>Número de sujetos estudiados</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
EEUU	602	4,0%	2,0%
EEUU	1.741	3,9%	1,2%
Australia	485	3,1%	
India	250	7,5%	4,5%
China		4,1%	2,1%
Corea	457	4,5%	2,3%

**TABLA 5.** SÍNTOMAS FRECUENTES EN LA APNEA DEL SUEÑO.

<i>Nocturnos</i>	<i>Diurnos</i>
Ronquidos	Excesiva somnolencia
Apneas observadas	Sensación de sueño no reparador
Episodios asfícticos	Cansancio crónico
Movimientos anormales	Cefalea matutina
Diaforesis	Irritabilidad
Despertares frecuentes	Apatía
Nicturia (adultos) y enuresis (niños)	Depresión
Pesadillas	Dificultades de concentración
Sueño agitado	Pérdida de memoria
Insomnio	Disminución de la libido
Reflujo gastroesofágico	

reconocido la presencia de alteraciones pro-trombóticas: activación plaquetaria, aumento del fibrinógeno<sup>(14)</sup>, aumento del hematocrito<sup>(15)</sup> y la viscosidad de la sangre<sup>(16)</sup>. De la misma forma a ciertos fenómenos mecánicos, tales como la exagerada negatividad de la presión intratorácica en los episodios de apnea-hipopnea, que puede llegar a los -65 mmHg, se les ha considerado responsables de gradientes transmurales exagerados en aurículas, ventrículos y aorta<sup>(17,18)</sup>, y de inestabilidad autonómica y hemodinámica<sup>(19)</sup>; esas condiciones pueden llevar a aumentos del estrés parietal, de la postcarga, del tamaño auricular, a disfunción ventricular diastólica<sup>(20)</sup> y dilatación aórtica, que podría favorecer la disección<sup>(21)</sup>.

**ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

En todos los casos, la presencia de comorbilidades habituales en los pacientes con AOS

hace difícil establecer una relación causal entre las ECV y la AOS.

La comprensión cabal de las asociaciones entre AOS y ECV requeriría conocer, para cada una de las ECV, por ejemplo la hipertensión arterial, cuál es la prevalencia de la AOS en los hipertensos, cómo la presencia de AOS afecta su pronóstico, si la severidad de la AOS tiene alguna influencia en la evolución de los hipertensos, si el tratamiento de la AOS mejora el pronóstico de los pacientes hipertensos con AOS, y recíprocamente cuál es la prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes con AOS, cómo la presencia de hipertensión arterial afecta el pronóstico de los pacientes con AOS, si la severidad de la hipertensión arterial tiene alguna influencia en la evolución de los pacientes con AOS y si el tratamiento de la hipertensión arterial mejora el pronóstico de los pacientes con ambas patologías. Toda esta información debería estar disponible para las distintas ECV y para los distintos factores de riesgo y sus combinaciones,

en particular el síndrome metabólico, lo que obviamente no se ha logrado. Existe abundante información sobre la hipertensión arterial y la AOS (el documento de AHA/ACC incluye 51 fichas bibliográficas sobre el punto), pero faltan los grandes estudios randomizados que aporten evidencias concluyentes.

Han sido reconocidas asociaciones con diversas formas de ECV:

#### 1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Cerca de 60% de los pacientes con AOS tienen hipertensión arterial <sup>(22)</sup> y 30% de los hipertensos tienen AS, muchas veces no diagnosticada <sup>(23)</sup>, especialmente en aquellos hipertensos que no muestran el habitual descenso de la presión durante las horas de la noche (*nondippers*) <sup>(24)</sup>; esta falta del descenso de la presión arterial ha sido atribuida a la hiperactividad simpática vinculada a la hipoxia durante los episodios apneicos.

El VII informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure incluye a la AS como la primera causa identificable de hipertensión arterial <sup>(25)</sup>. En pacientes con hipertensión arterial refractaria –hipertensión arterial persistente bajo tratamiento a dosis máximas con tres antihipertensivos– se ha reportado una prevalencia de AS en 83% de los casos <sup>(26)</sup>.

