

Síndromes de apneas-hipopneas durante el sueño e insuficiencia cardiaca

Miguel A. Arias^a, Francisco García-Río^b, Alberto Alonso-Fernández^c y Ana M. Sánchez^a

^aServicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

^bServicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^cServicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

La insuficiencia cardiaca (IC) y los trastornos respiratorios durante el sueño son entidades que presentan una elevada prevalencia en la población general y es frecuente la presencia de ambas en un mismo paciente. Diversos estudios epidemiológicos y fisiopatológicos indican que puede haber una relación causal entre dichos trastornos y el desarrollo del síndrome de IC, tanto asociada con la presencia de disfunción sistólica ventricular izquierda como en casos con función sistólica conservada. La presencia de trastornos respiratorios durante el sueño en enfermos con IC expone al sistema cardiovascular a hipoxemia intermitente, activación simpática y aumento de la precarga y poscarga ventricular que, a su vez, ponen en marcha una serie de mecanismos inflamatorios, oxidativos y neurohumorales que pueden favorecer la progresión de la enfermedad. Aunque aún no disponemos de datos que demuestren que el tratamiento de los trastornos respiratorios durante el sueño en enfermos con IC disminuye la mortalidad de esta población, diversos trabajos demuestran una mejoría significativa en distintos parámetros de estructura y función cardiovascular. En este trabajo se revisan las bases clínicas y los datos epidemiológicos, las relaciones fisiopatológicas y las implicaciones terapéuticas entre el síndrome de IC y los síndromes de apneas-hipopneas durante el sueño.

Palabras clave: Síndrome de apnea/hipopnea del sueño. Insuficiencia cardiaca. Tratamiento con presión positiva continua.

Sleep Apnea-Hypopnea Syndromes and Heart Failure

Heart failure (HF) and sleep-disordered breathing are conditions highly prevalent in the general population that often co-exist in the same patient. Epidemiological and pathophysiological studies indicate that there may be a causal link between sleep-disordered breathing and HF with either left ventricular systolic dysfunction or preserved ejection fraction. The presence of sleep-disordered breathing in HF patients expose the cardiovascular system to intermittent hypoxia, sympathetic activation, and increased preload and afterload and they trigger several inflammatory, oxidative and neurohumoral mechanisms that may precipitate the progression of the disease. Although there are no available data to indicate that treating sleep-disordered breathing in HF patients reduce cardiac mortality, several studies demonstrate a significant improvement in structural and functional cardiovascular parameters. This review focuses on the clinical and epidemiological bases, the pathophysiological mechanisms and the therapeutic implications between HF and sleep apnea-hypopnea syndromes.

Key words: Sleep apnea/hypopnea syndrome. Heart failure. Treatment with continuous positive airway pressure.

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El síndrome de insuficiencia cardiaca (IC) presenta una elevada prevalencia que, con los años, continúa aumentando a pesar de los sustanciales avances diagnósticos y terapéuticos¹. Constituye una importante causa de morbilidad en los países desarrollados y es la causa de aproximadamente el 20% de los ingre-

sos hospitalarios entre las personas mayores de 65 años. Su gran morbilidad, junto con el extraordinario impacto económico derivado del cuidado de estos pacientes, convierte a esta enfermedad en un problema de salud pública de primera magnitud².

Por tanto, es necesaria la investigación de nuevas estrategias que sean aplicables a una gran mayoría de estos pacientes, tanto por su repercusión clínica como por su coste económico. En este sentido, en los últimos años se está prestando atención a la presencia de trastornos respiratorios durante el sueño en la población general, y específicamente en su posible influencia como agente causal y favorecedor de la progresión de la enfermedad de los sujetos con IC.

Correspondencia: Dr. M.A. Arias.
Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario de Jaén.
Plaza Curtidores, 2, 4.º D. 23007 Jaén. España.
Correo electrónico: maapalomares@secardiologia.es

ABREVIATURAS

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 HTA: hipertensión arterial.
 IAH: índice de apneas e hipopneas.
 IC: insuficiencia cardiaca.
 RCS: respiración periódica tipo Cheyne-Stokes.
 SAHCS: síndrome de apneas e hipopneas centrales durante el sueño.
 SAHOS: síndrome de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño.

Conceptualmente, hay 3 tipos de apneas (cese completo del flujo aéreo) e hipopneas (cese parcial del flujo aéreo): centrales, obstructivas y mixtas. Se denomina apnea central al cese de flujo aéreo acompañado de ausencia de esfuerzo respiratorio, mientras que se entiende por apnea obstructiva a la supresión del flujo aéreo con esfuerzos respiratorios mantenidos. Las apneas mixtas comparten características de las dos formas anteriores. Esta clasificación permite diferenciar los dos principales trastornos respiratorios del sueño englobados en el término de síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño: el síndrome de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño (SAHOS), en el que predominan las apneas obstructivas, y el síndrome de apneas e hipopneas centrales durante el sueño (SAHCS), en el que los eventos mayoritarios son de tipo central.

El número de apneas e hipopneas dividido por las horas de sueño constituye el índice de apneas-hipopneas (IAH). Un IAH mayor de 5 h⁻¹ se considera anormal, y el IAH es el índice más utilizado para cuantificar la gravedad del síndrome.

El SAHOS constituye un problema sanitario de primera magnitud debido a su elevada prevalencia, que se sitúa en torno al 4 y el 2% en varones y mujeres de edad media, respectivamente, y a su considerable morbimortalidad³⁻⁶. Aunque la somnolencia diurna excesiva origina la muerte de algunos de estos pacientes por accidentes laborales o de tráfico, las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de fallecimiento o incapacidad de los enfermos. El SAHOS ha sido relacionado con diversos trastornos cardiovasculares, como la hipertensión arterial sistémica (HTA), los trastornos del ritmo cardiaco, la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, la hipertensión pulmonar o las alteraciones de la función ventricular y la IC^{4,5,7-15}. La relación entre SAHOS e IC, que resulta frecuente, adquiere una especial relevancia por la elevada prevalencia de ambas entidades, por la imbricación de diversos mecanismos fisiopatológicos y por la posibilidad de aplicar medidas terapéuticas comunes¹⁶.

El SAHCS con respiración periódica tipo Cheyne-Stokes (RCS) tiene un valor pronóstico adverso y, a di-

ferencia del SAHOS, parece ser más una consecuencia que una causa de la IC.

A continuación se revisan las bases clínicas y los datos epidemiológicos, las relaciones fisiopatológicas y las implicaciones terapéuticas entre el síndrome de IC (y por extensión, con la función ventricular) y los síndromes de apnea-hipopnea durante el sueño, tratando por separado el SAHOS y el SAHCS.

SAHOS E INSUFICIENCIA CARDIACA

En los últimos años se está asistiendo a la publicación de diversos estudios que relacionan al SAHOS con la IC. Tal relación no está a día de hoy totalmente aclarada, no sólo en cuanto a sus implicaciones clínicas y terapéuticas, sino también en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos involucrados y la epidemiología real del fenómeno. Ello es debido, entre otras causas, al reducido tamaño muestral de las series publicadas, al tipo de registro de sueño empleado, a diferencias conceptuales entre los distintos autores, y a la presencia de factores de confusión, tales como la obesidad, la HTA, la hipoxemia y la hipercapnia diurnas, o las limitaciones al flujo aéreo.

