

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño como factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica

FRANCISCO GARCÍA RÍO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma. IdiPAZ. Madrid

Correspondencia: Francisco García Río
Alfredo Marquerie 11, izqda, 1º A

28034-Madrid

e-mail: fgr01m@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) tiene una elevada prevalencia y es fuente de una importante morbi-mortalidad cardiovascular. Su relación con la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca está sólidamente establecida. Sin embargo, también parece contribuir al desarrollo de otras enfermedades cardiovasculares.

En las últimas décadas se ha acumulado una creciente evidencia clínica y epidemiológica que permite establecer una relación entre el SAHS y la cardiopatía isquémica. La inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial y alteración metabólica originadas por el SAHS contribuyen al proceso de aterosclerosis y, por tanto, al desarrollo de isquemia miocárdica.

En este documento se revisan críticamente las evidencias actuales de la relación entre SAHS y cardiopatía isquémica y se resaltan sus posibles vías patogénicas. Además, se evalúa si el SAHS puede afectar al pronóstico de enfermos ya diagnosticados de cardiopatía isquémica y las pruebas disponibles sobre el efecto de la CPAP en este grupo de pacientes.

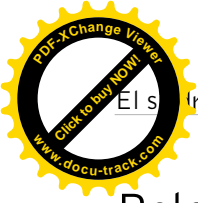
PALABRAS CLAVE: Apnea del sueño, infarto de miocardio, hipoxia, aterosclerosis, endotelio.

Introducción

El SAHS y la cardiopatía isquémica son dos problemas socio-sanitarios de primera magnitud, que originan una notable repercusión sobre el estilo de vida y el pronóstico de un elevado número de pacientes. Además de compartir algunas vías patogénicas comunes, resulta factible que las alteraciones sistémicas ocasionadas por el SAHS contribuyan a la aterosclerosis coronaria y, por tanto, favorezcan el desarrollo de cardiopatía isquémica. Además, el SAHS podría empeorar

por distintas vías el pronóstico de enfermos ya diagnosticados de cardiopatía isquémica. Aunque la evaluación diagnóstica del SAHS no forma parte todavía de los protocolos de manejo de la cardiopatía isquémica, cada vez son más las pruebas que podrían justificar su inclusión.

En esta revisión, se evaluará la relación entre ambas entidades, sus posibles mecanismos patogénicos, las implicaciones pronósticas y la información disponible sobre el efecto de la CPAP en pacientes con SAHS y cardiopatía isquémica.



Relación entre SAHS y cardiopatía isquémica

A lo largo de las últimas décadas, se ha ido generando de forma progresiva pruebas clínicas y epidemiológicas que apoyan la existencia de una relación entre ambas entidades. Desde una vertiente exclusivamente epidemiológica, el *Sleep Heart Health Study*³ demostró que la distribución por cuartiles del índice de apneas-hipopneas (IAH) se asocia a una distinta incidencia de cardiopatía isquémica, existiendo un riesgo superior en los pacientes con un IAH más elevado.

En un estudio epidemiológico longitudinal y prospectivo, Gottlieb et al² seleccionaron a 1927 hombres y 2495 mujeres mayores de 40 años, sin evidencia de enfermedad coronaria ni insuficiencia cardíaca en el momento de realizar una polisomnografía basal, y siguieron su evolución durante una media de casi 9 años. Después de un ajuste para diversos factores de riesgo, el diagnóstico de SAHS resultó ser un predictor independiente del desarrollo de un episodio de cardiopatía isquémica (infarto de miocardio, revascularización o muerte por isquemia cardíaca), pero sólo en hombres menores de 60 años. Por cada 10 unidades de incremento del IAH, la *hazard ratio* ajustada fue de 1,10 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,00-1,21)². Sin embargo, en ancianos y mujeres no se apreció dicha relación. Entre los varones de 40 a 70 años, aquellos con un IAH $\geq 30 \text{ h}^{-1}$ tenían un 68% más de posibilidades de ser diagnosticados de cardiopatía isquémica que los que tenían un IAH menor de 5 h^{-1} .²