Sin embargo, un artículo del Sleep Heart Health Study encontró que el riesgo de desarrollar hipertensión arterial en 2.470 pacientes con AOS sin hipertensión arterial al ingreso era en gran medida explicable por la presencia de obesidad como factor de riesgo asociado, aunque podría existir una relación independiente de la obesidad en pacientes con IAH > 30/hora (OR 1,51; IC 0,93-2,47) <sup>(27)</sup>.

El tratamiento de la AOS ha determinado sólo modestos descensos de la presión arterial en hipertensos con AOS. Un metaanálisis que incluyó 587 pacientes mostró descensos no significativos de la presión arterial (1,38 mmHg en la sistólica y 1,52 mmHg en la diastólica) <sup>(28)</sup>.

Tampoco se ha demostrado que el tratamiento de la hipertensión arterial mejore la AS de los pacientes con ambas patologías; por el contrario, en un reporte con cinco casos, se comunicó un empeoramiento de la AOS con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o, por el contrario, una mejoría al suspenderlos, lo que se atribuyó a la tos

y la inflamación orofaríngea que pueden producir estos fármacos <sup>(29)</sup>.

#### 2. INSUFICIENCIA CARDÍACA

En un estudio de 450 pacientes con insuficiencia cardíaca referidos a estudio polisomnográfico se encontró que 134 (30%) no tenían disturbios respiratorios del sueño, 148 (33%) tenían ACS y 168 (37%) AOS <sup>(30)</sup>. Esta alta prevalencia puede estar afectada por un sesgo en la indicación de los estudios. Análogamente, en otro estudio se encontró que 11 (55%) de 20 pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada tenían AS, sobre todo AOS <sup>(31)</sup>.

Los pocos estudios acerca de la eficacia del tratamiento de la AOS con CPAP en pacientes con insuficiencia cardíaca han mostrado resultados contradictorios en cuanto a cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. No hay datos firmes acerca de eventuales beneficios en la AS vinculados al tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con ambas patologías.

#### 3. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Un estudio con polisomnografía de 132 pacientes en rehabilitación luego de un ataque cerebrovascular encontró que 23 tenían AOS, 28 ACS y 2 AS mixta, lo que representa una prevalencia global de 40% <sup>(32)</sup>. En un seguimiento a 10 años de esos pacientes se encontró que quienes tenían AOS presentaron significativamente mayor mortalidad que los que no tenían AS (OR 1,76; IC 1,05-2,95). No se encontró que hubiera un mayor riesgo de muerte en los 28 pacientes con ACS.

Un artículo del Sleep Heart Health Study mostró una asociación entre el IAH y la incidencia de *stroke* isquémico, sobre todo en hombres, en un grupo de 5.422 personas sin historia de *stroke*. En un seguimiento de 8,7 años, los hombres con IAH en el cuartil superior (IAH > 19/hora) tuvieron un HR ajustado de *stroke* de 2,86 (IC 1,1-7,4) <sup>(33)</sup>.

#### 4. ARRITMIAS

Además de la asociación entre AS y fibrilación auricular, extensamente tratada en el artículo de Arce y colaboradores <sup>(1)</sup>, se ha reportado la presencia durante la noche de otras arritmias –taquicardia ventricular no sostenida, paro sinusal, bloqueo auriculoventricular de 2º grado, y extrasístoles ventricu-

lares frecuentes—, en hasta 50% de los pacientes con AOS<sup>(34)</sup>.

En otro artículo del Sleep Heart Health Study, que incluyó 228 pacientes con AS y un IAH>30/hora y 338 pacientes sin AS (IAH < 5/hora), el riesgo de que los pacientes con AS presentaran taquicardia ventricular no sostenida fue más de tres veces mayor (OR 3,40; IC 1,03-11,20) y el de extrasistolía ventricular compleja casi el doble (OR 1,74; IC 1,11-2,74) del de los pacientes sin AS, luego de realizar ajustes por edad, sexo, presencia de enfermedad coronaria e índice de masa corporal<sup>(35)</sup>.

Es interesante destacar que Gami y colaboradores encontraron en un estudio de 112 pacientes con AOS que fallecieron en forma súbita, que los pacientes con AOS tuvieron la mayor incidencia de muerte súbita durante la noche (46% de las muertes súbitas entre las horas 0 y 6 am), en contraste con lo que habitualmente sucede en la población general, en donde los episodios de muerte súbita predominan entre la hora 6 y el mediodía y sólo en 16% de los casos se producen durante la noche<sup>(36)</sup>. Este comportamiento anómalo puede atribuirse, entre otros factores, a la hipoxemia, hiperactividad adrenérgica, elevación de la presión arterial e hiperagregabilidad plaquetaria presentes en los episodios de apnea.

