

Editorial

Apnea obstructiva del sueño y riesgo cardiovascular, de la evidencia a la experiencia en cardiología



Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Risk: From Evidence to Experience in Cardiology

Olga Mediano^{a,b,c,*}, Geraldo Lorenzi-Filho^{d,e} y Francisco García-Río^{b,f,g}^aHospital Universitario de Guadalajara, Sección de Neumología, Guadalajara, España^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España^cDepartamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España^dSleep Laboratory, Pulmonary Division, Instituto do Coração, São Paulo, Brasil^eDepartamento de Medicina, Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil^fServicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, España^gDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 27 de octubre de 2017

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno muy frecuente que afecta a un 3–7% (hasta el 40% en algunas series) de la población en edad media¹, caracterizado por pausas respiratorias durante el sueño. Dichas pausas, apneas o hipopneas, tienen como consecuencias inmediatas la producción de desaturaciones y resaturaciones de oxígeno, cambios de la presión intratorácica y microdespertares frecuentes. Estos mecanismos inmediatos desencadenan una cascada de alteraciones intermedias consistentes en un incremento de la actividad simpática, el aumento del estrés oxidativo y la creación de un estado proinflamatorio. Como consecuencia de esto, la AOS tiene una importante repercusión en la esfera neurocognitiva, con un efecto negativo en la calidad de vida y un aumento del riesgo de accidentes de tráfico. Pero, sobre todo, lo que le confiere mayor relevancia como problema de salud pública es su contribución al inicio o la progresión de distintos trastornos cardiovasculares, hasta el punto de incrementar el riesgo cardiovascular futuro².

El *Sleep Apnea Cardiovascular Endpoint Study (SAVE)*³ es hasta la fecha el estudio más importante para determinar el impacto de la supresión de las apneas mediante presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con AOS. Se diseñó un estudio internacional abierto, aleatorizado y controlado, en el que se incluyó a 2.717 pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular establecida y AOS moderada-grave. Se aleatorizó a los pacientes al tratamiento convencional (grupo de control) o a CPAP añadida al tratamiento (grupo de CPAP) y se los siguió una media de 3,7 años.

En lo referente al objetivo principal (un conjunto de muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio, infarto cerebral, ingreso por angina inestable, insuficiencia cardíaca o accidente

isquémico transitorio), la CPAP no consiguió reducir la morbimortalidad de este grupo de pacientes (*hazard ratio* [HR] = 1,1; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,91–1,32; p = 0,34) respecto al tratamiento convencional. Esta misma falta de efecto se observó también en diversos subgrupos preespecificados. No obstante, sí se encontró que la CPAP origina una mejoría significativa de la somnolencia diurna, la calidad de vida relacionada con la salud y el estado de ánimo, además de reducir el número de días que los pacientes faltaron a trabajar por motivos de salud.

Dada la relevancia y lo hasta cierto punto inesperado de estos resultados, parece conveniente reflexionar sobre su interpretación y las posibles repercusiones en la práctica clínica.

¿SIGNIFICA ESTO QUE LA AOS NO SE ASOCIA CON MAYOR RIESGO CARDIOVASCULAR?

Es robusta la evidencia existente que relaciona la AOS con un mayor riesgo cardiovascular. Existen estudios epidemiológicos y longitudinales que muestran una morbimortalidad de origen cardiovascular mayor en los pacientes con AOS grave no tratados que en los tratados con CPAP y los que no padecían AOS grave^{4,5}. La mayor evidencia que relaciona la AOS con el riesgo cardiovascular se encuentra en el terreno de la hipertensión arterial (HTA). Estudios aleatorizados han demostrado un efecto positivo del tratamiento con CPAP en pacientes con AOS en las cifras de presión arterial⁶, en las que produce un descenso significativo y con impacto en el riesgo cardiovascular futuro. Efecto que es aún más relevante en pacientes con HTA resistente, pues la CPAP añadida al tratamiento convencional logra mejorar el control de esta⁷.

De manera más específica, también se han acumulado evidencias clínicas y epidemiológicas de la relación de la AOS con otros trastornos cardiovasculares. En concreto, diversos estudios muestran una relación con el desarrollo y la progresión de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y arritmias.

* Autor para correspondencia: Hospital Universitario de Guadalajara, Sección de Neumología, Donantes de sangre s/n planta 1, 19002 Guadalajara, España.

Correo electrónico: olgamediano@hotmail.com (O. Mediano).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

También se ha descrito que puede ser un factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular. De hecho, datos del *Sleep Heart Health Study* muestran que la AOS triplica el riesgo de ictus isquémico de los varones⁸ y esta asociación se confirmó en pacientes de edad avanzada⁹.