De forma paralela, diversas series clínicas han referido una mayor incidencia de ronquidos³ y apneas-hipopneas del sueño en enfermos diagnosticados previamente de cardiopatía isquémica. Una de las primeras aproximaciones fue realizada por Mooe et al⁴, quienes analizaron la frecuencia de SAHS mediante poligrafía cardio-respiratoria, en 102 mujeres con angor y angiografía positiva y 50 controles de la población general emparejados por edad. Demostraron que la frecuencia de SAHS (IAH $\geq 5 \text{ h}^{-1}$) era muy superior en las mujeres con cardiopatía que en las control (54 frente a 20%) e identificaron como factores de riesgo independientes para la presencia de SAHS un IAH $\geq 5 \text{ h}^{-1}$, la hipertensión o el hábito tabáquico⁴. Pese a la contundencia de estos

hallazgos, sorprende que no identificaran a la diabetes mellitus o a la hipertensión como factores de riesgo y que, en el grupo control, la posible existencia de una cardiopatía isquémica se descartase exclusivamente por la clínica. Además, en este estudio no se discriminó el tipo de apnea-hipopnea (obstruktiva o central), por lo que resulta difícil precisar si los resultados encontrados reflejan una relación de causa o consecuencia. No obstante, en un grupo similar de varones, estos mismos autores confirmaron que el IAH es un factor de riesgo para la presencia de cardiopatía isquémica, junto con el índice de desaturaciones, el índice de masa corporal (BMI) y la hipertensión⁵.

En un intento de mejorar el control de otros factores de riesgo, Peker et al⁶ evaluaron a 62 pacientes ingresados por un infarto de miocardio o angina y a 62 controles sanos, emparejados por edad, sexo y BMI. Identificaron al diagnóstico de SAHS, la diabetes mellitus y el consumo habitual de tabaco como factores de riesgo para la pertenencia al grupo casos. Después de ajustar por diagnóstico previo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y tabaquismo, el SAHS se mantenía como factor de riesgo independiente para la presencia de cardiopatía isquémica⁶. Sin embargo, este estudio también muestra diversas limitaciones, que es necesario destacar: se pierden 35 sujetos del grupo casos por una gran demora en la realización del estudio de sueño (4-21 meses); los controles no son poblacionales, y la exclusión de cardiopatía isquémica en el grupo control se realiza sólo por la historia y el electrocardiograma en reposo. Además, el diagnóstico de SAHS se estableció por un criterio discutible en la actualidad: el índice de trastornos respiratorios (RDI) $\geq 10 \text{ h}^{-1}$, determinado por poligrafía cardio-respiratoria. Por último, se detecta un porcentaje muy elevado de hipercolesterolemia en los dos grupos del estudio (superior al 80%), así como una elevada tasa de tabaquismo.

Cuando la selección de pacientes con cardiopatía isquémica se limita exclusivamente a aquellos que han sufrido un infarto de miocardio, los resultados adquieren todavía una mayor solidez. De 148 enfermos seleccionados, Hung et al⁷, realizaron una polisomnografía en 101 (68%), uno a dos meses después del ingreso por el episodio isquémico, y compararon sus resultados con 53 sujetos control. Pese a que los grupos sólo eran homogéneos en edad y que los sujetos



control no habían sido seleccionados por muestreo poblacional, comprobaron que un índice de apneas superior a 5,3 h⁻¹ resultó ser un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio⁷. Sin embargo, el IAH no alcanzó significación estadística.

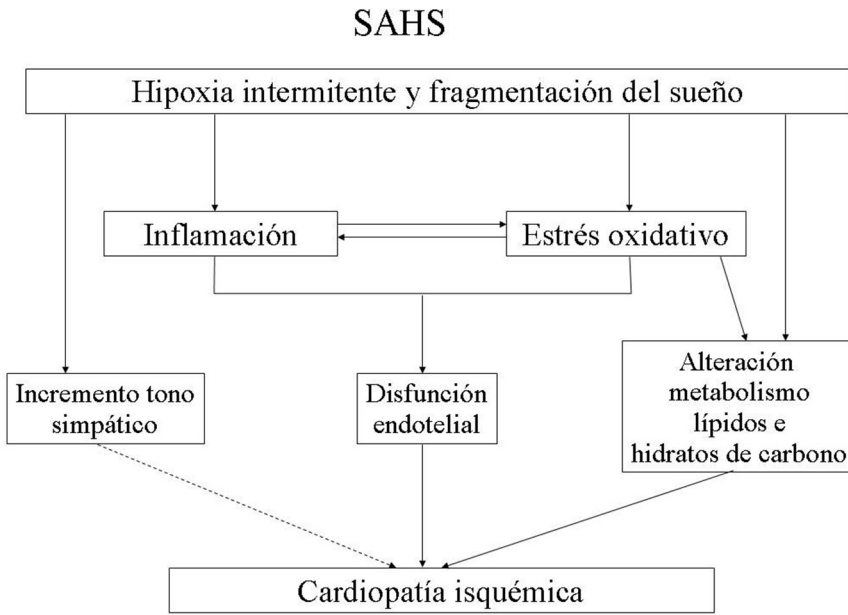
Otras series clínicas, de tamaño medio o pequeño, corroboran la existencia de una elevada prevalencia de SAHS en pacientes con cardiopatía isquémica, que resulta superior a la descrita para muestras poblacionales. Un 66,4% de enfermos atendidos en urgencias por angina inestable o infarto de miocardio tenían un IAH superior a 10 h⁻¹.⁸ En un 26,0% de los casos, el IAH era mayor de 30 h⁻¹.⁸ En pacientes sometidos a angioplastia percutánea por infarto agudo de miocardio o angina inestable, Yumino et al⁹ describieron una prevalencia de IAH > 10 h⁻¹ del 57%. En la misma línea, Lee et al¹⁰ demostraron que la prevalencia de un IAH > 15 h⁻¹ en pacientes con infarto agudo de miocardio alcanza el 65,7 % (IC95%: 55,8-74,4%).

