

Colisión de dos pandemias: apnea del sueño y fibrilación auricular

DRES. MAURICIO ARCE ¹, FRANCISCO FEMENÍA ¹, ANDRÉS RICARDO PÉREZ RIERA ², ADRIAN BARANCHUK (FACC) ³

Palabras clave: FIBRILACIÓN AURICULAR
APNEA DEL SUEÑO

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común en Norteamérica, afectando aproximadamente a 2,3 millones de personas y es la causa de un tercio de las hospitalizaciones por arritmias cardíacas ⁽¹⁾. Se estima que los individuos de 40 años o más tienen un riesgo de 4 a 1 de desarrollar FA en el curso de su vida y que 5,6 millones de personas en Norteamérica estarán afectadas en el 2050 ^(2,3).

El impacto clínico de la FA resulta principalmente en un aumento de la morbimortalidad, relacionada principalmente con su asociación con el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca.

Existen numerosas enfermedades asociadas con mayor riesgo de desarrollar FA como la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad valvular, insuficiencia cardíaca congestiva y obesidad, entre otras ⁽¹⁾. Recientemente se demostró una directa relación entre la apnea del sueño (AS) y la FA ^(4,5).

La AS es una enfermedad que afecta aproximadamente al 5% de la población ⁽⁶⁾, representando unos 15 millones de adultos en Norteamérica y es altamente prevalente en pacientes con cardiopatía ⁽⁷⁾. La prevalencia de la AS en pacientes con FA es muy elevada, estimándose en alrededor de 32% a 49% ⁽⁸⁾.

Estudios realizados previamente nos han proporcionado una mejor comprensión de la interacción entre estas dos condiciones, pero se requiere de estudios prospectivos para determinar la verdadera incidencia. Asimismo, los datos para el registro y monitoreo de la FA (que puede ser de reciente origen o episodios aislados), deben ser cuidadosamente analizados en forma

conjunta por especialistas en electrofisiología y en el manejo de trastornos del sueño.

Actualmente se encuentra en curso un estudio de nuestra institución (Queen's University) financiado por Medtronic, donde utilizaremos monitores de eventos implantables (Reveal XT) en 50 pacientes con AS severa y sin historia de FA. Los criterios para ingresar son un índice de apnea-hipopnea (IAH) > 30 por hora de sueño y dos Holters (separados por un mes) negativos para la presencia de FA. El seguimiento será de tres años, y el endpoint primario el desarrollo de FA (estudio Reveal XT-SA) ⁽⁹⁾.

ASOCIACIÓN ENTRE FA Y AS

Distintos estudios sugieren que las arritmias cardíacas son más frecuentes en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) en comparación con pacientes sanos y que la frecuencia de éstas aumenta a medida que la severidad de la apnea es mayor. En un estudio de Hoffstein y colaboradores ⁽¹⁰⁾ se siguieron de forma prospectiva 458 pacientes a quienes se les realizó polisomnografía por presentar arritmias cardíacas, reportándose una prevalencia de las mismas de 58% en los que tenían un IAH > 10 contra 42% en los controles (IAH < 10) ($p < 0,00001$). Se observó también que la frecuencia de arritmias cardíacas aumenta con el incremento del IAH presentando los pacientes con IAH > 40 una prevalencia de 70% de arritmias en comparación con 42% en los que tenían un IAH ≤ 10 ($p = 0,0002$) ⁽¹⁰⁾.

Desafortunadamente, muchos de los estudios citados anteriormente no reportaron la pre-

1. Unidad de Arritmias, Departamento de Cardiología, Hospital Español de Mendoza, Argentina.

2. Cardiology Discipline, ABC Medical Faculty, ABC Foundation, Santo André, São Paulo. Brazil.

3. Department of Cardiology, Kingston General Hospital, Queen's University Kingston, Ontario, Canadá.

Correspondencia: Dr. Adrian Baranchuk, FACC. Associate Professor of Medicine. Cardiac Electrophysiology and Pacing. Kingston General Hospital K7L 2V7. Queen's University. Email: barancha@kgh.kari.net

Recibido junio 17, 2010; aceptado julio 28, 2010.

sencia de FA de forma separada de otras arritmias supraventriculares, lo que impidió que se encuentre una clara asociación entre FA y AS.