Las actuales estrategias de evaluación y tratamiento de los pacientes con IC se limitan a evaluar al paciente tal y como se encuentra durante el estado de vigilia. Este enfoque presupone que los mecanismos que pueden contribuir a la fisiopatología o la progresión de la IC permanecen quiescentes durante los períodos de sueño. Sin embargo, hay importantes conexiones fisiopatológicas entre el SAHOS y la IC que pueden afectar a la función ventricular en los pacientes con SAHOS sin cardiopatía primaria, así como relaciones fisiopatológicas, terapéuticas y pronósticas, cuando en un paciente con IC coexiste, además, el SAHOS.

Fisiopatología

El SAHOS podría comprometer la función ventricular izquierda por múltiples mecanismos (fig. 1).

Los esfuerzos inspiratorios no efectivos contra la vía aérea superior ocluida durante la apnea originan una reducción abrupta de la presión intratorácica que ocasiona un aumento de la presión transmural del ventrículo izquierdo y un aumento de la poscarga de éste. Con la repetición de estos eventos se favorecería una hipertrofia concéntrica compensadora, con mayor consumo y demanda de O₂ por parte del miocardio ventricular izquierdo¹⁷.

La repetición continuada de episodios de aumento del estrés parietal ventricular podría ocasionar la activación de genes involucrados en el proceso de remodelado ventricular y dar lugar a grados variables de disfunción contráctil¹⁸. Además, la excesiva presión intratorácica negativa durante las apneas puede ocasionar una alteración de las propiedades de relajación

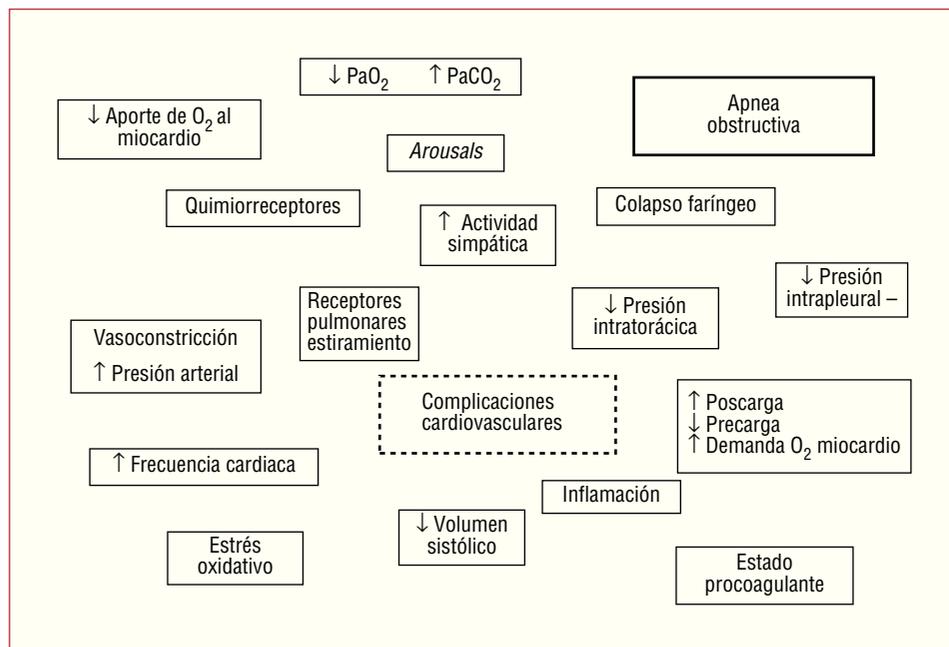


Fig. 1. Mecanismos fisiopatológicos puestos en marcha con las apneas repetidas, con efectos directos sobre el sistema cardiovascular.

ventricular izquierda, lo que dificulta el llenado ventricular en diástole¹⁹.

Por otra parte, el descenso de la presión intratorácica favorece el retorno venoso hacia la aurícula derecha y de ahí al ventrículo derecho, con la consiguiente distensión de la cámara, capaz de desplazar el tabique interventricular hacia el lado izquierdo durante la diástole ventricular. Este fenómeno dificultará el llenado del ventrículo izquierdo y producirá una reducción de la precarga²⁰. La disminución de la precarga y los aumentos de la poscarga actuarán sinérgicamente para ocasionar una reducción del volumen sistólico²¹.

La hipoxemia secundaria a las apneas afecta al sistema cardiovascular por varios mecanismos, como la disminución del aporte de O₂ al miocardio, el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, el desarrollo de disfunción endotelial y los efectos procoagulantes.

La hipoxemia ocasiona una disminución de la liberación de O₂ al miocardio, efecto aún más acentuado en los pacientes que tienen limitado el aporte sanguíneo por una enfermedad coronaria obstructiva arteriosclerótica. La hipocapnia que puede aparecer, secundaria a la hiperventilación tras la apnea, puede empeorar la liberación de O₂ al miocardio, tanto por vasoconstricción coronaria como por desviación de la curva de saturación de la hemoglobina hacia la izquierda. Este menor aporte de O₂ miocárdico podría afectar a la función sistólica y diastólica ventricular izquierda. La hipoxemia también ocasiona elevaciones de la actividad simpática y de la presión arterial sistémica, junto con una reducción sostenida del tono vagal.

Todavía no se dispone de pruebas científicas directas concluyentes que demuestren que el SAHOS pue-

de causar arteriosclerosis. Sin embargo, la hipoxemia intermitente debida a las apneas, seguida de una reoxigenación postapnea, probablemente contribuya a generar radicales libres de O₂ y ciertas moléculas de adhesión celular. Ello daría lugar al denominado fenómeno de lesión por reperfusión, favoreciéndose la disfunción endotelial, como inicio de procesos arterioscleróticos. También se ha demostrado que la hipoxemia puede inducir apoptosis de células cardíacas y endoteliales, así como la expresión de determinados genes implicados en la regulación de la síntesis de sustancias vasodilatadoras endoteliales, como el óxido nítrico, cuyas concentraciones plasmáticas se han encontrado disminuidas en pacientes con SAHOS²². Se ha comunicado la existencia de una peor respuesta vasodilatadora en sujetos con SAHOS, que mejora tras el tratamiento con aplicación nasal de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), en relación con la disminución de la actividad simpática ocasionada por este tratamiento²³. Se ha demostrado la presencia de varios efectos procoagulantes en sujetos con SAHOS que pueden ser atenuados con el tratamiento con CPAP. En sujetos con SAHOS se han encontrado elevaciones de las concentraciones de proteína C reactiva respecto a las de controles similares en cuanto a edad, sexo e índice de masa corporal. Estas elevaciones resultan proporcionales al IAH²⁴.

Por último, los despertares electroencefalográficos o *arousals* que se producen al final de la apnea, junto con la hipoxemia, también incrementan la actividad simpática y disminuyen el tono vagal^{25,26}.

Hasta el momento se dispone de escaso conocimiento sobre cuál o cuáles de los mecanismos antes descritos tendría un papel más relevante en la fisiopatología

de la disfunción ventricular izquierda en pacientes con SAHOS. Es posible que en cada paciente se establezca un balance individual entre unos y otros factores.

Como vía final común a los distintos factores implicados en la afectación de la función ventricular izquierda por las apneas e hipopneas, es esencial el proceso de remodelado ventricular. En él desempeñan un papel fundamental la hipertrofia, la pérdida de miocitos y una excesiva fibrosis intersticial^{27,28}.