Además, en las últimas décadas, se ha acumulado evidencia que relaciona los mecanismos intermedios de las apneas del sueño con el desarrollo de aterosclerosis, disfunción endotelial, estado inflamatorio de baja intensidad, hipercoagulabilidad y disregulación del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono⁵. Todo ello contribuye a soportar la plausibilidad biológica que relaciona la AOS con el riesgo cardiovascular.

¿ENTONCES LA CPAP NO ES CAPAZ DE REDUCIR EL RIESGO ASOCIADO CON LA AOS?

Un resultado positivo en un estudio como este habría reforzado la relación entre la AOS y el riesgo cardiovascular, al confirmar que el tratamiento específico tiene un impacto en este. Sin embargo, un resultado negativo no cuestiona necesariamente dicha relación. Solo indica que no se ha sido capaz de demostrar que la CPAP lo reduzca o que dicha relación no sea necesariamente reversible.

Las explicaciones para la ausencia de efecto pueden ser varias, pero probablemente la limitación más importante del estudio SAVE está en el cumplimiento de tratamiento con CPAP. El uso medio de CPAP fue de 3,3 h/noche. Esto supone que la mitad de la noche los pacientes permanecieron sin tratamiento, cuando además es la segunda mitad cuando el paciente sufre eventos respiratorios más relevantes relacionados con su sueño en fase REM (*rapid eye movements*).

En este escaso cumplimiento del tratamiento pudieron influir varias circunstancias. Por un lado, eran pacientes asintomáticos que no habían consultado por padecer ningún problema de sueño, lo cual dificulta la adaptación al tratamiento. Por otro lado, al tratarse de un estudio por intención de tratar, los pacientes que abandonaron pronto la CPAP por intolerancia permanecieron en la rama de tratamiento con CPAP hasta la finalización del estudio pese a que su cumplimiento era de 0 h. Esta circunstancia hace que se plantee si, en un tratamiento como la CPAP (con control absoluto de cumplimiento), será el análisis por intención de tratar el más adecuado para analizar los resultados.

Se realizó un análisis por protocolo de 561 pacientes con cumplimiento > 4 h/noche y se los comparó con un grupo control. Aunque en este subgrupo tampoco se encontraron diferencias en el objetivo principal, hay que tener en cuenta su reducido tamaño con respecto a la muestra total incluida en el análisis por intención de tratar del grupo de CPAP (n = 1.346), con las limitaciones y sesgos que esto puede suponer. Pese a ello, en este grupo de pacientes con buen cumplimiento, sí se encontró un efecto protector de la CPAP tanto para el conjunto de enfermedad cerebrovascular (con CPAP, HR = 0,52; IC95%, 0,30-0,90; p = 0,02) como para el accidente cerebrovascular agudo (HR = 0,56; IC95%, 0,32-1,00; p = 0,05). Este posible efecto positivo, teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas, hace pensar en un posible comportamiento diferente entre el corazón y el cerebro ante los trastornos respiratorios del sueño. Se podría especular, con base en la teoría del preconditionamiento isquémico, que el corazón sería capaz de desarrollar mecanismos compensadores que lo prepararan ante un nuevo evento, mientras que el sistema nervioso central, en ausencia de esos mecanismos, estaría expuesto al daño con todas sus consecuencias. Para la demostración de esta teoría sería necesario realizar estudios diseñados con este objetivo.

La realidad, por lo tanto, es que no se puede afirmar que cumplimientos mejores habrían producido resultados diferentes. En este sentido, es interesante considerar que algunos ensayos

clínicos¹⁰ y estudios observacionales previos¹¹, con un tamaño muestral mucho menor, sí detectaron un efecto positivo de la CPAP en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria establecida y AOS que alcanzaron mayores tiempos de cumplimiento de la CPAP. Sí es cierto que, al parecer, queda de manifiesto que la CPAP tiene ciertos problemas de cumplimiento, al menos en poblaciones de estas características. Esto hace que se plantee la necesidad de mejorar este aspecto, ya sea implementando la aplicabilidad de la CPAP como tratamiento o explorando tratamientos alternativos.

No obstante, también conviene tener en cuenta la posibilidad mencionada anteriormente de que la relación entre la AOS y las complicaciones cardiovasculares no resulte reversible a partir de determinado momento, y que los resultados de los estudios epidemiológicos estén sobrestimados. Hay que tener en cuenta que, según el diseño del estudio SAVE, un cumplimiento de 3,3 h debería mostrar una reducción del riesgo relativo del 25%, según datos epidemiológicos disponibles. Por otro lado, los seguimientos de los estudios epidemiológicos⁴ también fueron más largos que los de los estudios aleatorizados.