Uno de los primeros estudios donde se reportó la FA de forma separada fue el realizado por Guilleminault y colaboradores ⁽¹¹⁾, quienes realizaron Holter de 24 h a 400 pacientes con AS moderada o severa (IAH > 25), reportando una prevalencia de 3% de FA que representa más de tres veces lo observado en cohortes similares de población en general, donde la prevalencia es de 0,4% a 1% ⁽¹¹⁾.

Resultados comparables se han encontrado recientemente en el Sleep Heart Health Study ⁽¹²⁾, que es un estudio grande cruzado por sectores que evalúa la presencia de arritmias cardíacas en 228 individuos con trastorno respiratorio del sueño (TRS) [índice de trastorno respiratorio (ITR) > 30/hora] versus 338 pacientes sin TRS (ITR < 5/hora) demostrando que la FA es significativamente más frecuente en individuos con TRS que sin él, 4,8% y 0,9% respectivamente ($p = 0,003$), pero los autores no diferenciaron la apnea central del sueño (ACS) de la obstructiva, hecho que puede resultar en alta prevalencia de FA en este grupo.

En general, las arritmias más comúnmente observadas en la AS son extrasístoles ventriculares, ectopía ventricular compleja, taquicardia ventricular no sostenida y FA ⁽¹¹⁾. Cabe destacar que la mayoría de los estudios epidemiológicos en relación con la asociación entre FA y AS fueron realizados tomando como registro electrocardiográfico la señal del polisomnógrafo, que usualmente utiliza una única derivación. Esto limita la capacidad de análisis de las arritmias observadas, introduce ruido e interferencia en la señal electrocardiográfica, y frecuentemente induce errores diagnósticos ⁽¹³⁾.

A pesar de variaciones en la definición de AS y TRS en las cohortes investigadas, varios estudios, utilizando diversas metodologías, han mostrado una asociación consistente entre AS y FA, incluyendo un estudio realizado por Tanigawa y colaboradores ⁽¹⁴⁾ que evaluaron la frecuencia de desaturación de oxígeno y la prevalencia de FA; encontraron un odds ratio (OR) para desarrollo de FA de 2,47 (95% IC = 0,91-6,69) para los individuos con 5 a 15 eventos/hora de 3% de índice de desaturación de oxígeno (IDO) y de 5,66 (95% IC = 1,75-18,34) para los que tenían 15 eventos/hora o más de desaturación de oxígeno de 3% ($p = 0,020$), incluso después de ajustarlo para otras variables.

Estos datos sugieren que la asociación entre la prevalencia de FA y AS está relacionada con la intensidad de la hipoxia y por consiguiente con la severidad de la apnea de sueño ⁽¹⁵⁾.

Mayores evidencias de esta hipótesis fueron halladas por Gami y colaboradores ⁽¹⁶⁾ en un estudio retrospectivo de 3.542 adultos sin historia previa de FA a quienes se les realizó polisomnografía, demostrando que para sujetos menores de 65 años tanto la AS (IAH ≥ 5 , HR 2,18, 95% IC 1,34-3,54) y la disminución nocturna de la saturación de oxígeno (cambio de 0,5 U log, HR 3,29 95% IC = 1,35-8,04) fueron predictores independientes de mayor incidencia de FA ⁽¹⁶⁾.