#### 5. ENFERMEDAD CORONARIA

Los pacientes con AOS tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria, y una peor evolución. Se ha reportado una prevalencia de AS en 142 pacientes con coronariopatía documentada que duplica a la prevalencia en 50 controles no coronarios<sup>(37)</sup>. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa aun después de ajustes según edad, índice de masa corporal, presencia de hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo. Un estudio de pacientes anginosos con coronariopatía documentada mostró un OR de sufrir un infarto en la evolución de 2.0 (IC 1,0-3,8) en pacientes con AOS con un IAH>20/hora en comparación con pacientes sin AOS<sup>(38)</sup>.

#### 6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Los pacientes con AOS tienen episodios nocturnos de aumento de la presión de la arteria pulmonar, consecuencia de la hiperreactividad vascular a la hipoxia. Un estudio de 220 pacientes consecutivos con AOS mostró una incidencia de 17% de pacientes con ligera elevación de la presión de arteria pulmonar (>20

mmHg), pero sólo dos tuvieron una presión >35 mmHg<sup>(39)</sup>.

#### 7. ENFERMEDAD RENAL EXTREMA

Entre 40% y 60% de los pacientes con enfermedad renal extrema tienen AS, en muchos casos mixta<sup>(40,41)</sup>. La coexistencia de hipertensión arterial, hiperactividad simpática, hipoxemia nocturna e hipertrofia ventricular izquierda que presentan los pacientes con AOS aumenta el riesgo cardiovascular, primera causa de muerte de los pacientes con enfermedad renal extrema.

#### 8. DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Se ha propuesto que la AOS podría asociarse a disfunción eréctil, teniendo en cuenta los posibles nexos entre ambas entidades: alteraciones neurales y hormonales y la disfunción endotelial. Esta posible vinculación no ha podido ser comprobada<sup>(42)</sup>.

Un estudio brasileño mostró que el uso de sildenafil aumentó el IAH en pacientes con AOS, lo que se atribuyó a la congestión de la vía aérea, relajación muscular y vasodilatación pulmonar que produce el óxido nítrico<sup>(43)</sup>.

#### 9. DIABETES

En 1.387 pacientes participantes del estudio Wiscosin Sleep Cohort se encontró que 14,7% de los pacientes con IAH > 15 /hora tenían diabetes, pero sólo 2,8% entre quienes tenían un IAH < 5 /hora. No se encontró que un IAH elevado fuera predictor de nuevos casos de diabetes en seguimiento de cuatro años<sup>(44)</sup>.

Otro artículo del Sleep Heart Health Study encontró asociación entre la glucemia alterada en ayunas, la intolerancia a la glucosa, la combinación de glucemia alterada en ayunas e intolerancia a la glucosa y diabetes oculta por un lado y un IAH > 10/hora por otro, en 2.588 pacientes sin diabetes conocida. Los respectivos OR ajustados por edad, sexo, raza, índice de masa corporal y medida de la cintura fueron 1,3, 1,2, 1,4 y 1,7 (todos significativos)<sup>(45)</sup>.

#### 10. ENFERMEDAD VASCULAR SUBCLÍNICA

Un estudio de 202 pacientes que habían sido sometidos a un estudio polisomnográfico en los tres años previos a la realización de una tomografía computada por rayos de electrones (EBCT por *electron-beam computed tomography*), la presencia de calcificaciones coronarias se asoció a la severidad de la AOS, valorada por el IAH<sup>(46)</sup>.

En un estudio llevado a cabo en 40 pacientes con AOS y 24 controles se encontró que los pacientes con AOS tenían menor vasodilatación mediada por flujo, mayor espesor íntima-media y mayor rigidez aórtica <sup>(47)</sup>.