Además de resultar concordantes respecto a la elevada prevalencia de SAHS en este grupo de enfermos, la mayoría de los estudios mencionados coincide en el bajo grado de sospecha clínica. En este sentido, resulta ilustrativa la información de Konecny et al¹¹, quienes mostraron la existencia de sospecha clínica previa de SAHS en el 12% de un grupo de enfermos con infarto agudo de miocardio. Sin embargo, cuando los enfermos fueron evaluados mediante polisomnografía seis semanas después del alta, se comprobó que el 69% tenía un SAHS y el 41% un SAHS grave¹¹.

Pese a todo, en la mayoría de los estudios mencionados no se excluyó satisfactoriamente algunas situaciones capaces de incrementar la prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en pacientes que se encuentran en la fase aguda de un infarto de miocardio, tales como el tratamiento con narcóticos o sedantes, la disminución del nivel de conciencia, el alcoholismo, y la coexistencia de EPOC o de trastornos neurológicos como el ictus. A su vez, tampoco puede descartarse por completo la influencia de la posición corporal durante la noche. Mientras que en los estudios efectuados en una unidad coronaria los pacientes permanecen prácticamente toda la noche en decúbito supino, esta posición no es tan habitual en estudios realizados a sujetos control en el domicilio o en una unidad de sueño.

La demora del estudio de sueño tras el episodio de infarto de miocardio agudo evita la distorsión inmediata relacionada con el proceso agudo, la estancia en una unidad coronaria o la medicación concomitante. Sin embargo, un retraso muy dilatado en la realización de la prueba diagnóstica permite también que surtan efecto las medidas establecidas inmediatamente después del infarto para controlar otros factores de riesgo, lo que puede generar confusión en el momento de interpretar los resultados. Además, es posible que el sobre-diagnóstico durante la fase aguda del infarto de miocardio no sea tan acusado. Skinner et al¹² examinaron con un polígrafo cardio-respiratorio validado a 26 pacientes con infarto de miocardio o angina inestable ingresados en una unidad coronaria y, en 18 de ellos, repitieron en estudio a las seis semanas. En la fase aguda, un 46% de los enfermos alcanzaba un IAH superior a 15 h⁻¹. A las seis semanas, sólo identificaron ligeras diferencias en el IAH en decúbito supino, que disminuyó con respecto al estudio inicial. Estos autores no registraron diferencias en el IAH global ni en el número de apneas o hipopneas¹². En esta misma línea, Schiza et al¹³ compararon los resultados de una polisomnografía realizada en el tercer día del ingreso por un infarto de miocardio y los obtenidos al mes y a los seis meses del alta. Verificaron que en la fase aguda, existe una disminución del tiempo total y de la eficacia de sueño, así como del sueño de onda lenta y del sueño REM. Por el contrario, en esta fase se registra un incremento del índice de despertares, de la vigilia intrasueño y de la latencia de sueño. Sin embargo, el IAH, el índice de desaturación y la media de la saturación de oxihemoglobina nocturna no variaban significativamente entre el registro llevado a cabo durante el ingreso y los efectuados después del alta¹³.

Considerada globalmente, y aún reconociendo la necesidad de información de mayor calidad metodológica, parece evidente que existen suficientes indicios que apuntan a la existencia de una nítida relación entre el SAHS y la presencia de cardiopatía isquémica y el desarrollo de un infarto de miocardio. Esta asociación todavía se refuerza más al considerar el momento de inicio de los síntomas de infarto de miocardio en pacientes con o sin SAHS. Kuniyoshi et al¹⁴ han mostrado que los síntomas del infarto de miocardio se inician entre la medianoche y las seis de la mañana (es decir, coincidiendo con el periodo habitual de sueño) en el



recientemente, también se ha reconocido el efecto protrombótico del SAHS, como resultado de su reconocida disminución de la capacidad fibrinolítica^{16,17}.