Otros estudios han evaluado la presencia de AS como predictor de FA en subgrupos específicos incluyendo: postcirugía cardíaca, postcardioversión eléctrica e insuficiencia cardíaca ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Moore y colaboradores ⁽¹⁷⁾ realizaron polisomnografía en 121 pacientes consecutivos antes de cirugía de by pass coronario para determinar la relación entre la AS y FA postoperatoria que requirió cardioversión farmacológica o eléctrica. Los pacientes con IDO ≥ 5 tenían mayor incidencia de FA que los que tenían un IDO < 5 ($p = 0,02$), resultando en un riesgo relativo de presencia de FA de 2,8 (95% IC = 1,2 a 6,8) para aquellos con un IDO ≥ 5 ; siendo independiente de sexo, hipertensión y función ventricular ⁽¹⁷⁾.

Un estudio similar fue realizado por Kanagala y colaboradores ⁽¹⁸⁾, quienes analizaron la recurrencia a un año de FA postcardioversión eléctrica. En este estudio se evaluaron 27 pacientes con AS no tratada (IAH ≥ 5) y 79 pacientes controles. La tasa de recurrencia de FA fue significativamente más alta en el grupo sin tratamiento comparado con el grupo control: 82% versus 53% ($p = 0,009$). El análisis estadístico demostró que la recurrencia de FA no se relacionaba con la enfermedad de base, edad, e hipertensión, pero sí estaba relacionada con el tiempo en el que el paciente se encontraba con una desaturación de oxígeno < 90%, entonces no sorprendería que la presencia de AS sea un predictor de recurrencia de FA postcardioversión, ya que una proporción significativamente elevada de pacientes a los que se realizó cardioversión de FA tenían también AS, comparados con la población en general de la consulta cardiológica, 49% versus 32% ($p = 0,0004$), respectivamente ⁽¹⁸⁾.

Se conoce que los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen mayor prevalencia de FA, por lo que se ha estudiado la influencia de la apnea del sueño en dicha población.

Javaheri y colaboradores⁽¹⁹⁾ investigaron a 81 sujetos con insuficiencia cardíaca compensada y fracción de eyección < 45%, a los que se les realizó polisomnografía evidenciando que 51% de los sujetos tenían alguna forma de TRS, de los cuales 40% tenían AS de origen central y 11% AS de origen obstructivo. También evidenciaron que aquellos pacientes con TRS (IAH \geq 15) tenían una mayor prevalencia de FA en relación con los que no lo tienen: 22% versus 5%, $p = 0,026$. Desafortunadamente no reportaron la distribución de AS central y obstructiva en los pacientes con FA, sin embargo, dada la distribución del TRS, es razonable asumir que existe una importante proporción de FA en los que tienen AS central⁽¹⁹⁾.

El estudio de Sin y colaboradores⁽²⁰⁾ se enfocó sobre una población de pacientes con insuficiencia cardíaca de similares características en busca de factores de riesgo para TRS. Estudiaron retrospectivamente 450 pacientes con insuficiencia cardíaca que fueron referidos para realizar polisomnografía y encontraron que los pacientes con AS central tenían una prevalencia significativamente mayor de FA en relación con los que no la tenían (23,0% versus 11,9%, $p < 0,05$)⁽²⁰⁾.

¿ES POSIBLE QUE LA AS LLEVE AL DESARROLLO DE FA?

Es una idea atrayente, pero aún no confirmada. La controversia se sostiene en el punto de si la AS es un predictor independiente de FA o es el producto de las comorbilidades asociadas con ambas entidades (hipertensión arterial, obesidad, disfunción autonómica, trastornos de conducción interauricular, etcétera)^(4,5,15,21,22).

Sólo podemos hacer especulaciones sobre esto, pero es posible que la edad atenúe el efecto de la AS en relación con otras causas de FA que se hacen más predominantes como hipertensión arterial, enfermedad valvular y disfunción diastólica. Una situación ligeramente distinta ocurre en la insuficiencia cardíaca donde la AS obstructiva está presente, pero es menos dominante que la AS central, sugiriendo que esta última puede ser determinante para el desarrollo de FA. Nuestro grupo se encuentra preparando un metaanálisis sobre la utilidad de la terapia de resincronización car-

díaca para el tratamiento de la AS. Los resultados preliminares demuestran una reducción significativa del IAH en pacientes con AS central, pero no así en pacientes con AS obstructiva. Especulamos que el mecanismo primordial es el incremento de la fracción de eyección que sigue al implante de dispositivos biventriculares. El aumento del volumen minuto con la consecuente disminución de las presiones intracardíacas podría explicar el mecanismo de beneficio. Lamentablemente, los autores de los artículos originales no focalizaron en la prevención de la FA en este subgrupo de pacientes sometidos a resincronización.

