

Prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con disfunción sinusal

Julio Martí Almor^a, Miguel Félez Flor^b, Eva Balcells^b, Mercedes Cladellas^a, Joan Broquetas^b y Jordi Bruguera^a

^aServicio de Cardiología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^bServicio de Neumología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) ha sido relacionado con varias enfermedades cardiovasculares. Podría incluso estar implicado en la etiopatogenia de la disfunción sinusal (DS), aunque se desconoce la asociación real entre las 2 enfermedades. Pretendemos conocer la prevalencia del SAHS en enfermos diagnosticados de DS.

Pacientes y método. Entre junio de 2002 y diciembre de 2004 se ha estudiado a 38 pacientes consecutivos diagnosticados de DS mediante registro Holter de 24 h. Todos fueron interrogados acerca de si presentaban síntomas relacionados con SAHS y se les hizo una polisomnografía respiratoria con un equipo validado.

Resultados. La edad media de los 38 pacientes fue de 67 ± 10 años, el 68% era varón y el 58%, hipertenso. En el Holter la frecuencia máxima fue de 87 ± 6 lat/min, la mínima de 35 ± 3 lat/min y la media de 48 ± 3 lat/min. El 63% de los pacientes requirió marcapasos por DS sintomática. El 39% tenía somnolencia diurna excesiva (escala de Epworth [ESS] > 9). La polisomnografía demostró que sólo un 13% tenía un índice de apnea-hipopnea/h (IAH) normal y que el 31,6% (intervalo de confianza del 95%, 16,8-46,4) tenía un SAHS (IAH > 10 y ESS > 9).

Conclusiones. Considerando que la prevalencia del SAHS en la población general es de alrededor del 3%, los resultados de nuestro estudio muestran que el SAHS es 10 veces más frecuente en pacientes con DS que en la población general, lo que indica una asociación entre las 2 enfermedades.

Palabras clave: *Disfunción sinusal. Síndrome de apnea/hipopnea del sueño. Enfermedad cardiovascular.*

Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients With Sick Sinus Syndrome

Introduction and objectives. Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) has been associated with different cardiovascular diseases. It may even be implicated in the pathophysiology of sick sinus syndrome (SSS). However, the precise relationship between the two syndromes is still unknown. We investigated the prevalence of SAHS in patients diagnosed with SSS.

Patients and method. Between June 2002 and December 2004, 38 consecutive patients who were diagnosed with SSS by 24-hour Holter monitoring were studied prospectively in our institution. All patients were asked about symptoms of SAHS, and underwent polysomnography out of hospital using a validated monitor.

Results. The patients' mean age was 67 (10) years, 68% were male, and 58% were hypertensive. Holter monitoring demonstrated a maximum heart rate of 87 (6) beats/min, a minimum of 35 (3) beats/min, and a mean of 48 (3) beats/min. Some 24 (63%) patients required pacemaker implantation because of symptomatic SSS. Overall, 39% of patients had symptoms suggestive of SAHS (i.e., an Epworth index or EI > 9). Polysomnography showed that only 13% of patients had a normal apnea-hypopnea index (AHI) and that 31.6% (95% CI, 16.8%-46.4%) had SAHS (i.e., AHI > 10 and EI > 9).

Conclusions. Given that the prevalence of SAHS in the general population is around 3%, our results indicate that it is ten-fold higher in patients with SSS than in the general population. This observation indicates that there may be a relationship between the two syndromes.

Key words: *Sick sinus syndrome. Obstructive sleep apnea syndrome. Cardiovascular disease.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 5-8

Correspondencia: Dr. J. Martí Almor.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmarti@imas.imim.es

Recibido el 21 de marzo de 2005.
Aceptado para su publicación el 13 de octubre de 2005.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de colapso, total o parcial, de la vía aérea superior durante el sueño¹. Esto se manifiesta en una reducción (hipopnea) o cese completo (apnea) del flujo aéreo a pesar de haber esfuerzos inspiratorios. La falta de una adecuada ventilación alveolar produce un descenso de

ABREVIATURAS

CPAP: presión positiva continua de la vía aérea.
 DS: disfunción sinusal.
 ESS: escala de somnolencia de Epworth.
 FE: fracción de eyección.
 IAH: índice de apnea-hipopnea por hora.
 SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

la saturación de oxígeno y, en caso de eventos prolongados, un incremento de la PaCO_2 . Estos eventos finalizan con microdespertares (*arousals*). Los síntomas diurnos, como la hipersomnolencia, la sensación de sueño no reparador, la fatiga diurna y/o la dificultad de concentración, están producidos por la interrupción del sueño que generan los *arousals* recurrentes.