En la actualidad, no se conoce el impacto epidemiológico real que supondría que el SAHOS fuera la causa de la disfunción ventricular izquierda en determinados sujetos con IC de causa desconocida, máxime cuando muchos de estos enfermos permanecen no diagnosticados por la ausencia de somnolencia diurna excesiva²⁹. También se desconoce en qué proporción de pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática el SAHOS podría ser el principal agente etiológico.

Ahora bien, las conexiones fisiopatológicas entre ambos síndromes, IC y SAHOS, ayudan a comprender cómo, en los individuos con IC de cualquier origen, el desarrollo de un SAHOS puede favorecer por diversos mecanismos la progresión de la IC, alcanzando estadios más graves, con repercusiones clínicas, terapéuticas y pronósticas desfavorables.

Básicamente, los mecanismos fisiopatológicos implicados en el SAHOS y en el síndrome de IC convergen en dos puntos principales, que facilitarían la progresión del fallo ventricular. Por un lado, los efectos deletéreos de la hiperactivación del sistema nervioso simpático y la inhibición del parasimpático sobre el sistema cardiovascular en general. Por otro, las alteraciones en la precarga y la poscarga, y los efectos de la hipoxemia sobre un ventrículo izquierdo con disfunción debida a cualquier cardiopatía. Algunas de las consecuencias de la hiperactividad simpática sobre este miocardio ventricular ya alterado incluirían la necrosis y la apoptosis de miocitos, la pérdida de sensibilidad y regulación a la baja de los receptores β -adrenérgicos, la arritmogénesis, y el aumento de la mortalidad³⁰⁻³². La estimulación de las terminales nerviosas simpáticas renales ocasiona la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca una mayor retención de sodio y un aumento de la volemia³¹, con los consiguientes efectos negativos sobre el rendimiento miocárdico.

Verdecchia et al³³ informaron sobre la mayor relación entre la HTA y el desarrollo de hipertrofia ventricular cuando la primera es durante el sueño, más que en vigilia. Las cifras de presión arterial nocturnas más elevadas que se producen en los pacientes con HTA y SAHOS, respecto a los sujetos con HTA sin SAHOS, situaría a los primeros con un mayor riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda³⁴.

En perros sometidos a apneas repetidas durante varias semanas se pudo observar el desarrollo de HTA nocturna y diurna, hipertrofia ventricular izquierda,

disfunción ventricular sistólica y edema pulmonar intersticial³⁵. Dado que el gasto cardiaco en los pacientes con disfunción ventricular es especialmente sensible a los aumentos de la poscarga, el mecanismo más directo por el que el SAHOS podría empeorar la función ventricular izquierda sería a través de su efecto sobre la presión arterial sistémica. Así, cuando un paciente con IC presenta apneas obstructivas repetidas, la presión arterial se eleva a cifras superiores a las que presenta durante el día³⁶. En los enfermos con IC estable con tratamiento médico, la presencia de SAHOS se asoció con elevaciones de las cifras de presión arterial diurna proporcionales al número de apneas e hipopneas³⁷.

Los aumentos repetidos de la presión intratorácica negativa que se producen durante las apneas, que en pacientes con IC podrían llegar a presiones de hasta -65 mmHg, suponen un gran aumento de la poscarga y de la demanda miocárdica de O_2 . En los pacientes con IC ocasionan mayores reducciones del volumen sistólico que en sujetos control con una función ventricular conservada³⁸.

Por último, la elevación en sujetos con SAHOS de las concentraciones de determinados mediadores inflamatorios, la producción de radicales libres de O_2 y el desarrollo de grados variables de disfunción endotelial también podrían promover y acelerar los procesos de arteriosclerosis. Dado que la cardiopatía isquémica es la principal causa de disfunción ventricular izquierda, el SAHOS podría empeorar tal disfunción a través de estos efectos sobre el árbol coronario.

Epidemiología e impacto clínico

En estudios preliminares se describió la aparición de edema agudo de pulmón durante la noche en algunos pacientes con SAHOS y función ventricular izquierda normal³⁹. También se refirió que los enfermos sin HTA con SAHOS tenían un mayor grosor de la pared del ventrículo izquierdo que los sujetos sanos⁴⁰. En un estudio más amplio se identificó hipertrofia ventricular izquierda en un 41% de enfermos con SAHOS y se demostró que el crecimiento del ventrículo izquierdo mantenía una relación directa con el IAH y el tiempo de sueño con $SaO_2 < 90\%$ ⁴¹. La mejoría de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo al abolir las apneas obstructivas refuerza la relación entre ambas enfermedades^{7,11,42-44}. Laaban et al⁴⁵ estudiaron prospectivamente a 169 pacientes con SAHOS sin cardiopatía conocida y evaluaron en 13 enfermos la frecuencia de disfunción sistólica, encontrando una prevalencia del 7,7% (FEVI, $42 \pm 6\%$) tras haber excluido en ellos isquemia inducible.

El principal estudio epidemiológico desarrollado hasta la fecha que analizó la asociación del SAHOS con diversas enfermedades cardiovasculares, el Sleep Heart Health Study⁴⁶, demostró un aumento del riesgo

TABLA 1. Prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardiaca

Autor y referencia bibliográfica	n	IAH	FEVI	Trastornos respiratorios	SAHOS	SAHCS
Lofaso et al ⁵⁰	29	10	< 25	9 (45)	1 (5)	8 (40)
Javaheri et al ⁵²	81	15	25 ± 9	41 (51)	9 (11)	32 (40)
Lanfranchi et al ⁵¹	66	10	23 ± 6	50 (76)	4 (6)	46 (70)
Tremel et al ⁴⁷	34	10	30 ± 10	28 (82)	7 (20)	21 (62)
Sin et al ^{49,a}	450	10	27 ± 16	316 (70)	168 (37)	148 (33)
Chan et al ^{54,b}	20	10	> 50	11 (55)	7 (35)	4 (20)

n: número de pacientes; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAH: índice de apneas-hipopneas; SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño; SAHCS: síndrome de apneas-hipopneas centrales durante el sueño.

^aRetrospectivo.

^bPacientes consecutivos con insuficiencia cardiaca diastólica.

de desarrollar HTA, cardiopatía isquémica o accidentes cerebrovasculares, pero la mayor relación encontrada fue con la IC. La presencia de SAHOS con un IAH ≥ 11 h⁻¹ se asoció con un riesgo relativo de 2,38 de presentar IC, de forma independiente de cualquier otro factor de riesgo conocido.

Son muchos los trabajos que han estudiado la prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con IC, la mayoría en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo⁴⁷⁻⁵² (tabla 1). Las diferencias observadas en la prevalencia de trastornos respiratorios pueden ser explicadas fácilmente por el diferente valor del IAH considerado para definir el síndrome, así como por la distinta definición del concepto de hipopnea entre unos y otros autores. Lo que también se conoce hoy día es que un IAH relativamente bajo se asocia con complicaciones cardiovasculares^{14,46,53}. Con independencia del grado de IAH considerado, se observa que la prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con IC sistólica es muy elevada, del 45-82%. Sin embargo, no disponemos de datos sobre la prevalencia real de los mismos en pacientes con IC con un tratamiento contemporáneo farmacológico y no farmacológico optimizado en cada paciente.

El principal estudio prospectivo de los citados anteriormente⁵² incluyó a 81 varones con IC estable (con FEVI < 45%), a los que se realizó un estudio polisomnográfico, tomándose como umbral un IAH ≥ 15 h⁻¹. Del total de pacientes, 41 (51%) presentaron un IAH de moderado a grave durante el sueño, con un promedio de 44 ± 19 h⁻¹. El 11% del total de pacientes presentó un SAHOS, mientras que el 40% presentó un SAHCS. En estos 41 pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño, la prevalencia de fibrilación auricular y arritmias ventriculares también fue significativamente superior que en los pacientes sin tales problemas durante el sueño.