BREVE REPASO FISIOPATOLÓGICO DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La AOS se define como el colapso repetitivo de la vía aérea superior que ocurre durante el dormir, produciendo una interrupción de la ventilación, resultando en hipoxia, hipercapnia, interrupción del sueño (*arousals*), cambios en la presión intratorácica y actividad simpática aumentada.

Estos cambios fisiopatológicos resultan en una secuencia de eventos que favorecen la enfermedad cardiovascular (accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, y arritmias, entre ellas, la FA).

1. CAMBIOS EN LA PRESIÓN INTRATORÁCICA

En la AOS existe una inspiración repetitiva contra la vía aérea superior colapsada que genera cambios importantes en la presión intratorácica produciendo gradientes de hasta 65 mmHg.

Estos gradientes son transmitidos desde el tórax a la delgada pared auricular y junto con las fuerzas transmurales contribuyen al alargamiento y fibrosis auriculares, dos factores bien conocidos de riesgo para desarrollo de FA⁽²³⁾.

Hipotéticamente se postula que la presencia de estas fuerzas transmurales contribuye al estiramiento y remodelación de los ostia de las venas pulmonares, región anatómica que contribuye al desarrollo inicial de la FA.

2. INESTABILIDAD DEL TONO AUTONÓMICO. ACTIVACIÓN DEL SISTEMA SIMPÁTICO

Las apneas nocturnas ocurren repetidamente en pacientes con AOS y están acompañadas por activación del sistema nervioso simpático

mediada por quimiorreceptores y/o disminución en el tono parasimpático, demostrándose una disminución de la regulación e influencia vagal, sensibilidad barorrepleja disminuida, y deficiencia del componente parasimpático en la variabilidad de la frecuencia cardíaca ⁽²⁴⁾.

La variabilidad disminuida de la frecuencia cardíaca, sumada a una variabilidad aumentada de la presión arterial, han sido asociados con AOS en varios estudios, siendo los mismos factores que elevan el riesgo cardiovascular en general y para el desarrollo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte ⁽²⁵⁾.

Cabe preguntarse entonces, ¿qué predice qué?

¿Son la hipertensión arterial y pulmonar asociadas con la AOS las que dilatan la aurícula y consecuentemente predisponen al sustrato anatómico de la FA? ^(26,27).

¿O es la FA asociada a la hipertensión arterial lo que promueve insuficiencia cardíaca, falla diastólica y luego sistólica, que degenera después en alteración central de la ventilación y apnea de origen mixto (central y obstructiva) ^(28,29)?

Debiera considerarse como mecanismo contribuyente la distorsión de la conducción auricular ⁽³⁰⁾. Está demostrado que la disfunción diastólica predice el aumento del tamaño auricular izquierdo favoreciendo el desarrollo de FA. El bloqueo interauricular (BIA) caracterizado por una onda P \geq 120 ms es un factor que contribuye a la patogénesis de la FA. En un estudio realizado por nuestro grupo demostramos que el BIA fue más prevalente en 144 pacientes con AS moderada a severa (IAH $56,22 \pm 27,9$) comparados con un grupo control de 36 pacientes con AS leve o sin AS (IAH $5,6 \pm 3,6$) con incidencias de BIA de 34,7% versus 0%, respectivamente ($p < 0,0001$) ⁽²¹⁾.

El remodelamiento eléctrico que lleva al BIA es probablemente mediado mecánicamente por los cambios de presión intratorácica o como resultado de la elevación permanente del tono simpático ^(21,31). Se cree también que la elevación del tono simpático puede tener potenciales efectos pro arrítmicos en los ostia de las venas pulmonares al estar éstos extensamente inervados por neuronas vagales y adrenérgicas ⁽³¹⁾.