Pero, sobre todo, es creciente la evidencia de que el SAHS promueve la aterosclerosis coronaria¹⁸⁻²⁵, ya no sólo como consecuencia del mayor tono simpático sino por la propia hipoxemia^{18, 26-34}. De hecho, es conocido que la hipoxemia nocturna puede provocar isquemia miocárdica y arritmias en pacientes con cardiopatía isquémica³⁵. También se ha descrito que la hipoxemia nocturna es frecuente entre los pacientes con cardiopatía isquémica y que el índice de desaturación se relaciona de forma directamente proporcional con la extensión de la

aterosclerosis coronaria¹⁸. Sea cuales sean los factores desencadenantes iniciales, está sólidamente confirmado que el SAHS incrementa el estrés oxidativo^{27,30,34,36} y promueve un estado proinflamatorio sistémico^{28,33,34,37-40}. Estos factores, junto con la disfunción endotelial y las alteraciones originadas por el SAHS en el metabolismo lipídico y, sobre todo, en el metabolismo de los hidratos de carbono, favorecen el desarrollo de cardiopatía isquémica (Figura 1).

Los periodos de hipoxia-reoxigenación desencadenados por las apneas-hipopneas y la liberación de especies reactivas oxidantes activan diversos factores de transcripción, principalmente el factor inducido por la hipoxia (HIF)-1 y el factor nuclear (NF)-kB⁴⁰⁻⁴⁵. La translocación nuclear de estos factores induce la expresión génica de citoquinas, factores de crecimiento y enzimas, que además de la respuesta inflamatoria promueven la angiogénesis para recuperar el aporte de oxígeno a los tejidos.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), las interleucinas (IL)-1, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-α son los mediadores más destacados en las distintas etapas de la angiogénesis. La IL-1 induce la expresión

Figura 1. Relación entre los principales mecanismos implicados en el desarrollo de cardiopatía isquémica en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

32% de los enfermos con SAHS, mientras que la relación sólo se observa en el 7% de los pacientes sin SAHS. La *odds ratio* de padecer un SAHS en aquellos pacientes que sufrieron un infarto de miocardio en las horas de sueño fue seis veces mayor (IC95%; 1,3-27,3) que en las restantes horas del día. Esta variación diurna en el debut de los síntomas del infarto de miocardio también habla a favor de una probable contribución de los trastornos respiratorios durante el sueño.

Posibles mecanismos patogénicos

El SAHS y la cardiopatía isquémica muestran algunos factores de riesgo comunes, tales como el sexo masculino, la edad, la obesidad o el consumo de tabaco, que pueden favorecer la presencia de las dos enfermedades. Además, la clara asociación entre SAHS e hipertensión arterial también puede contribuir a potenciar el riesgo de cardiopatía isquémica. Tampoco debe olvidarse que las apneas-hipopneas exponen al sistema cardiovascular a una hipoxia intermitente, elevan el tono simpático y, además, aumentan la presión intratorácica negativa, que incrementa la presión transmural del ventrículo izquierdo y reduce el volumen sistólico¹⁵. Más

de colagenasas o metaloproteinasas de la matriz, que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular para permitir la formación de nuevos vasos⁴⁰. El proceso de neoangiogénesis depende principalmente de las concentraciones de VEGF en tejidos, cuya expresión se controla por la concentración de oxígeno. A su vez, las IL-1 e IL-8 activan las células endoteliales vasculares, que sintetizan y liberan al medio extracelular factores favorecedores de la respuesta inflamatoria, la permeabilidad vascular, los procesos trombóticos y la angiogénesis. Como consecuencia de estos procesos, se origina una lesión endotelial, que altera la liberación de los mediadores reguladores del tono vascular, como el óxido nítrico⁴²⁻⁴⁵. La disfunción endotelial favorece la adhesión y la penetración en la íntima de los monocitos adheridos al endotelio vascular, por diapédesis entre las células endoteliales. Estos monocitos evolucionarán a macrófagos, que fagocitan lipoproteínas modificadas. A su vez, los macrófagos evolucionarán a células espumosas, que son características de los estadios tempranos de la aterosclerosis. Además, los macrófagos producen factores de crecimiento y citocinas que amplifican la señal

proinflamatoria. Los linfocitos T también migran a la íntima y producen citocinas proinflamatorias que amplifican aún más la actividad inflamatoria y contribuyen a la formación de la placa de ateroma (Figura 2)^{40,42,44}. La placa de ateroma desarrolla canales microvasculares con función nutritiva, como resultado de la neoangiogénesis, y promueve el crecimiento de la placa. En la progresión del ateroma, la placa aumenta de tamaño proyectándose hacia la luz vascular e impide el flujo de sangre^{43,45}. El desarrollo de este proceso en la circulación coronaria constituye una de las explicaciones más plausibles de la relación entre el SAHS y la cardiopatía isquémica.