La American Academy of Sleep Medicine (AASM) definió recientemente que para establecer el diagnóstico de SAHS se requiere una combinación entre la presencia de eventos obstructivos observados mediante una polisomnografía y la aparición de síntomas diurnos².

Siguiendo estos criterios, la prevalencia del SAHS en la población general adulta oscila alrededor del 3%³⁻⁵, es más frecuente en varones^{5,6} y se incrementa con la edad^{4,7}.

La relación entre el SAHS y diversas enfermedades cardiovasculares se postula desde hace años. En concreto, se ha relacionado con la hipertensión, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebrovasculares y la hipertensión pulmonar⁸⁻¹⁰.

Hay datos que apoyan la posible relación entre el SAHS y determinadas arritmias supraventriculares^{11,12}, especialmente la fibrilación auricular¹³⁻¹⁵; incluso hay datos indirectos acerca de su relación con la disfunción sinusal (DS), como son la eficacia de la estimulación auricular en la reducción del número de apneas en pacientes con SAHS¹⁶⁻¹⁸, la frecuente presencia de paros sinusales, bloqueos sinoauriculares y fibrilación auricular, característico de la DS¹⁹ en pacientes con SAHS, y el beneficio del tratamiento con ventilación no invasiva con presión continua positiva de la vía aérea (CPAP) en la eliminación de bradiarritmias de pacientes con SAHS²⁰. Además, hay factores de riesgo, como la hipertensión y la obesidad, comunes a estas 2 entidades.

Por todo ello, nos planteamos realizar el presente estudio con el objetivo principal de conocer la prevalencia real de SAHS en pacientes previamente diagnosticados de disfunción sinusal. Una elevada prevalencia podría indicar que el SAHS es un factor etiológico de la DS y que, por lo tanto, su detección y tratamiento precoz podrían disminuir la prevalencia de DS, con los beneficios que ello comportaría.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre junio de 2002 y diciembre de 2004 se seleccionó de forma consecutiva a 38 pacientes con DS. Su diagnóstico se estableció mediante registro Holter de frecuencia cardíaca durante 24 h (Cardioscan II® versión 10.1), en caso de demostrar alguna de las siguientes alteraciones: incompetencia cronotropa, paros y/o bloqueos sinoauriculares o trazados indicativos de síndrome taquicardia-bradicardia. Todos los pacientes elaboraban un diario con el objetivo de conocer la presencia de síntomas que pudieran relacionarse con las alteraciones observadas en el registro Holter. En todos los pacientes se realizó estudio ecocardiográfico con modelo homologado (Sequoia®, Acuson) para conocer la función ventricular y descartar una disfunción ventricular severa. Posteriormente se efectuó un estudio polisomnográfico ambulatorio (Sibelhome 300®, Sibel, Barcelona) y un cuestionario clínico que incluía preguntas sobre los síntomas respiratorios, los síntomas nocturnos (ronquidos, apneas observadas, crisis asfícticas, nicturia, etc.), la historia médica, el uso de medicación, el consumo de tabaco y alcohol, los datos antropométricos y, finalmente, la escala de somnolencia de Epworth (ESS). Posteriormente se efectuó un examen médico limitado que incluía la medición de la presión arterial.

El Sibelhome 300® es un polígrafo digital de 7 canales que ha sido recientemente validado. Recoge la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, la posición corporal, los movimientos torácicos y abdominales, los ronquidos y el flujo nasobucal. El resultado de la polisomnografía fue analizado manualmente. Los eventos respiratorios se definieron según los criterios de la American Academy of Sleep Medicine (AASM)²: un claro descenso (> 50%) de la señal del flujo de más de 10 s (apnea) o una reducción discernible de la señal de flujo (< 50%) acompañada de un descenso de la saturación de oxígeno > 3% (hipopnea). En cada caso se calcularon el número total de apneas e hipopneas dividido entre las horas del estudio (IAH), el porcentaje de tiempo que pasaba cada paciente con saturaciones de oxígeno < 90% y la duración media de las apneas y las hipopneas. Utilizamos 10, 20 y 30 como puntos de corte del IAH. Definimos el SAHS como la combinación de tener un IAH > 10 y una puntuación en la escala de Epworth ≥ 9 .