En un artículo del Sleep Heart Health Study se encontró una asociación entre la presencia de placas carotídeas y el espesor íntima-media, por un lado, y el IAH, por otro, en 985 pacientes sin historia previa de enfermedad coronaria o *stroke* con estudios polisomnográfico y vasculares, de los cuales 396 (40%) tenían placas carotídeas. Sin embargo, esta asociación perdió significación estadística cuando se realizó el análisis multivariado teniendo en cuenta los otros factores de riesgo cardiovascular presentes en la muestra. En particular la prevalencia de placas carotídeas fue diez veces mayor en pacientes con IAH del cuartil superior comparada con la de los pacientes del cuartil inferior (OR no ajustado 10,7), pero esa relación descendió a 1,25 en el estudio multivariado <sup>(48)</sup>.

#### 11. OBESIDAD

La obesidad es la principal causa aislada de AOS. La reducción del peso puede disminuir el IAH, mejorar la eficiencia del sueño, disminuir los ronquidos y mejorar la oxigenación. La cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz de la AOS en casos de obesidad mórbida <sup>(49)</sup>.

#### 12. CUALQUIER ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El proyecto Sleep Heart Health Study, estudio multicéntrico implementado por el National Heart, Lung & Blood Institute de EE.UU., en curso desde 1994, con una producción científica abundante, de la cual ya hemos mostrado varios resultados, está analizando la evolución de 6.424 pacientes mayores de 40 años a quienes se realizó polisomnografía en sus domicilios. Uno de los estudios descriptivos de la población mostró una mediana de IAH de 4,4/hora; 16% tenían al menos una manifestación de ECV y el riesgo de presentarla aumentó con el incremento del IAH. En un análisis multivariado, y tomando como referencia el cuartil inferior de IAH, los pacientes del 2º cuartil tenían un OR de 0,8 (0,77-1,24), los del 3º 1,28 (1,02-1,61) y los del 4º 1,42 (1,13-1,78). Comparando el riesgo de presentar ECV específicas de los pacientes del 4º cuartil con respecto a los del cuartil inferior resultaron: OR (ajustados) para insuficiencia cardíaca 2,38 (1,22-4,62), para enfer-

medad cerebrovascular 1,58 (1,02-2,46), y para enfermedad coronaria 1,27 (0,99-1,62). La conclusión es que, en un análisis multivariado, grados leves a moderados de AS se asocian con modestos aumentos del riesgo de distintas expresiones de ECV <sup>(50)</sup>.

#### CONCLUSIONES

Traducimos las conclusiones de Parish: en base a la evidencia hasta ahora acumulada en la literatura, la AOS aparece como un importante factor de riesgo para el desarrollo de ECV. Claramente, se necesitan más estudios para conocer los mecanismos que puedan explicar esta relación y estudiar el efecto de tratamientos con CPAP o cirugía en la progresión de la ECV en pacientes con AOS. Los clínicos que atienden pacientes con ECV y cerebrovascular deberían estar atentos a estas asociaciones y tratar de identificar pacientes con AOS <sup>(51)</sup>.

El documento de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU termina con la siguiente conclusión (traducción nuestra): La AOS se asocia fuertemente con la incidencia y mala evolución de la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y ataques cerebrovasculares. Además, la obesidad y la edad, ambas en aumento en la población general, son factores de riesgo tanto de AOS como de insuficiencia cardíaca. El tratamiento de la AOS revierte completamente sus consecuencias cardiovasculares (en el texto original: *Treatment of OSA completely reverses its cardiovascular consequences*). Por lo tanto, la AOS debe ser considerada un importante factor de riesgo cardiovascular modificable.

El SS/AHA/ACC concluye, entre otros aspectos, y tratando en conjunto la AOS y la ACS (traducción nuestra):

- En el contexto de las epidemias actuales de obesidad, hipertensión arterial, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca, es probable un aumento de la prevalencia y consecuencias de ambas formas de AS: AOS y ACS.
- Desafíos a superar:
  - ausencia general de una educación estructurada sobre medicina del sueño en los programas de entrenamiento cardiovascular;
  - obstáculos logísticos y económicos en el diagnóstico y tratamiento de la AS;
  - comorbilidades frecuentes, incluyendo

la obesidad, oscurecen un claro conocimiento de cualquier consecuencia cardiovascular atribuible a la AS en forma independiente;

- las opciones terapéuticas variadas, en general basadas en dispositivos, suelen no ser bien toleradas por los pacientes, especialmente en la ACS;
  - ausencia de estudios longitudinales robustos de intervención que apunten a definir si el tratamiento de la AS confiere algún beneficio tangible en términos de eventos cardiovasculares.
- Pasos próximos importantes en el conocimiento y tratamiento de la AS, como forma de prevenir y mitigar las ACV, deben incluir la caracterización de los mecanismos fundamentales de la afección, identificar opciones terapéuticas económicas y mejor toleradas, confirmar si el tratamiento atenúa la morbimortalidad cardiovascular y definir metas terapéuticas apropiadas y beneficios costo efectivos del tratamiento.