Valor pronóstico del SAHS en pacientes con cardiopatía isquémica

Diversos estudios han analizado la relación y asociación entre el SAHS y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares graves en enfermos con cardiopatía isquémica. En un

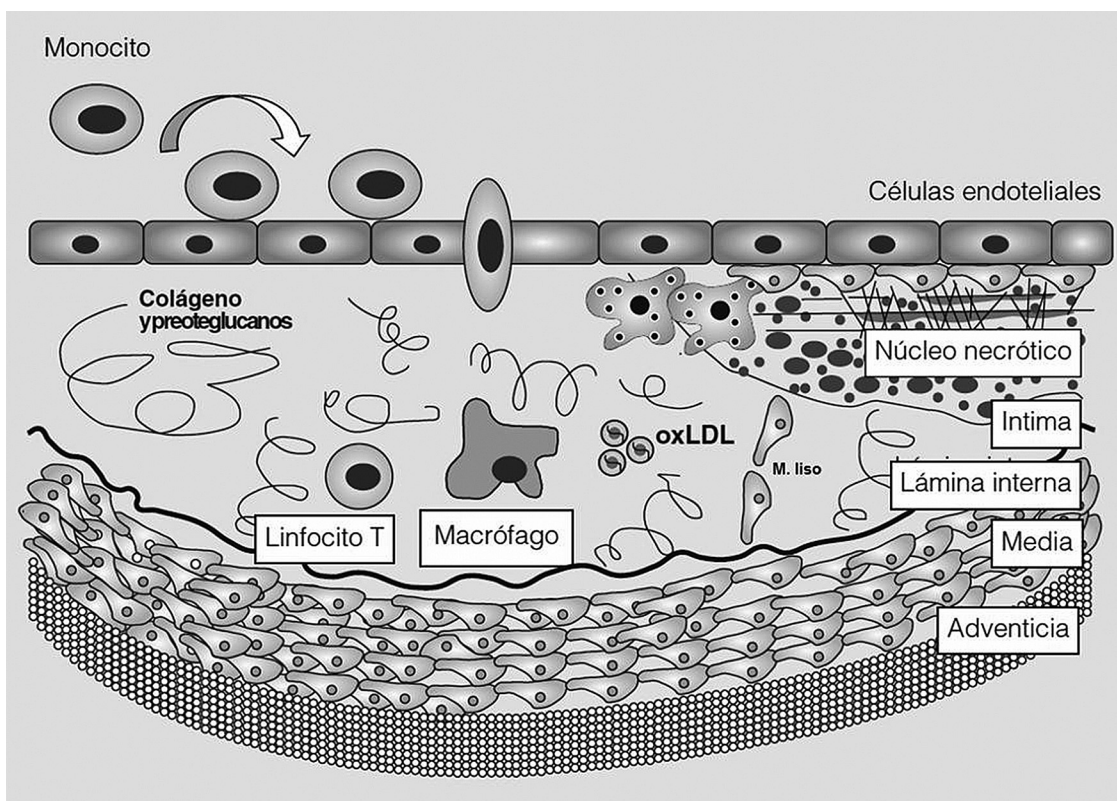


Figura 2. Resumen del proceso de formación de una placa de ateroma en relación con el SAHS. Modificada de Náchter et al⁴⁰. Ver explicación en el texto.



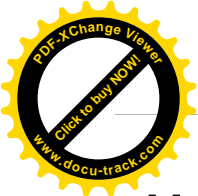
estudio ya clásico, Peker et al⁴⁶ evaluaron la evolución durante cinco años de pacientes dados de alta de una unidad coronaria tras un episodio de isquemia miocárdica aguda, comparando la mortalidad entre los que tenían un SAHS y los que no lo padecían. Sus dos grupos de estudio no resultaron homogéneos (los pacientes con SAHS eran casi 10 años mayores) y sólo tres enfermos con SAHS fueron tratados con CPAP durante el periodo de seguimiento. Pese a estos factores limitantes, detectaron una mayor mortalidad entre los enfermos con cardiopatía isquémica que, además, tenían un SAHS. Las causas de muerte resultaron ser predominantemente de tipo cardiovascular, destacando un nuevo infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedad tromboembólica. Después de ajustar por algunos factores de confusión, se seleccionó el índice de trastornos respiratorios (RDI) como un predictor independiente de mortalidad⁴⁶. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la recurrencia de infarto de miocardio entre los pacientes con SAHS y los que no lo padecían. En su modelo de análisis ajustado, reconocidos factores pronósticos cardiovasculares, como la diabetes mellitus o la dislipemia, no se reconocieron como factores de riesgo y, de forma todavía más sorprendente, se identificó al consumo de tabaco como una circunstancia asociada a una menor mortalidad.