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables categóricas se presentan con su frecuencia absoluta, acompañándose del porcentaje. Las variables cuantitativas se presentan con la media \pm desviación estándar. Se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95% de las variables más significativas. Utilizamos la

TABLA 1. Características de la población (n = 38)

Edad, años, media ± DE	66,6 ± 10
Proporción de varones, n (%)	26 (68,4)
IMC, media ± DE	28 ± 4
Proporción de sobrepeso (IMC = 25-29), n (%)	14 (36,8)
Proporción de obesos (IMC > 30), n (%)	13 (34,2)
Hipertensión (PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg), n (%)	22 (57,9)
Escala de somnolencia de Epworth, media ± DE	8,0 ± 3,8
Excesiva somnolencia crónica (ESS ≥ 9), n (%)	15 (39,5)

DE: desviación estándar; ESS: escala de somnolencia de Epworth; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

TABLA 2. Datos cardiológicos (n = 38)

FC basal, lat/min, media ± DE	47,9 (3,3)
Datos Holter, media ± DE	
FC máxima, lat/min, media ± DE	86,6 ± 6,3
FC mínima, lat/min, media ± DE	34,7 ± 3,2
FC media, lat/min, ± DE	47,7 ± 3,4
Proporción arritmias auriculares, n (%)	17 (44,7)
Ecocardiografía	
FE, n (%)	64,4 (12,8)
Pacientes con FE < 50%, n	0
Pacientes en que se implantó un marcapasos, n (%)	24 (63,2)

DE: desviación estándar; FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección.

correlación de Pearson para analizar la presencia de una asociación lineal entre las variables cuantitativas. Para concluir si la proporción de SAHS en pacientes con DS observada en nuestra muestra era diferente de la descrita en la población general, se ha determinado el valor de significación α correspondiente al cálculo del valor z, donde $z = P - p/\sqrt{P.Q/n}$. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las principales características de la población estudiada. Como cabía esperar, se trata de una población de edad media elevada, con sobrepeso, con una elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y un alto porcentaje de varones. En la tabla 2 se muestran los resultados del Holter, con frecuencias cardíacas lentas (se han excluido del análisis las frecuencias cardíacas altas secundarias a arritmias auriculares) y presencia de arritmias auriculares en el 45%. Se trata fundamentalmente de fibrilación auricular que apoya el diagnóstico de síndrome de taquicardia-bradicardia. Asimismo, se muestran los resultados de la ecocardiografía realizada, que indican que en la cohorte estudiada no había disfunción ventricular izquierda, con una fracción de eyección (FE) del 64 ± 13%; en ningún paciente se observó una FE < 50%. En 24 pacientes (63%) se implantó un marcapasos definitivo (en modo predominantemente DDD-R) debido

TABLA 3. Características del estudio polisomnográfico

Trastornos respiratorios nocturnos (n = 38)	Media ± DE	IC del 95%
IAH	24,9 ± 15,4	20,07-30,33
Apneas obstructivas	13,7 ± 11,6	9,89-17,51
Hipopneas	10,8 ± 9,0	7,84-13,76
Apneas centrales	0,4 ± 0,8	0,14-0,66
	n (%)	
Estratificación por el IAH (n = 38)		
Normal (IAH < 9,9)	5 (13,2)	0,024-0,239
Leve (IAH, 10-19,9)	12 (31,5)	0,168-0,464
Moderado (IAH, 20-29,9)	9 (23,7)	0,102-0,372
Severo (IAH > 30)	12 (31,6)	0,168-0,464
CT _{90%} (n = 38)	5,6 ± 13	1,33-9,87
Proporción de SAHS (IAH > 10 + ESS ≥ 9)	12 (31,6%)	16,8-46,4

DE: desviación estándar; ESS: escala de somnolencia de Epworth; IC: intervalo de confianza; IAH: índice apnea-hipopnea por hora; CT_{90%}: media de los porcentajes de tiempo que pasaba cada paciente con una saturación < 90%.

a la presencia de síntomas asociados con la enfermedad. En 20 de ellos, la implantación del marcapasos se efectuó inmediatamente después de establecer el diagnóstico de DS, una vez realizado el estudio polisomnográfico, por la presencia de manifestaciones clínicas asociadas con la DS. En los 4 restantes se realizó por aparición de síntomas durante el seguimiento. Finalmente, en la tabla 3 se muestran los principales resultados obtenidos mediante el estudio polisomnográfico. Como puede observarse, sólo el 13,2% de los pacientes estudiados tiene un IAH normal, cifra que contrasta con el 31,6% (IC del 95%, 16,8-46,4) de pacientes con SAHS. Esta cifra es significativamente superior ($p = 0,001$) que la proporción de SAHS de la población general.