El estudio con mayor número de pacientes es retrospectivo⁴⁹ e incluyó a 450 pacientes de ambos sexos con una FEVI media del $27 \pm 16\%$. En términos globales, la gravedad del SAHOS en este grupo fue superior a la del estudio prospectivo de Javaheri et al⁵² an-

tes comentado. Ello podría ser debido a que en el estudio de Sin et al⁴⁹, una de las razones para remitir a los pacientes al laboratorio del sueño y así poder incluirlos fue la presencia de factores de riesgo para tener SAHOS, mientras que en el trabajo de Javaheri et al no era así. De los 450 pacientes, 168 (el 37%) presentaron un SAHOS y 148 (un 33%) un SAHCS, con una prevalencia de SAHOS mayor en varones (38%) que en mujeres (31%). Los únicos factores de riesgo independientes para presentar el trastorno del sueño fueron, un IMC > 35 en los varones y una edad superior a 60 años en las mujeres.

Tomando como patológico un IAH ≥ 10 h⁻¹, Chan et al⁵⁴ determinaron la prevalencia de SAHOS en un grupo de 20 pacientes de ambos sexos con disfunción diastólica aislada sintomática evaluada mediante ecocardiografía, y encontraron que 11 pacientes (55%) presentaban trastornos respiratorios durante el sueño, 7 de ellos (35% del total) SAHOS y 4 (20%) SAHCS. Serán necesarios grandes estudios epidemiológicos que aclaren cuál es la prevalencia real de trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con disfunción ventricular diastólica aislada, pues se ha comprobado que una gran proporción de pacientes de edad avanzada con IC presentan disfunción diastólica aislada, y los trastornos respiratorios del sueño podrían ser prevalentes en ellos. Además, la presencia del SAHOS podría constituir una causa independiente de disfunción diastólica en algunos enfermos (fig. 2)⁷ y dichas alteraciones de la función diastólica contribuir, asimismo, al desarrollo de hipertensión pulmonar⁸.

Se ha especulado que el SAHOS podría desempeñar un papel relevante en la patogenia del fallo ventricular izquierdo en determinados pacientes con IC de causa desconocida y que podría resultar un agente causal de IC. Los mecanismos fisiopatológicos que se ponen en marcha durante los episodios repetidos de apneas e hipopneas y que implican al sistema cardiovascular permitirían, asimismo, la progresión de la IC en pacientes con origen de ésta en cualquier tipo de cardiopatía primaria, en los que secundariamente se añadieran estos eventos respiratorios durante el sueño, bien como consecuencia de la IC o bien con independencia de ésta.

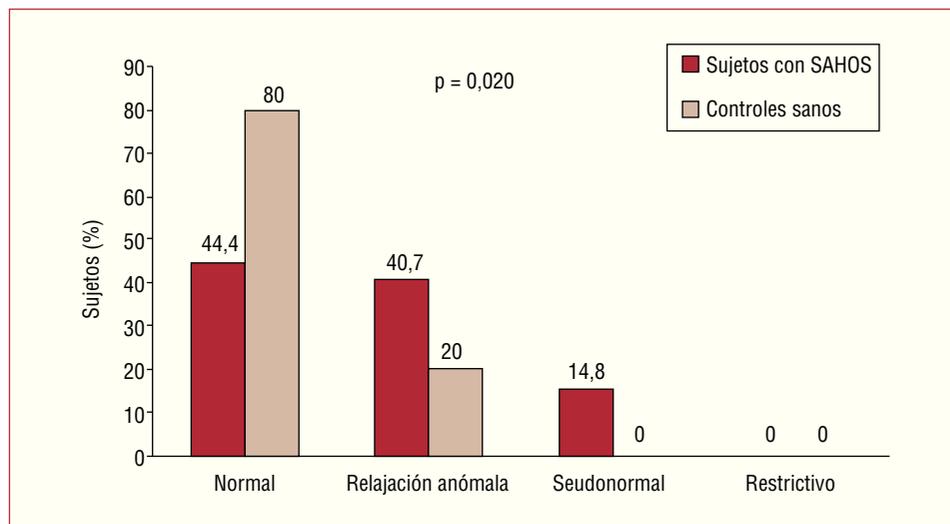


Fig. 2. Distribución de los patrones de función diastólica del ventrículo izquierdo en sujetos sanos y pacientes con SAHOS. Adaptado de Arias et al⁷. SAHOS: síndrome de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño.

La IC per se es posible que pueda contribuir al desarrollo del SAHOS, y no sólo al del SAHCS como se revisará en la última parte de esta sección. Así, la RCS que se puede ocasionar durante el sueño de los pacientes con IC puede desestabilizar la vía aérea superior y predisponer al colapso de ésta, al reducirse el tono de la musculatura dilatadora de la faringe, secundaria a la pérdida del impulso respiratorio en las fases de apnea. Además, la retención de líquido que acompaña al síndrome de IC podría hacer que, al adoptar la posición de decúbito supino durante el sueño, se produzca una edematización de los tejidos blandos del cuello y la faringe, que podrían estrechar la vía aérea superior y ocasionar incluso el colapso intermitente de ésta.

Las características clínicas del SAHOS en pacientes con IC son similares a las de los otros pacientes con SAHOS pero con función ventricular conservada. Así, suele tratarse de enfermos obesos y con historia de ronquido habitual. Sin embargo, la somnolencia diurna excesiva típica del SAHOS puede estar ausente²⁹, lo que indica que muchos enfermos con IC pueden tener un SAHOS no diagnosticado.

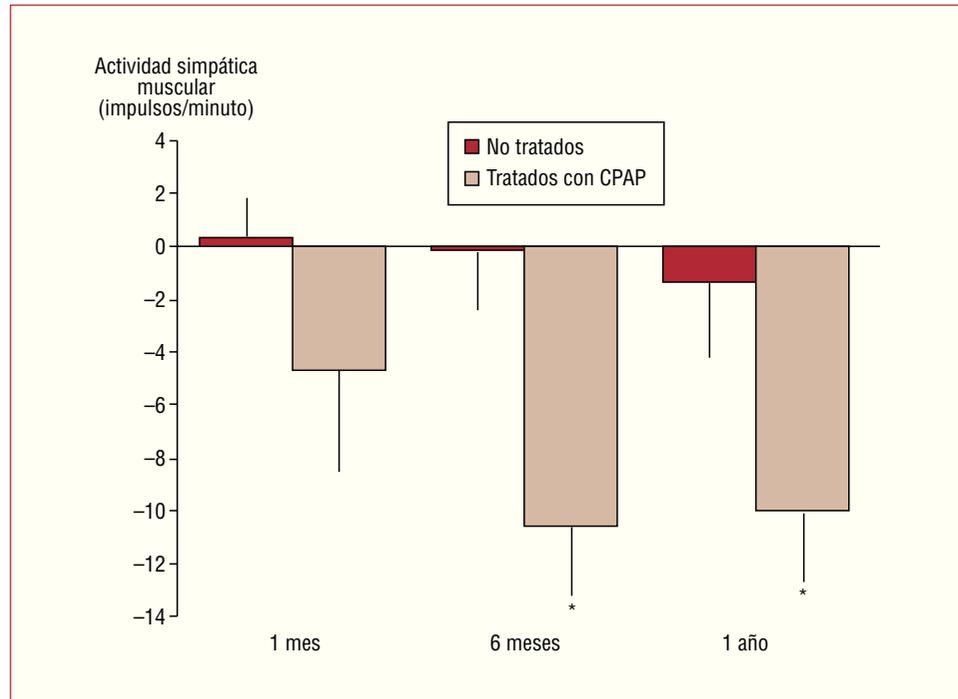
El SAHOS puede tener un efecto particularmente negativo en los sujetos con disfunción ventricular izquierda, pues el aumento de la poscarga derivado de las apneas obstructivas repercute mucho más sobre un ventrículo cuya función ya está alterada que sobre un ventrículo con función conservada. Así, cuando un sujeto con disfunción ventricular izquierda recibe una importante presión intratorácica negativa durante la maniobra de Müller, éste experimenta importantes descensos en el volumen sistólico y el gasto cardiaco, que persisten más tiempo tras el período postapneico que en sujetos con función ventricular normal³⁸. Además, el aumento de la actividad simpática producida en el SAHOS tendría efectos pronósticos muy adversos en pacientes con disfunción ventricular coexistente.