En general la activación parasimpática disminuida predomina en pacientes con AOS severa; sin embargo, hay evidencias de que aumenta al final de la apnea en algunos pacien-

tes. Se considera que esto ocurre por un reflejo que tiene como fin la conservación de oxígeno en respuesta a la hipoxia inducida por la apnea y que es mediado por el aumento del tono vagal. Este reflejo puede producir bradicardia significativa con la resultante reducción de la refractariedad auricular, promoviendo una mayor susceptibilidad a las descargas originadas en los ostia de las venas pulmonares, favoreciendo la aparición de FA ^(25,31).

3. INFLAMACIÓN

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador sensible de inflamación sistémica asociado con un riesgo cardiovascular aumentado. Estudios previos demostraron que la PCR se encuentra elevada en algunos pacientes con AOS; sin embargo, los datos son contradictorios ⁽³²⁾. Shamsuzzaman y colaboradores ⁽³³⁾ demostraron aumento de PCR en pacientes con AOS y este aumento era proporcional a la severidad de la misma, independientemente de enfermedades asociadas, incluyendo obesidad ⁽³³⁾. A su vez, la asociación entre el aumento de la PCR y FA fue extensamente reportado. En el estudio de Chung y colaboradores ⁽³⁴⁾, la PCR fue dos veces mayor en pacientes con FA comparados con controles, siendo aun más frecuente en los pacientes con FA persistente comparados con los que se presentaron con FA paroxística.

¿TRATAR LA AS PUEDE AYUDAR A TRATAR LA FA?

La evidencia de la asociación entre la AS y la FA es contundente, sin embargo proviene de estudios de tipo observacional y pequeños, y no permite dar una visión definitiva.

Por supuesto que el rol de la AOS en la génesis (gatillo o mantenimiento) de las arritmias cardíacas estaría claramente demostrado si el tratamiento de la AOS disminuyera la incidencia de FA en esta población.

Diversos estudios investigaron esta hipótesis utilizando distintas intervenciones terapéuticas, incluyendo la uvulopalatolaringoplastia, traqueotomía y presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) ^(35,36).

Tilkian y colaboradores ⁽³⁶⁾ estudiaron ocho individuos con AOS utilizando registros de Holter de 24 horas pre y postraqueotomía, observando que el número de arritmias, incluyendo bloqueo AV de segundo grado, taquicardia ventricular, bradicardia sinusal extrema y

extrasístoles ventriculares, disminuyó significativamente después de la traqueostomía.

El manejo actual de la AOS es disminuir la obstrucción de la vía aérea superior mediante la utilización de presión positiva (CPAP). La evidencia sugiere que CPAP puede reducir la incidencia de FA.

El estudio de Kanagala y colaboradores⁽¹⁸⁾ investigó la recurrencia de FA tras cardioversión exitosa, encontrando que la AOS no tratada (IAH \geq 5) se asoció con 82% de riesgo de recurrencia, contra 52% en el grupo control al año de seguimiento ($p = 0,009$). Cabe destacar que los pacientes con AOS tratados con CPAP tuvieron una recurrencia de FA incluso más baja que el grupo control (42% versus 53%), sugiriendo que algunos pacientes del grupo control podrían haber tenido AOS no detectada.

El análisis multivariado de este estudio demostró que el riesgo de recurrencia de FA está relacionado con la duración de la desaturación y la magnitud de la misma.

CPAP podría reducir la incidencia de la FA modificando algunos de los factores que actúan en el desarrollo de la misma, incluyendo activación simpática, inflamación sistémica, hipoxia, disfunción cardíaca e hipertensión. Asimismo, nos encontramos estudiando en Queen's los efectos de CPAP en la remodelación eléctrica auricular. La hipótesis es que, dado que los pacientes con AOS presentan mayor duración de la onda P y mayor prevalencia de BIA⁽²¹⁾, CPAP por 4-6 semanas podría inducir remodelación eléctrica reversa y disminución de la duración de la onda P, medida por electrocardiograma de señal promediada (Estudio Reverse AR, patrocinado por la Clinical Teachers' Association of Queen's University).