No encontramos ninguna correlación significativa entre los parámetros de severidad del SAHS y los de la DS. Tampoco fue superior el IAH en el grupo de pacientes que precisó marcapasos (IAH de 21,4 ± 9,9) frente al que no lo precisó (IAH de 26,5 ± 19,2).

DISCUSIÓN

El principal resultado de nuestro estudio es la elevada prevalencia de trastornos respiratorios nocturnos y de SAHS en una población de pacientes con DS. Recientemente, la AASM propuso una definición de consenso para el SAHS basada en un IAH > 5 más síntomas diurnos², el más relevante de los cuales es la somnolencia diurna excesiva. De acuerdo con esta definición, la prevalencia de SAHS en la población adulta oscila entre el 3,3%⁴ y el 3,4%⁵, es más frecuente en varones (4%) que en mujeres (2%)³ y se incrementa con la edad⁵. Por este motivo, y dado que la DS es una enfermedad más prevalente en sujetos de edad avanzada (la edad media de la población de nuestro estudio

es de 67 años), decidimos elevar el punto de corte del IAH a más de 10. A pesar de este punto de corte más alto, la prevalencia de SAHS (IAH > 10 junto a ESS > 9) que hemos encontrado es del 31,6%, que es casi 10 veces superior a la presente en la población general.

Este resultado no es sorprendente si tenemos en cuenta los datos recientemente publicados por Gami et al¹⁴, que demuestran que el 50% de los pacientes con fibrilación auricular tiene, además, SAHS. Por desgracia, este estudio no refleja qué porcentaje de los enfermos tenía DS, aunque es bien sabido que la fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en el síndrome de taquicardia-bradicardia. Así, en nuestro estudio, en el 45% de los registros Holter se observó síndrome de taquicardia-bradicardia, y la fibrilación auricular era la taquicardia predominante. Otro estudio que indica una relación entre las 2 enfermedades es el recientemente publicado por Simantirakis et al²¹. Estos autores han demostrado, en una serie de 23 enfermos, alteraciones del ritmo cardíaco en el 47% de pacientes con SAHS de intensidad entre moderada y severa. Además, comprobaron que tras iniciar el tratamiento del SAHS con CPAP, las alteraciones del ritmo se redujeron de forma significativa.

Por desgracia, nuestro estudio no permite esclarecer si la DS puede facilitar la aparición de apneas obstructivas o si, por el contrario, es el SAHS que genera arritmias auriculares que acaban produciendo una DS.

Datos que apoyan la primera posibilidad son los obtenidos en los trabajos de Garrigue et al^{17,18} respecto al nuevo tratamiento alternativo del SAHS mediante estimulación cardíaca permanente. En el primero de ellos, estos autores observaron, en un pequeño grupo de 15 pacientes con SAHS, que durante la polisomnografía se producen episodios de bradicardia sinusal severa e incluso paros sinusales. Posteriormente, y tras la estimulación auricular, disminuyen las apneas, tanto obstructivas como centrales. Proponen como hipótesis un mecanismo doble para explicar la mejoría observada en las apneas centrales. Por un lado, en los pacientes con apneas centrales hay fenómenos de hipervagotonía que justifican las bradiarritmias y, por tanto, una estimulación auricular permanente podría romper este círculo vicioso. Por otro lado, el aumento de la frecuencia cardíaca mediante la estimulación eléctrica mejora el gasto cardíaco y, por lo tanto, el subedema pulmonar. Sin embargo, estos autores reconocen no tener una explicación convincente para expresar la mejora obtenida en las apneas obstructivas.