Tratamiento

Las indicaciones de tratamiento del SAHOS en relación con sus efectos sobre el sistema cardiovascular, y en concreto en cuanto a sus efectos sobre la función ventricular izquierda, aún no están bien establecidas. El concepto de SAHOS supone no sólo un determinado número de apneas e hipopneas, sino que además es necesario presentar unos síntomas característicos, principalmente somnolencia diurna excesiva. Ya se ha comentado que muchos de los pacientes en los que se objetivan eventos respiratorios obstructivos significativos durante el sueño permanecen asintomáticos²⁹. Además, los estudios realizados hasta el momento (en sujetos sin afectación de la función ventricular) para evaluar la eficacia de la CPAP nocturna como tratamiento del SAHOS sólo han demostrado beneficios significativos en los pacientes sintomáticos, en los que han mejorado el número de apneas e hipopneas, la calidad del sueño, la somnolencia diurna excesiva y las funciones neurocognitivas, y se ha reducido la presión arterial diurna y nocturna. Cuando se aplica CPAP a individuos asintomáticos, pese a presentar un IAH elevado, no se han demostrado tales beneficios⁵⁵.

Por ello, y teniendo en cuenta todos los aspectos fisiopatológicos que relacionan el SAHOS con el síndrome de IC, surge la cuestión de si se debería tratar a todos los pacientes con alteraciones de la función ventricular izquierda que presentan eventos respiratorios obstructivos durante el sueño, independientemente de los síntomas. Incluso si se confirma que el SAHOS es una posible causa de IC, se podría cuestionar la conveniencia de tratar también a pacientes con apneas-hipopneas obstructivas sin síntomas y sin afectación ventricular, para prevenir esta posible complicación a largo plazo. A todas estas cuestiones tendrán que responder los resultados de futuros estudios prospectivos.

Fig. 3. Actividad simpática muscular en pacientes con SAHOS no tratados y en pacientes tratados con CPAP. Adaptado de Narkiewicz et al⁵⁷. CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; SAHOS: síndrome de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño.



Mientras tanto, parece razonable indicar el tratamiento con CPAP nocturna en los pacientes con SAHOS e IC que presentan una clínica característica de este trastorno del sueño. Por supuesto, la orientación terapéutica debe contemplar, además de la CPAP, medidas generales que han demostrado mejoría del síndrome, tales como la reducción de peso corporal. También es aconsejable la supresión del consumo de sustancias que predisponen al colapso de la faringe durante el sueño por pérdida del tono muscular en dicha zona, como el alcohol y las benzodiazepinas.

La información disponible hasta el momento sobre la aplicación de CPAP a pacientes con IC y SAHOS es aún escasa, si bien la mayoría de los trabajos indican un efecto clínico favorable de dicho tratamiento sobre distintos parámetros de la estructura y la función del sistema cardiovascular^{7,8,11,12,43,44}. Algunos de los efectos beneficiosos de la aplicación de CPAP en estos enfermos serían la disminución de la actividad del sistema nervioso simpático tanto durante el sueño como en vigilia^{56,57} (fig. 3), el aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la mejoría de la capacidad de vasodilatación endotelial, la hipercoagulabilidad y la activación de leucocitos. Además, la abolición de las apneas e hipopneas mediante la aplicación de CPAP evita la hipoxemia recurrente, reduce la presión arterial nocturna y la frecuencia cardíaca, y aumenta la sensibilidad barorrepleja. La supresión de las apneas obstructivas y de los *arousals* ocasiona una reducción de la demanda miocárdica de O₂ al disminuir la actividad simpática, aumentar la presión intratorácica y reducir la presión telediastólica ventricular izquierda, y

un aumento del flujo coronario al incrementar el gasto cardíaco, y por tanto, la presión de perfusión coronaria. Los efectos sobre el volumen sistólico resultan dependientes de la función ventricular izquierda. Cuando ésta es normal, la aplicación de CPAP reduce el retorno venoso, limita el llenado ventricular, desciende la precarga y disminuye el volumen sistólico. Por el contrario, cuando la función ventricular está alterada y, por tanto, la presión telediastólica ventricular izquierda es elevada, la disminución de la precarga mejora las propiedades de longitud-tensión del miocardio e incrementa el volumen sistólico y el gasto cardíaco.

El estudio de Malone et al⁴³ fue el primero en valorar los efectos del tratamiento con CPAP sobre la función ventricular izquierda en pacientes con IC. Se trata de un estudio no controlado de 8 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática y SAHOS con una FEVI media del 37%, a los que se aplicó CPAP durante un mes. Se observó un aumento de la FEVI hasta llegar a una media del 49%, así como mejoría de la clase funcional de los enfermos. Sin embargo, se produjo una pérdida de estos efectos beneficiosos una semana después de suspender dicho tratamiento.

Se dispone fundamentalmente de dos estudios aleatorizados que han evaluado el efecto del tratamiento con CPAP en pacientes con IC y disfunción sistólica ventricular izquierda^{11,12}. El trabajo de Kaneko et al¹¹ es un estudio aleatorizado y controlado de un mes de tratamiento con CPAP en el que se incluyó a 24 pacientes con IC debida a miocardiopatía isquémica o dilatada no isquémica, y SAHOS (IAH \geq 20 h⁻¹), con tratamiento farmacológico optimizado para la IC y en

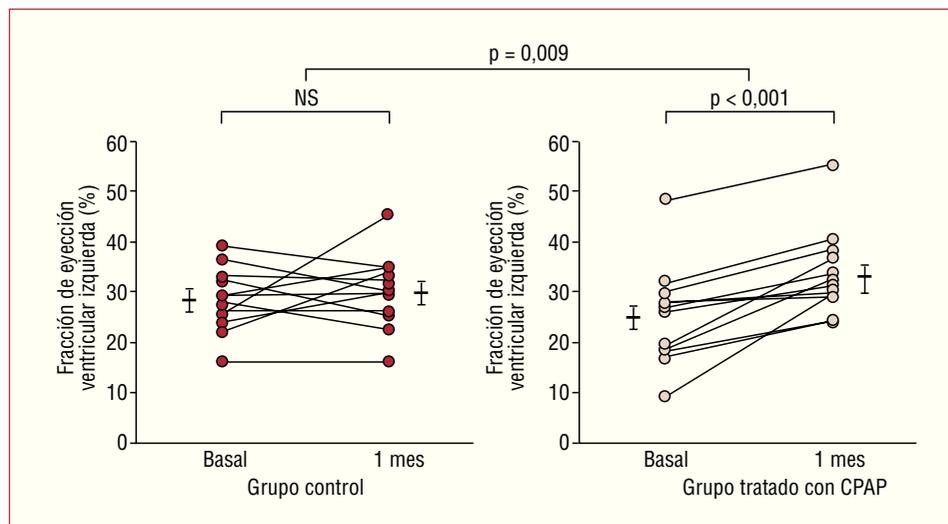


Fig. 4. Respuesta de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%) a un mes de tratamiento con CPAP en pacientes con SAHOS e insuficiencia cardiaca sistólica. Adaptado de Kaneko et al¹¹. CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; SAHOS: síndrome de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño.