El alivio de la obstrucción de la vía aérea, y por lo tanto de las desaturaciones nocturnas, ya sea con traqueostomía o CPAP, podría resultar en una disminución de la prevalencia de arritmias, incluyendo la FA. Sin embargo, la evidencia es aún insuficiente para manifestar conclusiones definitivas, requiriéndose la realización de estudios aleatorizados.

CONCLUSIONES

La mayoría de los estudios mencionados en esta revisión sugieren que existe una asociación significativa entre la AS y las arritmias cardíacas, en particular la FA.

Los mecanismos fisiopatológicos de esta

asociación todavía no están del todo aclarados. La hipoxia inducida por la AS, los cambios en la presión intratorácica, la inflamación y reacción endotelial, la actividad simpática aumentada y la consecuente hipertensión arterial y pulmonar, la disfunción diastólica con aumento del tamaño de la aurícula y su remodelado eléctrico son, sin duda, los principales mecanismos involucrados. Resta confirmar con estudios de mayor alcance si el tratamiento de la AS mediante, por ejemplo, el uso de CPAP, tiene un impacto favorable en la prevención de la FA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Ryden LE, Connors DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for Management of Patients with Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-e354.
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1042-6.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 18: 2370-5.
4. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, Fitzpatrick M. It's time to wake up!: Sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Europace* 2008; 10(6): 666-7.
5. Hersi AS. Obstructive Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmias. *Ann Thorac Med* 2010; 5(1): 10-7.
6. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
7. 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 council. *Circulation* 2008; 118: 1080-111.
8. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, Caples SM, Somers VK. Therapy insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 145-9.

9. ClinicalTrials.gov. Incidence of atrial fibrillation in patients with severe obstructive sleep apnea: The Reveal XT-SA study (página web). 2010 [2p.]. Disponible en: <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01058551>> (consultado 7/9/10).
10. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
11. 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.
12. 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.
13. Baranchuk A, Quinlan C, Michael KA, Simpson CS, Redfearn DP, Fitzpatrick M. Truths and lies from the polysomnography ECG recording: An electrophysiologist perspective. *Case Reports Med* 2009; Article ID 675078, (Epub 2009, May 4)
14. Tanigawa T, Yanagishi K, Sakurai S, Muraki I, Noda H, Shimamoto T, et al. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart* 2006; 92:1854-5.
15. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Fitzpatrick M. Understanding the association between sleep apnea & cardiac arrhythmias. *Rev Electro y Arrit* 2008; 1: 5-6.
16. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(5): 565-71.
17. Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-8.
18. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-94.
19. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
20. 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.
21. Parfrey B, Morriello F, Lim L, Digby G, Hopman WM, Simpson CS, et al. Interatrial Block in Patients with Sleep Apnea (Abstract). *Can J Cardiol* 2009; 25 (Suppl B): 52B.
22. Baranchuk A, McIntyre WF. Sleep apnea & cardiac arrhythmias. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/6cvc/index.php> 2009
23. Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 411-15.
24. Aydin M, Altin R, Ozeren A, Kart L, Bilge M, Unalacak M. Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea. *Tex Heart Inst J* 2004; 31: 132-6.
25. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. . Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-7.
26. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
27. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
28. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N.
29. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 371-8.
30. Ariyaratnam V, Spodick DH. The Bachmann bundle and interatrial conduction. *Cardiol Rev* 2006; 14: 194-9.
31. Todd K, McIntyre WF, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: A review of the literature. *Nat Sci Sleep* 2010; 2: 1-7.
32. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2003; 70: 665-71.
33. 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.
34. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
35. Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314: 851-60.
36. Tilkian AC, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome: prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-58.