Mooe et al⁴⁷, también destacaron el valor pronóstico del SAHS en 408 pacientes con cardiopatía isquémica seguidos durante cinco años. Comprobaron que la presencia de un IAH > 5 h-1 aumentaba el riesgo de una complicación cardiovascular grave (muerte, ictus o infarto de miocardio) y de accidente cerebrovascular. Por el contrario, Hagenah et al⁴⁸ analizaron de forma prospectiva la influencia del SAHS en la evolución de 50 pacientes con cardiopatía isquémica, seguidos durante 10 años. En su caso, no lograron identificar diferencias en la supervivencia entre los enfermos con y sin SAHS⁴⁸.

La coexistencia de un SAHS en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio puede favorecer la progresión de la estenosis coronaria por un incremento del grosor de la íntima en relación con el proceso de aterosclerosis⁹. Al comparar la evolución de pacientes sometidos a una angioplastia percutánea primaria por infarto de miocardio o angina inestable, se ha descrito que al año de seguimiento, la presencia de un SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones cardíacas graves (muerte

cardíaca, recurrencia del infarto o revascularización), con una *hazard ratio* de 11,61 (IC95%: 2,17-62,24)⁹. Cuando estos mismos pacientes fueron evaluados a los seis meses mediante angiografía coronaria cuantitativa, se comprobó que los que también padecían un SAHS tenían un menor calibre arterial y una mayor tasa de re-estenosis binarias que los enfermos sin SAHS⁹. En definitiva, parece que los enfermos con cardiopatía isquémica y SAHS precisan con mayor frecuencia una revascularización coronaria que aquellos que no tienen apneas o hipopneas.

Otra cuestión menos clara es si el SAHS puede condicionar la evolución de la microcirculación coronaria. Nakashima et al⁴⁹ sugieren que el SAHS podría empeorar la microcirculación coronaria en pacientes con un infarto agudo de miocardio. Utilizando como indicadores de lesión microvascular un flujo retrógrado sistólico y una resolución del cambio en el segmento ST menores del 50%, comprobaron que la coexistencia de un SAHS resultó ser un predictor independiente de deterioro de la microcirculación coronaria. Sin embargo, la relevancia pronóstica de las apneas-hipopneas sobre la perfusión microvascular probablemente quede minimizada con los procedimientos primarios de intervención coronaria percutánea. De hecho, Lee et al¹⁰, analizaron el efecto de la presencia de SAHS sobre la evolución de la perfusión microvascular en pacientes con un infarto de miocardio sometidos a angioplastia percutánea primaria. No hallaron evidencia alguna que mostrase la asociación del SAHS con el deterioro de la microcirculación coronaria después de la angioplastia primaria. Tampoco identificaron diferencias entre los enfermos con y sin SAHS en la resolución de los cambios en el segmento ST ni en el índice TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)¹⁰. Ante esta situación, parece previsible que la contribución del SAHS al peor pronóstico de la cardiopatía isquémica se deba a su efecto sobre la disfunción ventricular izquierda y sobre las arritmias. De hecho, se ha demostrado que puede enlentecer la recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio⁵⁰. En aquellos enfermos en los que la cardiopatía isquémica se asocia a insuficiencia cardíaca (FEVI < 45%), la existencia de un IAH > 15 h-1 ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para muerte súbita, triplicando el riesgo de presentar arritmias malignas⁵¹.



¿Mejora la CPAP el pronóstico de los pacientes con SAHS y cardiopatía isquémica?

En estudios no aleatorizados realizados en pacientes con SAHS sin evidencia de cardiopatía isquémica, se ha demostrado que la CPAP nasal logra reducir la morbi-mortalidad cardiovascular. Al comparar la evolución durante 10 años de enfermos con SAHS grave que aceptaron el tratamiento con CPAP y aquellos que lo rechazaron, Marin et al⁵² detectaron diferencias en la incidencia de acontecimientos fatales y no fatales, incluyendo infarto de miocardio, ictus o procedimientos de revascularización. Sin embargo, no observaron que el tratamiento con CPAP modificase la frecuencia de los distintos eventos cardiovasculares no fatales. Buchner et al⁵³ evaluaron el efecto de la CPAP sobre enfermos con SAHS leve-moderado seguidos durante un periodo de 72 meses de media. Comprobaron que la CPAP disminuyó la incidencia global de nuevos eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus, revascularización o éxitus). Pero, además de no ser aleatorizado, este último estudio presenta más limitaciones metodológicas⁵³. Los grupos tratados con CPAP y con medidas convencionales no son homogéneos respecto del IAH ni del BMI y el tiempo de seguimiento es diferente para ambas ramas de intervención.