situación clínica estable en los 3 meses previos. En los 12 pacientes del grupo con CPAP se experimentó una reducción de la frecuencia cardiaca diurna y de la presión arterial sistólica, con un aumento de la FEVI media de un 9% (fig. 4). Mansfield et al¹² estudiaron los efectos del tratamiento durante 3 meses con CPAP en 40 enfermos con IC y SAHOS (IAH medio de 25 h⁻¹, FEVI media del 38%). Después de 3 meses en tratamiento con CPAP se observó, junto con una mejoría en los cuestionarios de calidad de vida y la somnolencia diurna, un incremento estadísticamente significativo de la FEVI del 38 ± 3 a 43 ± 0%, así como un descenso en las concentraciones nocturnas de catecolaminas urinarias.

Aún no hay información relevante sobre los beneficios a largo plazo del tratamiento con CPAP en pacientes con SAHOS e IC en cuanto a morbilidad y mortalidad. Tampoco se dispone de datos relativos a la eficacia de otros tratamientos del SAHOS, como las férulas de avance mandibular o la cirugía, en estos enfermos con IC.

Diversos trabajos han analizado los efectos del tratamiento con CPAP sobre la función diastólica ventricular izquierda en pacientes con SAHOS^{7,42,44,58}, y en todos ellos se objetiva una mejoría en los parámetros de función diastólica tras el tratamiento con CPAP. Por otra parte, en sujetos con SAHOS y una función sistólica ventricular izquierda conservada se ha demostrado una peor respuesta cardiovascular con el ejercicio que en sujetos sanos, con mejoría de ésta tras aplicación de CPAP⁵⁹. Dicha respuesta cardiovascular podría estar relacionada con la presencia de alteraciones de la función diastólica en muchos enfermos con SAHOS (Alonso-Fernández et al, datos no publicados). El principal estudio en dicho campo, el realizado por Arias et al⁷, es un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo en el que se evaluó la presencia de alteraciones de la función diastólica en 15 suje-

tos sanos y en 27 enfermos con SAHOS sin evidencia de ningún trastorno cardiovascular, y el efecto de 3 meses de tratamiento con CPAP sobre los parámetros ecocardiográficos de función diastólica, en los enfermos con SAHOS. En dicho trabajo se concluye que el SAHOS puede afectar a la función diastólica ventricular izquierda independientemente de otros factores, y que el tratamiento con CPAP mejoraría los parámetros de función diastólica evaluados, lo que evitaría la progresión de las alteraciones de la función diastólica.

SAHCS E INSUFICIENCIA CARDIACA

El síndrome de apneas-hipopneas centrales durante el sueño (SAHCS) con respiración periódica tipo Cheyne-Stokes es muy frecuente en pacientes con IC y parece ser más una consecuencia que una causa de la IC. Está caracterizado por alteraciones ascendentes y descendentes del volumen corriente separadas por períodos de apnea o hipopnea no acompañadas de esfuerzo respiratorio, con una duración típica de 30-60 s.

En algunos individuos con IC coexisten el SAHOS y el SAHCS, y en estos casos puede haber un cambio gradual del tipo de eventos respiratorios a lo largo del sueño, que al inicio de éste son de predominio obstructivo para resultar centrales hacia el final de la noche⁶⁰. Puede ocurrir que en un mismo paciente predomine uno u otro tipo de eventos, en función del progresivo grado de disfunción ventricular izquierda, y que a lo largo de los años la presencia de apneas obstructivas en los sujetos con IC predisponga a éstos a tener también un SAHCS con respiración periódica.

Fisiopatología

En pacientes con IC, el SAHCS se asocia con hipocapnia, como resultado de la presencia de presiones telediastólicas ventriculares elevadas que originan con-

gestión pulmonar que de forma refleja desencadena un estado de hiperventilación, y del aumento de la quimiosensibilidad central y periférica. Los episodios de apnea son desencadenados por el descenso de la PaCO₂ por debajo del umbral de apnea, como consecuencia de la hiperventilación. Al finalizar la apnea, y como resultado de un estado de quimiosensibilidad aumentado, se produce una respuesta exagerada a la desaturación de oxígeno y al incremento de la PaCO₂, lo que ocasiona un aumento de la ventilación, con el descenso de nuevo de la PaCO₂, perpetuándose el estado cíclico de alternancia de apneas e hiperventilación típicamente observado en los enfermos con IC y SAHCS. La duración de la posterior fase hiperventilatoria es inversamente proporcional al gasto cardíaco, lo que refleja un retraso en la transmisión de los cambios de los gases arteriales desde los pulmones hasta los quimiorreceptores periféricos. Esta prolongación del tiempo circulatorio es la causante del patrón respiratorio típico de respiración periódica y, concretamente, de su longitud de ciclo, aunque no es la causa del desencadenamiento de las apneas centrales.

El SAHCS tiene, desde el punto de vista fisiopatológico, unas repercusiones adversas sobre el sistema cardiovascular, derivadas fundamentalmente de 3 hechos que acontecen durante los repetidos episodios de apnea central, en gran parte compartidas con las comentadas para las apneas obstructivas:

1. Anomalías intermitentes en las presiones parciales de los gases en sangre y, específicamente, presencia de ciclos repetidos de hipoxia-reoxigenación y de hipercapnia-hipocapnia. La hipoxemia puede repercutir negativamente sobre el sistema cardiovascular a través de mecanismos como la disminución de la liberación de oxígeno al miocardio ventricular, la hiperactivación del sistema nervioso simpático no sólo durante los períodos de sueño, sino de forma mantenida en el estado de vigilia, el desarrollo de alteraciones de la función endotelial vascular, o la producción de un estado de vasoconstricción arteriolar pulmonar. Este último, a su vez, podría ocasionar aumentos de la poscarga ventricular derecha, que a largo plazo ocasionarían un detrimento de la función ventricular derecha, con las consecuencias pronósticas negativas que ello conlleva. La producción de ciclos de hipoxia-reoxigenación favorecerá la rotura del equilibrio de producción de sustancias vasoactivas y del sistema de coagulación, lo que favorecerá el desarrollo de estados procoagulantes y vasoconstricción.

2. Producción de despertares o *arousals*, con desestructuración de los estadios normales del sueño. Dichos *arousals*, que se producen durante la fase ventilatoria y que contribuyen a las oscilaciones del patrón respiratorio, junto con los trastornos gasométricos antes citados, determinan un aumento de actividad del sistema nervioso simpático, lo que tiene una importan-

cia fundamental como marcador de mal pronóstico en los enfermos con IC. La presencia del SAHCS podría contribuir, por tanto, al empeoramiento del estado de IC. Un dato clínico característico de los enfermos con SAHCS es que, a pesar de los *arousals*, no suele ser común la presencia de ronquidos durante el sueño y la somnolencia diurna excesiva.