Una mínima reflexión sobre la cronobiología del impacto del AOS en la esfera cardiovascular puede resultar de interés. Mientras que las alteraciones producidas por las apneas del sueño pueden favorecer el desarrollo y la progresión de alteraciones estructurales a distintos niveles, la supresión de las apneas mediante CPAP una vez establecidas no supone necesariamente que aquellas vayan a remitir. En definitiva, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, parece asumible que la CPAP pueda contribuir a disminuir la inflamación sistémica, originar cierto grado de mejora hemodinámica o incluso disminuir la carga arrítmica. Sin embargo, resulta más difícil esperar que logre reducir lesiones ateromatosas establecidas o que tenga capacidad para regenerar el miocardio. Esto pondría en evidencia la necesidad de la detección precoz de la AOS para que se pueda intervenir en sus repercusiones funcionales cuando el daño estructural todavía no está definitivamente consolidado. En definitiva, refuerza el interés de actuar en fases precoces o subclínicas y, como se comenta a continuación, plantea un interesante papel en prevención primaria.

¿ESTOS RESULTADOS SON EXTRAPOLABLES A PREVENCIÓN PRIMARIA?

Los pacientes del estudio SAVE ya padecían una enfermedad cardiovascular establecida. Se ha especulado que la población del estudio podría ser de enfermos «supervivientes» a ese primer evento, en quienes el efecto de la CPAP de mejora en su riesgo futuro podría estar muy limitado. Además, al haber padecido ya un evento, estos pacientes tenían un tratamiento médico cardiovascular completo según establecen las guías de práctica clínica actuales y, por lo tanto, probablemente con poco margen de mejora para cualquier tratamiento que se añada.

No se puede asegurar con rotundidad que estos resultados sean extrapolables a la prevención primaria, pero hay algunos datos que hacen verosímil que los resultados serían diferentes. Es posible, como se ha comentado, que pacientes con largo tiempo de exposición a la AOS desarrollen mecanismos compensadores que resulten útiles para superar un evento cardiovascular. Esto haría que los pacientes que han sobrevivido a un primer evento probablemente sean los más protegidos y con menos posibilidad de un nuevo evento. Lo que se desconoce es cuál habría sido el efecto de la CPAP ante un primer evento entre aquellos que no lograron superarlo.

Aunque todavía incipientes, ya hay evidencia de la potencial utilidad de la CPAP en la prevención primaria del riesgo cardiovascular. Así, en pacientes con AOS sin evidencia de

enfermedad cardiovascular previa, se ha descrito que el tratamiento con CPAP reduce la aparición de hipertensión o eventos cardiovasculares cuando el cumplimiento resulta > 4 h¹². Otra posible línea de actuación en este ámbito está avalada por el efecto de suprimir las apneas del sueño sobre el control metabólico-vascular. En este sentido, recientemente se ha descrito que el tratamiento con CPAP logra mejorar el control glucémico en pacientes con AOS y diabetes mellitus tipo 2 mal controlada¹³.

¿LOS RESULTADOS SON APLICABLES A LA POBLACIÓN GENERAL?

Es importante conocer las características clínicas de los pacientes del estudio. Se trata de pacientes cuya edad media era 63 años, no obesos, asintomáticos, con AOS moderada-grave y con una importante proporción de asiáticos. Probablemente, los resultados no sean extrapolables directamente al fenotipo más común de pacientes con AOS (más joven, obeso, somnoliento...). Por lo tanto, no se puede afirmar que la CPAP reduce el riesgo cardiovascular de pacientes con características diferentes de las de la muestra estudiada.

Esto tiene varias implicaciones clínicas. Por un lado, la atención clínica del paciente con sospecha de AOS por sus síntomas no cambia de manera relevante. Hablando del fenotipo típico de pacientes remitidos a las unidades de sueño por sospecha de AOS, estos resultados negativos no aportan cambios en la atención clínica.

Por otro lado, y en cuanto a los pacientes cardiopatas, ante los resultados encontrados no parece justificado hacer una búsqueda activa de pacientes con trastornos del sueño solo por el hecho de padecer una enfermedad cardiovascular sin síntomas diurnos. Si los resultados del estudio SAVE hubieran sido positivos, habrían obligado a realizar al estudio de sueño y el tratamiento de los pacientes con un índice de apneas-hipopneas > 15 /h, incluso en ausencia de síntomas. Ante los hallazgos obtenidos, esto no está justificado.