La información disponible sobre el efecto de la CPAP en pacientes con cardiopatía isquémica es más limitada. Franklin et al⁵⁴ compararon los registros electrocardiográficos realizados con y sin CPAP en nueve pacientes con angina nocturna. Comprobaron que el registro efectuado con CPAP presentaba una disminución de los episodios de alteraciones del segmento ST, así como menor dolor torácico⁵⁴. Milleron et al⁵⁵ compararon la evolución de 25 pacientes con cardiopatía isquémica y SAHS moderado-grave (IAH > 15 h⁻¹) tratados con CPAP o cirugía frente a 29 enfermos que rechazaron la CPAP. Después de un periodo de seguimiento de 87 meses, comprobaron que el grupo tratado con CPAP presentaba una menor incidencia del objetivo combinado, que incluía la presencia de muerte cardiovascular, síndrome coronario agudo, hospitalización por insuficiencia cardiaca o necesidad de revascularización coronaria (Figura 3). La principal limitación de este estudio radica en que fue un ensayo aleatorizado. Además, el periodo de tiempo

entre el diagnóstico de cardiopatía isquémica y la realización de la polisomnografía para confirmar o descartar la presencia de un SAHS resultó superior a los 12 meses en algunos casos, el tamaño muestral fue pequeño y la intervención terapéutica muy heterogénea, combinando CPAP y cirugía. Cassar et al⁵⁶ aportan otro estudio de similares características, pero con resultados menos llamativos. Sobre una muestra de pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a angioplastia percutánea y con un SAHS moderado-grave (IAH > 15 h⁻¹), diferenciaron los tratados con CPAP frente a los que no aceptaron dicho tratamiento o se les retiró por incumplimiento. Evaluaron de forma retrospectiva, con un periodo de seguimiento de 12 meses, diversas variables pronósticas como mortalidad, eventos cardíacos graves (angina, infarto de miocardio, revascularización o muerte) y eventos cerebrovasculares graves. Comprobaron que los pacientes tratados con CPAP tenían una menor incidencia de muerte cardiaca, pero no presentaban diferencias respecto al grupo no tratado en la muerte de cualquier causa ni en eventos cardíacos o cerebrovasculares graves.

La información disponible hasta la actualidad proporciona un bajo nivel de prueba, por lo que se requieren ensayos clínicos para establecer una respuesta definitiva al papel de la CPAP en pacientes que tienen un SAHS y cardiopatía isquémica. En la actualidad, se están llevando a cabo tres grandes ensayos clínicos multicéntricos que pretenden evaluar el impacto de la CPAP sobre la mortalidad de la cardiopatía isquémica aguda. Los ensayos ISAAC (NCT01335087), SAVE (NCT00738179) y RICCADSA (NCT00519597)⁵⁷ seguramente proporcionarán una respuesta más definitiva en este sentido.

Conclusiones

Existe una relación entre el SAHS y la cardiopatía isquémica. Pese a presentar diversas limitaciones de método y tratarse, en su mayoría, de series de pequeño tamaño, son muy numerosos los estudios que muestran una elevada prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes con SAHS. Además, esta relación resulta especialmente importante en aquellos pacientes que sufren un infarto de miocardio iniciado durante la noche.



El incremento del tono simpático, del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria inducidos por las apneas-hipopneas, contribuyen a la disfunción endotelial y favorecen el desarrollo de aterosclerosis coronaria.

En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, la coexistencia de un SAHS ensombrece el pronóstico, probablemente al potenciar la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo e incrementar el riesgo de arritmia maligna.

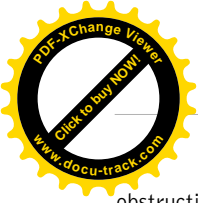
El efecto de la CPAP en estos enfermos se ha evaluado en muy pocos estudios, no controlados o no aleatorizados, por lo que proporcionan un grado de prueba muy bajo. En la actualidad, están en marcha al menos tres ensayos clínicos multicéntricos para analizar el efecto de la CPAP sobre la supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schawartz JE, Samet JM. 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.
2. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010;122:352-360.
3. D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, Bacchelli S, Cristina E, Magnani B, Lugaresi E. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *Br Med J* 1990;300:1557-8
4. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered Breathing in Women: Occurrence and Association with Coronary Artery Disease. *Am J Med* 1996; 101:251-256.
5. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Erikson P. Sleep-Disordered Breathing in Men With Coronary Artery Disease. *Chest* 1996;109:659-663.
6. Peker Y, Kraiczki H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 179-184
7. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
8. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, et al. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med* 2006; 7:521-528
9. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Clinical and Angiographic Outcomes Fol-