3. Aunque en menor medida que en las apneas obstructivas, después de las apneas centrales, en la fase de hiperpnea o ventilatoria, se originaría cierto aumento de la presión transmural ventricular. La reducción de la distensibilidad pulmonar debido a la congestión del parénquima hace que aumenten en intensidad los esfuerzos inspiratorios en las fases ventilatorias, y ello ocasiona descensos repetidos de la presión intratorácica, no durante las apneas, sino durante las fases ventilatorias, con el consiguiente aumento de la poscarga como consecuencia del aumento de la presión intratorácica negativa. Este incremento puede llegar a ser hemodinámicamente importante debido a la mayor sensibilidad a pequeños cambios en la poscarga de los pacientes en IC.

Epidemiología e impacto clínico

En enfermos con IC, el SAHCS presenta una prevalencia mucho mayor que en sujetos sin IC y, además, la presencia de un SAHCS en estos enfermos conlleva unas implicaciones pronósticas adversas en términos de mortalidad y necesidad de trasplante cardíaco^{51,61}, si bien aún no disponemos de datos epidemiológicos que las evalúen en poblaciones de enfermos con IC con un tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo. Se ha demostrado que la optimización del tratamiento de la IC puede reducir la gravedad del SAHCS al estabilizar el control ventilatorio de los enfermos. Como se ha comentado, uno de los principales mecanismos implicados en la repercusión cardíaca del SAHCS sería la presencia de una hiperactividad simpática, y por otra parte, la introducción de un tratamiento con bloqueadores beta en los sujetos con IC ha demostrado una reducción de la mortalidad derivada de la atenuación del estado de hiperactividad simpática que presentan estos enfermos. En pacientes con IC y SAHCS, la introducción en el tratamiento de estos agentes se ha asociado con una disminución en la incidencia de eventos adversos⁶².

Por otro lado, el SAHCS en sujetos con IC se ha asociado con una menor capacidad física de los sujetos y una mayor incidencia de arritmias ventriculares^{52,63}.

En los dos principales estudios epidemiológicos que han evaluado la prevalencia del SAHCS en pacientes con IC, en los que se ha incluido a 450 y 81 pacientes, la prevalencia de SAHCS fue del 33 y el 40% respectivamente^{49,52}. Los principales factores de riesgo de presentar un SAHCS en los pacientes con IC, derivados del análisis del estudio con mayor número de pacien-

tes⁴⁹, serían el sexo varón, la hipocapnia, la fibrilación auricular y la edad avanzada. Sin embargo, la obesidad no resultó ser factor de riesgo significativo. Cabe destacar también la escasa prevalencia del síndrome entre las mujeres, por causas desconocidas hasta la fecha, y que podría influir en la mayor mortalidad de los varones con IC.

Tratamiento

Debido a que la IC es la causa fundamental del desarrollo del SAHCS con respiración periódica, la primera medida terapéutica que cabe considerar en estos enfermos es la optimización de la función cardiopulmonar mediante las medidas terapéuticas habituales en estos sujetos. Dichas medidas terapéuticas, al mejorar los parámetros estructurales y funcionales cardiacos y, por ende, el estado hemodinámico, mejorarán y en algunos casos incluso eliminarán el trastorno respiratorio durante el sueño, fundamentalmente al conseguir una normalización de la PaCO₂, un aumento de la capacidad residual funcional, un descenso del tiempo circulatorio y un incremento del diámetro de la vía aérea superior.

En los enfermos en los que, pese a la optimización del tratamiento específicamente dirigido a mejorar la IC, persisten los episodios de apneas centrales, se han estudiado diversas formas de tratamiento con resultados variables.

Varios fármacos estimuladores del aparato circulatorio, como la teofilina y la acetazolamida, han sido propuestos como forma de tratamiento del SAHCS en enfermos con IC. El primero tiene una acción central y aumenta la contractilidad miocárdica al actuar como antagonista celular de la adenosina, y el segundo, un fármaco inhibidor de la anhidrasa carbónica, estimula la respiración a través de la producción de acidosis metabólica y, además, tiene un efecto diurético. Sin embargo, la seguridad clínica de dichos fármacos en este contexto es aún desconocida y no se recomienda su utilización.

La sobreestimulación auricular mediante un marcapasos permanente fue inicialmente propuesta, tras los datos obtenidos en un estudio aleatorizado de pacientes con trastornos del sueño y con indicación cardiológica de estimulación permanente y sin IC, y en los que la sobreestimulación auricular a una frecuencia de 15 latidos superior a la frecuencia basal sin estimulación ocasionó una reducción de la frecuencia de eventos respiratorios, tanto centrales como obstructivos de hasta un 50%⁶⁴. En varios estudios aleatorizados posteriores realizados en sujetos sin IC y con apneas obstructivas^{65,66} no se ha observado una reducción significativa en el índice de apneas-hipopneas, y en la actualidad esta modalidad terapéutica no se considera indicada como tratamiento primario de los trastornos respiratorios durante el sueño. Parece razonable, no obstante,

que en sujetos con IC e indicación cardiológica de estimulación cardiaca permanente, la mejoría que ocasiona la estimulación sobre el estado hemodinámico de los enfermos pueda originar en muchos de ellos una disminución de las apneas centrales con respiración periódica.

La administración nocturna de oxígeno por vía nasal ha demostrado reducir de forma significativa la gravedad del SAHCS en pacientes con IC^{67,68}, consiguiendo una disminución de la actividad nocturna del sistema nervioso simpático, pero hasta la fecha no hay estudios que hayan demostrado una mejoría en términos de resultados clínicos y mejoría de los parámetros de la función cardiovascular. Mecanismos como el incremento de la PaCO₂, la reducción de la respuesta ventilatoria al CO₂ y un incremento en los depósitos corporales de oxígeno podrían estar vinculados con los efectos terapéuticos de la terapia nocturna con oxígeno en este contexto clínico. Un problema añadido a esta forma de terapia es el potencial de originar hiperoxia, lo que facilitaría el aumento del estrés oxidativo celular, con los problemas de ello derivados, como el aumento de las resistencias periféricas, la presión arterial y las presiones de llenado ventriculares, así como llegar a disminuir el gasto cardiaco de los enfermos. Como consecuencia de todo lo mencionado, hasta el momento, no se dispone de pruebas científicas claras para tratar con suplementos de oxígeno a los enfermos con IC y SAHCS, y serán necesarios los resultados a largo plazo de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo para establecer los beneficios reales en cuanto a reducción de morbilidad y mortalidad en los enfermos con IC y SAHCS.

La aplicación de CPAP a pacientes con IC (con presiones telediastólicas ventriculares izquierdas elevadas) ocasiona una disminución de la poscarga por aumento de la presión intratorácica, aumenta el volumen sistólico, disminuye la actividad simpática, reduce la precarga al disminuir el retorno venoso y, así, atenúa las presiones de llenado ventriculares. Por el contrario, la respuesta aguda del gasto cardiaco al tratamiento con CPAP en vigilia en pacientes con IC es diferente en los pacientes con fibrilación auricular y/o bajas presiones de llenado ventricular izquierdo, en los que la aplicación de CPAP ocasiona una reducción del gasto cardiaco. No se conocen, sin embargo, los efectos hemodinámicos a largo plazo de la aplicación crónica de CPAP en el primer grupo de enfermos, es decir, en los que presentan bajas presiones de llenado ventricular izquierdo y/o fibrilación auricular.