¿EL MÉTODO DIAGNÓSTICO PUDO HABER INFLUIDO EN LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?

El procedimiento de referencia para el diagnóstico de la AOS es la polisomnografía completa. Un método complejo, caro y que requiere ingreso hospitalario y una considerable especialización para interpretarlo. En el estudio SAVE, se optó por un método diagnóstico supersimplificado (Apnealink, Resmed), pero con buena capacidad para la identificación de AOS moderada-grave en la población general. Este método permitió la inclusión de un importante número de pacientes, en 7 países diferentes y realizando un análisis centralizado. No hay duda de que los pacientes incluidos en el estudio padecían una AOS moderada-grave, a pesar de la simplicidad de su método diagnóstico. Todos tenían un índice de desaturaciones del 4% > 12 /h, y esto se corresponde de manera fiable con un índice de apneas-hipopneas > 15 /h en polisomnografía¹⁴.

Sin embargo, una potencial limitación de este procedimiento es la ausencia de bandas pletismográficas, que permiten diferenciar las apneas obstructivas propias de la AOS de las centrales, más frecuentemente relacionadas con insuficiencia cardíaca. A la vista de la evidencia actual sobre el tratamiento de las apneas centrales cuando la función ventricular está deprimida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 45\%$)¹⁵, en los que se ha identificado un exceso de mortalidad inducido por el tratamiento, se podría especular si había pacientes de este tipo entre la muestra del estudio SAVE.

No parece posible, al menos en un número relevante, que los pacientes del estudio SAVE presentaran eventos de origen central. En primer lugar, porque se excluyó desde el inicio a los pacientes en clase funcional III-IV. Segundo, porque se excluyó a los pacientes con una morfología *in crescendo-decrescendo* propia de la respiración de Cheyne Stokes, que indica apneas centrales. Por último, porque el control de la eficacia del tratamiento se realizó por tarjeta de memoria, y el programa reflejaba los eventos respiratorios residuales y su posible origen. En los pacientes con muchas apneas residuales, se realizaron las pruebas complementarias necesarias para su correcta identificación y control.

¿CUÁNDO DEBE UN CARDIÓLOGO PLANTEARSE UNA POSIBLE AOS?

Desde nuestro punto de vista, desde los servicios de cardiología se debe seguir derivando a las unidades de sueño a los pacientes con sospecha de AOS (que presenten 2 de los 3 síntomas cardinales: roncopatía, apneas presenciadas y/o somnolencia o cansancio)^{16,17}. Merece la pena destacar en este punto la respuesta positiva de estos síntomas a la CPAP en los pacientes incluidos en el estudio SAVE, aunque inicialmente se los considerara asintomáticos. Sin embargo, sí se encontró una respuesta positiva de los síntomas diurnos al tratamiento con CPAP, ya que incluso se redujeron los días de absentismo laboral. En este sentido, cabe puntualizar que probablemente la historia clínica inicial deba ser meticulosa y que, ante la duda, quizá se puedan realizar intentos terapéuticos con CPAP y reevaluación a corto plazo.

Por lo tanto, el estudio SAVE ha supuesto una importante aportación al conocimiento sobre la relación entre la AOS y el riesgo cardiovascular, e indica los caminos futuros en la investigación sobre esta relación.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:685–689.
- Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:720–728.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016;375:919–931.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046–1053.
- Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé R. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1:61–72.
- Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c5991.
- Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2407–2415.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:269–277.
- Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke.* 2006;37:2317–2321.
- Huang Z, Liu Z, Luo Q, et al. Long-term effects of continuous positive airway pressure on blood pressure and prognosis in hypertensive patients with coronary heart disease and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens.* 2014;28:300–306.
- García-Río F, Alonso-Fernández A, Armada E, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;168:1328–1335.

12. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2161–2168.
13. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos AM, et al. Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:476–485.
14. Gantner D, Ge JY, Li LH, et al. Diagnostic accuracy of a questionnaire and simple home monitoring device in detecting obstructive sleep apnoea in a Chinese population at high cardiovascular risk. *Respirology*. 2010;15:952–960.
15. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095–1105.
16. Grupo de Trabajo de la, SEC., para la guía, ESC., 2016 sobre el diagnóstico, tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda, crónica. revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica y Comité de Guías de la SEC, Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1119–1125.
17. Grupo de Trabajo de la, SEC., para la guía, ESC., 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares, prevención de la muerte súbita cardiaca. revisores expertos para la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca y Comité de Guías de la SEC, Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:94–101.