Nuestras conclusiones:

- Existe una clara asociación entre AOS y ECV.
- Se han descrito mecanismos biológicamente plausibles por los cuales la AOS podría producir ECV.
- La AOS y las ECV comparten varios factores de riesgo o comorbilidades.
- El análisis multivariado de las asociaciones entre AOS y ECV reduce notablemente el rol de la AOS como predictor independiente de ECV.
- No obstante, ambas entidades afectan de tal forma la calidad y la expectativa de vida de los pacientes que las padecen, que ambas merecen ser tratadas, independientemente del hecho de que estén o no afectadas por una relación de “causa-efecto”.
- Diversos factores de riesgo/enfermedades vinculados a AOS y ECV (obesidad, hipertensión arterial, diabetes, hábitos higiénico-dietéticos inadecuados, envejecimiento poblacional, etc.) tienen prevalencia creciente en la sociedad actual, por lo cual es de temer un aumento de la AOS y las ECV, con un impacto notable en la salud de la población.
- Respetuosamente señalamos nuestra discrepancia con la aseveración del documento de los Institutos Nacionales de Salud de

EEUU, en el sentido de que el tratamiento de la AOS revierte completamente sus consecuencias cardiovasculares; antes bien entendemos que ambas, AOS y ECV, deben ser integralmente tratadas, y que para tratar adecuadamente a sus pacientes, los médicos que asisten a enfermos con AOS deben tener en cuenta la posibilidad de que tengan ECV, e inversamente, quienes atienden pacientes con ECV deben estar atentos a que presenten AOS.

#### ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA APNEA CENTRAL DEL SUEÑO

Aunque la consecuencia inmediata de los episodios apneicos sea la misma (hipoxia), los mecanismos que los producen son totalmente distintos en la AOS y en la ACS. En la primera existe un aumento de la resistencia de la vía aérea contra el cual luchan los músculos respiratorios; en la segunda hay una disminución o cese de la actividad de los músculos respiratorios de causa central –nerológica–. Igualmente, es concebible que la respuesta a la hipoxia sea diferente en uno y otro casos, dependiendo, entre otros posibles factores, de la forma de respuesta del sistema neurovegetativo.

Un elemento distintivo de la ACS es la presencia de episodios de respiración de Cheyne-Stokes, con un patrón respiratorio creciente-decreciente y apnea/hipopnea central entre los episodios.

La prevalencia de la ACS es menor que la de la AOS en población general. En base a los datos publicados sobre 4.872 personas del Sleep Heart Health Study y tomando como corte dos o más episodios de apnea/hora, pudimos calcular que el número de pacientes con AOS fue 11 veces mayor que el de los que presentaron ACS (29,8% versus 2,8%)<sup>(52)</sup>.

La ACS tiene mayor prevalencia en hombres que en mujeres, y aparece sobre todo en pacientes añosos. Pueden coexistir en un mismo paciente AOS y ACS.

La ACS aparece vinculada a insuficiencia cardíaca, *stroke* y edad avanzada. La respiración de Cheyne-Stokes a insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, aun en ausencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, trastornos neurológicos –incluyendo los neurovasculares– y demencia<sup>(2,52)</sup>. Los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia de ACS que los no diabéticos<sup>(53)</sup>.