Un aspecto hasta cierto punto criticable de este trabajo¹⁷ es que sus 15 pacientes con DS tenían, además, un cierto grado de depresión de la función ventricular izquierda (FE de $54 \pm 11\%$), tanto es así que únicamente 4 de los 15 tenían una FE normal. Además, este grado de disfunción ventricular izquierda era más marcado en el subgrupo de pacientes con predominio de apneas centrales (FE promedio del

49%) que en el de apneas obstructivas (FE promedio del 60%). Éste es un aspecto importante, no sólo porque hay una estrecha relación entre el fallo cardíaco y el SAHS –hasta el 37% de pacientes con fallo cardíaco tiene SAHS²²–, sino porque la disfunción ventricular izquierda y el subedema pulmonar que produce están en la génesis de las apneas centrales típicas de la respiración de Cheyne-Stokes²³. En nuestro grupo, la FE promedio fue del $64 \pm 13\%$ y no había ningún paciente con una FE < 50%; posiblemente, éste es el motivo por el que el porcentaje de apneas centrales de $0,4 \pm 0,8$ que encontramos sea prácticamente despreciable, como suele ser habitual en los pacientes con SAHS.

La segunda posibilidad, o sea, que fuera el SAHS el favorecedor de la aparición de la DS, estaría refrendada por el estudio antes citado de Simantirakis et al²¹. En ese estudio se incluyó a 23 pacientes, predominantemente varones, algo más jóvenes que en nuestro estudio (50 ± 11 años), todos ellos con SAHS de moderada a severa intensidad y a los que se les implantó un Holter insertable durante 16 meses. El objetivo fue detectar arritmias en los primeros 2 meses y en los 14 restantes observar el efecto del tratamiento con CPAP sobre estos trastornos del ritmo. Pues bien, el 47% de los pacientes mostró severos trastornos del ritmo durante los 2 meses iniciales. Con posterioridad, el tratamiento con CPAP permitió que fueran normalizándose, llegando a desaparecer totalmente en los últimos 6 meses.

Sea una hipótesis u otra, las implicaciones clínicas de nuestro estudio parecen obvias, porque creemos demostrar una estrecha relación entre 2 enfermedades con factores de riesgo compartidos. Además, estos datos nos animan a diseñar nuevos protocolos con el objetivo de comprobar si la detección y el tratamiento precoz de la SAHS pueden evitar la evolución a DS y lo que ello comporta, es decir, menos incidencia de taquiarritmias auriculares y menor número de implantación de marcapasos, con el consiguiente ahorro de recursos sanitarios.

Finalmente, queremos insistir en que los neumólogos que detecten a pacientes con SAHS deben pensar en la DS como enfermedad coadyuvante, y que los cardiólogos que diagnostiquen una DS deben interrogar sobre la presencia de sintomatología indicativa de SAHS.

Limitaciones del estudio

Al no disponer de grupo control, no es posible afirmar categóricamente la presencia de una relación entre las 2 enfermedades, puesto que podría haber factores de confusión que no han sido tenidos en cuenta. Para confirmar de manera definitiva la hipótesis harían falta estudios que sí dispusieran de ese grupo control. Por otro lado, al ser un estudio inicial, aún no disponemos de datos del seguimiento de los pacientes para valo-

rar la evolución de los trastornos respiratorios nocturnos en aquellos en los que hemos implantado un marcapasos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolk P, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108:9-12.
2. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-89.
3. 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.
4. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:144-8.
5. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. 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;163:685-9.
6. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med*. 1996;156:2445-51.
7. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*. 1996;19:277-82.
8. Wang H, Zhang X, Yang Y, Yin K, Huang G. Relationship between sleep apnea hypopnea syndrome and cardiovascular events in elderly Chinese snorers. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115:1829-32.
9. Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J*. 2004;34:420-6.
10. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2004;109:951-7.
11. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med*. 1977;63:348-58.
12. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med*. 1982;73:317-21.
13. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest*. 2004;125:879-85.
14. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-7.
15. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94.
16. Bordier P, Garrigue S, Clementy J. Role of electric stimulation in apnea syndromes. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2002;95:56-60.
17. 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.
18. Garrigue S, Bordier P, Barold SS, Clementy J. Sleep apnea: a new indication for cardiac pacing? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:204-11.
19. Brignole M. Sick sinus syndrome. *Clin Geriatr Med*. 2002;18:211-27.
20. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86:688-92, A9.
21. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J*. 2004;25:1070-6.
22. 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.
23. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest*. 2003;124:1400-5.