Los resultados clínicos de la aplicación de CPAP a pacientes con IC y SAHCS no son uniformes, si bien la titulación gradual de la presión aplicada hasta conseguir presiones elevadas (8-12,5 mmHg) se acompaña de los resultados más favorables, con una reducción significativa de la frecuencia de apneas centrales. En dichos estudios, en los pacientes con IC

con disfunción sistólica ventricular izquierda, la aplicación nocturna de CPAP (1 a 3 meses) ha demostrado reducir de forma significativa las apneas centrales, así como eliminar la desaturación de oxígeno, reducir los valores de actividad simpática, originar una reducción de la densidad de extrasístoles ventriculares e incluso mejorar la función sistólica ventricular izquierda^{61,69-71}. En uno de estos trabajos⁶¹ se analizó a 66 pacientes con IC, 29 de ellos con SAHCS, aleatorizados para recibir aplicación nocturna de CPAP durante 3 meses o control sin tratamiento con CPAP, y se objetivó una disminución de la mortalidad y de la incidencia de trasplante cardiaco tras 2,2 años de seguimiento medio en el grupo al que se aplicó CPAP. En los enfermos con IC que tenían un SAHCS también se apreció una mejoría de la FEVI al final de los 3 meses de tratamiento con CPAP⁶¹. El número limitado de pacientes incluidos en estos estudios, así como la falta de un tratamiento médico optimizado de la IC (especial mención al bajo porcentaje de pacientes tratados con bloqueadores beta), limitan la validez actual de los resultados comentados. El estudio más relevante que ha evaluado los efectos (morbilidad, mortalidad y función cardiovascular) de la aplicación de CPAP en pacientes con IC y función sistólica reducida y SAHCS incluyó a 258 pacientes que fueron aleatorizados para recibir la aplicación de CPAP más tratamiento médico de la IC, o sólo tratamiento médico⁶². A pesar de demostrar una mejoría de la gravedad del SAHCS, la función sistólica ventricular izquierda, la saturación de oxígeno y el grado de actividad simpática en los enfermos tratados con CPAP, el estudio fue terminado de forma prematura al no observarse diferencias entre los grupos en cuanto a supervivencia, frecuencia de hospitalizaciones o calidad de vida de los enfermos. Por tanto, y hasta nuevos estudios y/o posteriores análisis de este último estudio comentado⁶², que quizás permitan identificar a subgrupos de pacientes en los que el tratamiento pueda ser beneficioso en términos de reducción de mortalidad, los datos actuales no son suficientes para indicar dicho tratamiento en los enfermos con IC y SAHCS de forma sistemática. Lo que sí conocemos es que la aplicación de CPAP en este contexto clínico mejora la función cardiovascular sólo cuando consigue reducir la frecuencia de apneas centrales, por lo que la aplicación de otras formas de aplicación de presión positiva en la vía aérea que de forma efectiva reduzcan la gravedad del SAHCS podría conseguir beneficios clínicos a largo plazo, si bien aún no hay datos concluyentes al respecto.

CONCLUSIONES

La presencia de trastornos respiratorios durante el sueño en enfermos con IC es muy frecuente. En muchos de estos pacientes, dichos trastornos podrían fa-

vorecer la progresión de la enfermedad, e incluso en algunos, desempeñar un papel causal. El tratamiento de los trastornos respiratorios durante el sueño en esta población ha demostrado mejorar diversos parámetros de la estructura y la función cardiovascular, pero si dicho tratamiento se acompaña de beneficios en términos de mortalidad, debe ser estudiado en futuros estudios aleatorizados y multicéntricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Navarro MF, Díez MJ, Delgado Jiménez JF, Crespo Leiro MG. La insuficiencia cardiaca en el año 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:55-65.
2. Rodríguez-Artalejo F, Banegas B Jr, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
3. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995;18:149-57.
4. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. 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.
5. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-41.
6. 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.
7. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112:375-83.
8. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J*. 2006;27:1106-13.
9. Arias MA, Alonso-Fernández A, García-Río F, Sánchez A, López JM, Pagola C. Obstructive sleep apnea in atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol*. 2006;110:426.
10. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortuño F, Villasanté C, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest*. 2000;117:1417-25.
11. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003;348:1233-41.
12. Mansfield DR, Gologly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:361-6.
13. Martí AJ, Féllez FM, Balcells E, Cladellas M, Broquetas J, Bruguera J. Prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con disfunción sinusal. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:28-32.
14. 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.
15. Terán SJ, Alonso Álvarez ML. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:5-8.
16. García-Río F. El síndrome de apneas del sueño como causa y consecuencia de insuficiencia cardiaca congestiva. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:312-4.
17. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in

- severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 2003;124:594-601.
18. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-82.
 19. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol*. 1995;79:455-60.
 20. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*. 1980;61:626-33.
 21. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas BT, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1888-96.
 22. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2166-71.
 23. Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, Kunselman AR, Sinoway LI, Leuenberger UA. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165: 950-3.
 24. 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.
 25. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328:303-7.
 26. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol*. 1995;79:151-62.
 27. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996;94:2285-96.
 28. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101:2981-8.
 29. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1716-22.
 30. Daly PA, Sole MJ. Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure. *Circulation*. 1990;82:135-43.
 31. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:A72-84.
 32. Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, Morris M, Jennings G, Esler MD. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:570-8.
 33. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81:528-36.
 34. 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.
 35. Fletcher EC, Proctor M, Yu J, Zhang J, Guardiola JJ, Hornung C, et al. Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1688-96.
 36. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998;98:2269-75.
 37. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton GE, Logan AG, Floras JS, et al. Relationship of systolic BP to obstructive sleep apnea in patients with heart failure. *Chest*. 2003;123:1536-43.
 38. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001;119:1827-35.
 39. Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA Jr. Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. *Chest*. 1982;82: 122-4.
 40. Hedner J, Ejjnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*. 1990;8:941-6.
 41. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1995; 107:1538-44.
 42. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2002;20:1239-45.
 43. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet*. 1991;338:1480-4.
 44. Shivalkar B, Van de HC, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1433-9.
 45. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122:1133-8.
 46. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, 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.
 47. Tremel F, Pepin JL, Veale D, Wuyam B, Siche JP, Mallion JM, et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J*. 1999;20:1201-9.
 48. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation*. 1999;99:1574-9.
 49. 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.
 50. Lofaso F, Verschuere P, Rande JL, Harf A, Goldenberg F. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients on a heart transplant waiting list. *Chest*. 1994;106:1689-94.
 51. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99:1435-40.
 52. 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.
 53. 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. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283:1829-36.
 54. 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.
 55. Barbé F, Mayoralas LR, Durán J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134: 1015-23.
 56. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-904.
 57. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decrea-

- ses daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;100:2332-5.
58. Alchanatis M, Paradellis G, Pini H, Tourkohoriti G, Jordanoglou J. Left ventricular function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Respiration*. 2000;67:367-71.
 59. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martínez I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J*. 2006;27:207-15.
 60. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of pCO₂ and Circulatory Delay. *Circulation*. 2001;103:238-43.
 61. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*. 2000;102:61-6.
 62. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005;353:2025-33.
 63. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003;107:727-32.
 64. Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:404-12.
 65. Luthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:118-22.
 66. Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Levy P. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2005;25:343-7.
 67. Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest*. 1997;111:163-9.
 68. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Fraiss MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1989;111:777-82.
 69. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000;101:392-7.
 70. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:92-7.
 71. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:473-9.