Desde el punto de vista de la asociación de

AS y ECV la diferencia fundamental entre la AOS y la ACS es que la primera -con mayor o menor grado de evidencia- es factor de riesgo de ECV incidente y de peor evolución de ECV conocida, en tanto que la central aparece fundamentalmente como un epifenómeno de la insuficiencia cardíaca y el enfoque terapéutico apunta a la optimización del tratamiento de ésta. No hay evidencias concluyentes acerca de los beneficios de la ventilación a presión positiva continua en estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. **Arce M, Femenía F, Pérez Riera AR, Baranchuk A.** Colisión de dos pandemias: Apnea del sueño y fibrilación auricular. *Rev Urug Cardiol* 2010; 2: 99-104.
2. **Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al.** Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008; 118: 1080-111.
3. **Khayat R, Patt B, Hayes D Jr.** Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart Fail Rev* 2009; 14: 143-53.
4. **Devulapally K, Pongonis R Jr, Khayat R.** OSA: the new cardiovascular disease: Part II: overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea. *Heart Fail Rev* 2009; 14: 155-64.
5. [http://www.aepap.org/pdf/sahs\\_completo.pdf](http://www.aepap.org/pdf/sahs_completo.pdf). Consultado el 21 de junio de 2010.
6. **Punjabi NM.** The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-43.
7. **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: 1230-5.
8. **Arcos JP, Muiño A, Lorenzo D.** Síndrome de apneas del sueño de tipo obstructivo: hallazgos clínicos y fisiológicos. *Rev Med Uruguay* 1999; 15(2): 14-220.
9. **Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM.** Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
10. **Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK.** Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-53.
11. **Prabhakar NR.** Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 859-60.
12. **Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al.** Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
13. **Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators.** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-30.
14. **von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE.** Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007; 131: 733-9.
15. **Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, et al.** Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 787-91.
16. **Nobili L, Schiavi G, Bozano E, et al.** Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22: 21-7.
17. **von Känel R, Dimsdale JE.** Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003; 124: 1956-67.
18. **Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, Daughters GT 2nd, Stinson EB, Alderman EL.** Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301: 453-9.
19. **Somers VK, Dyken ME, Skinner JL.** Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst* 1993; 44: 253-9.
20. **Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, et al.** Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1298-302.
21. **Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, Lloberes P, Sagalés T, et al.** Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1528-31.
22. **Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A.** Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 353-7.
23. **Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB.** Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190-5.
24. **Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, et al.** Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1227-33.
25. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee.** The Seventh Report of

- the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
26. **Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al.** High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-7.
  27. **O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al.** Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1159-64.
  28. **Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, et al.** Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007; 185: 67-72.
  29. **Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 53-5.
  30. **Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD.** Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
  31. **Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, et al.** Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997; 111: 1488-93.
  32. **Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al.** Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297-301.
  33. **Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al.** Obstructive sleep apnea hypopnea and incident stroke: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Mar 25. [Epub ahead of print]
  34. **Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA.** Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
  35. **Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al.** Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-6.
  36. **Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK.** Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14.
  37. **Moore T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P.** Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-63.
  38. **Shafer H, Koehler U, Ewig S, Hosper E, Tasci S, Luderitz B.** Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79-84.
  39. **Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R.** Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380-6.
  40. **Hanly P.** Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2004; 17: 109-14.
  41. **Perl J, Unruh ML, Chan CT.** Sleep disorders in end-stage renal disease: "markers of inadequate dialysis"? *Kidney Int* 2006; 70: 1687-93.
  42. **Arruda-Olson AM, Olson LJ, Nehra A, Somers VK.** Sleep apnea and cardiovascular disease. Implications for understanding erectile dysfunction. *Herz* 2003; 28: 298-303.
  43. **Roizenblatt S, Guilleminault C, Poyares D, Cintra F, Kauati A, Tufik A.** A double-blind, placebo-controlled, crossover study of sildenafil in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1763-7.
  44. **Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T.** Association of sleep apnea and type II diabetes. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1590-5.
  45. **Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Resnick H, Sanders M, et al.** Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1001-6.
  46. **Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, García-Touchard A, López-Jiménez F.** Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133: 927-33.
  47. **Tanriverdi H, Evrengul H, Kara CO, Kuru O, Tanriverdi S, Ozkurt S, et al.** Aortic stiffness flow mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis. *Respiration* 2006; 73: 741-50.
  48. **Wattanakit K, Boland L, Punjabi NM, Shahar E.** Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2008; 197: 125-31.
  49. **Verse T.** Bariatric surgery for obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 128: 485-7.
  50. **Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al.** Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
  51. **Parish JM, Somers VK.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1036-46.
  52. **Arcos JP, Baz, M, Lorenzo D.** Respiración periódica y apneas del sueño centrales en pacientes con insuficiencia cardíaca: hallazgos clínicos y fisiológicos. *Rev Urug Cardiol* 2008; 23: 249-57.
  53. **Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al.** Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 702-9.