lowing Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:26-30

10. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, Shi DX, Lee L, Kailasam A, Low AF, Teo SG, Tan H. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction: prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135:1488-1495
11. Konecny T, Kuniyoshi FHS, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Under-Diagnosis of Sleep Apnea in Patients After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 742-743
12. Skinner MA, Choudhury MS, Homan SD, et al. Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit. *Chest* 2005; 127:66-71
13. Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, Mermigkis Ch, Arfanakis D, Chrysostomakis S, Chlouverakis G, Kallergis EM, Vardas P, Siafakas NM. Sleep patterns in patients with acute coronary syndromes. *Sleep Med* 2010;11:149-153
14. Kuniyoshi FHS, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt Ch, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Day-night Variation of Acute Myocardial Infarction in Obstructive Sleep Apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 343-346
15. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Rutanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of Obstructive Sleep Apnea on Mortality in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1625-31
16. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995;18:188-194.
17. Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, Birolleau S, Similowski T, Derenne JP. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. *JAMA* 2002; 287: 2655-6
18. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa SI, Imamura H, Kubo K. Nocturnal Oxygen Desaturation Correlates With the Severity of Coronary Atherosclerosis in Coronary Artery Disease. *Chest* 2003; 124:936-941
19. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290: 1906-14.
20. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJ. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;121:1541-7.
21. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K. Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2006;11: 24-31.
22. von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with



obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1956–67.

23. Steiner S, Jax T, Evers S, Hennersdorf M, Schwalen A, Strauer BE. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005;104:92–6.

24. Pepin JL, Levy P. Pathophysiology of cardiovascular risk in sleep apnea syndrome (SAS). *Rev Neurol (Paris)* 2002;158: 785–97.

25. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1290–7.

26. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:934–939.

27. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:566–570.

28. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109:562–567.

29. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99:1435–1440

30. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Vila M, Perez G, Pierola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006; 27: 756–760.

31. Wessendorf T, Thilmann A, Wang Y, et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2039–2042

32. Lavie P, Herer P, Hoffstein V, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320:479–482

33. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: A link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1186–1191.

34. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270–2278.

35. Galatius-Jensen S, Hansen J, Rasmussen V, et al. Nocturnal hypoxaemia after myocardial infarction: association with nocturnal myocardial ischaemia and arrhythmias. *Br Heart J* 1994; 72:23–30

36. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piérola J, Barceló A, López-Collazo E, Agustí A. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax* 2009;64:581–6.

37. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, Bartolomé S, Rodríguez-Padial L. Continuous positive airway pressure decreases elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor- α receptor 1 in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2008; 32:1009–15.

38. Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999; 87:10–14.

39. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129–34.

40. Nacher M, Serrano-Mollar A, Montserrat JM. Nuevos aspectos patogénicos en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol* 2007;43 (Supl. 2): 40–47.

41. Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Breath* 2010;14:261–9.

42. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009;64:631–6.

43. Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, Baguet JP, Lévy P. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:113–25.

44. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:400–10.

45. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011;140:534–542

46. Peker Y, Hedner J, Kraiciz H, Löth S. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81–86.

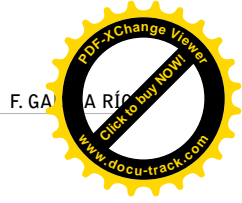
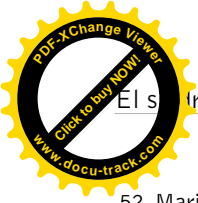
47. Moe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease. Long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1910–1913.

48. Hagenah GC, Gueven E, Andreas S. Influence of obstructive sleep apnoea in coronary artery disease: A 10-year follow-up. *Respir Med* 2006;100:180–2.

49. Nakashima H, Muto S, Amenomori K, Shiraishi Y, Nunohiro T, Suzuki S. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Myocardial Tissue Perfusion in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J* 2011 (in press)

50. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, Suzuki S. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2317–2322

51. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart* 2009; 95: 819–824.



52. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–53

53. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Reduces Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1274–1280

54. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Näslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-1087

55. Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728-734

56. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Decreased Cardiac Death After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1310–4

57. Peker Y, Glantz H, Thunström E, Kallryd A, Herlitz J, Ejdebäck J. Rationale and design of the Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnoea - RICCADSA trial. *Scand Cardiovasc J* 2009; 43: 24-31