

Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y corazón

Joaquín Terán Santos^a, M. Luz Alonso Álvarez^a, José Cordero Guevara^b, José María Ayuela Azcárate^c y José María Monserrat Canal^d

^aUnidad Respiratoria del Sueño. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

^bUnidad de Investigación. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

^cServicio de Medicina Intensiva. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

^dServicio de Neumología. Hospital Clínico. Barcelona. España.

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son las más comunes en la sociedad industrial. Los objetivos principales de este trabajo son revisar las consecuencias fisiológicas de la apnea del sueño en el sistema circulatorio y revisar los efectos del tratamiento de esta alteración sobre las enfermedades cardiovasculares.

Las apneas durante el sueño producen de forma aguda una serie de consecuencias hemodinámicas que incluyen: hipertensión pulmonar y sistémica, incremento de la poscarga ventricular y disminución del gasto cardiaco, fenómenos todos ellos resultado de la estimulación simpática, del *arousal*, de las alteraciones en la presión intratorácica y de la hipoxia e hipercapnia.

De forma crónica, el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) se ha relacionado con hipertensión arterial sistémica diurna, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva y respiración de Cheyne-Stokes en el fracaso cardiaco congestivo. Se ha observado que el tratamiento con presión positiva continua (CPAP) nasal nocturna sobre la vía aérea superior disminuye el número de apneas centrales y también reduce los valores de presión arterial en pacientes con SAHS e hipertensión arterial.

Palabras clave: Apnea del sueño. Enfermedad cardiovascular. Tratamiento con presión positiva continua.

Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and the Heart

Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the most common diseases in industrialized societies. The main objectives of this article were to summarize the physiological effects of sleep apnea on the circulatory system and to review how treatment of this condition influences cardiovascular disease.

Acute sleep apnea has a number of hemodynamic consequences, such as pulmonary and systemic hypertension, increased ventricular afterload and reduced cardiac output, all of which result from sympathetic stimulation, arousal, alterations in intrathoracic pressure, hypoxia and hypercapnia.

When chronic, sleep apnea-hypopnea syndrome is associated with systemic hypertension, ischemic heart disease, congestive heart failure, and Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Nocturnal treatment with continuous positive airway pressure decreases both the number of central apneic episodes and blood pressure in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome and arterial hypertension.

Key words: Sleep apnea. Cardiovascular disease. Treatment with continuous positive airway pressure.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son las más comunes en la sociedad industrial y se han realizado grandes esfuerzos para minimizar el impacto que producen en cuanto a morbilidad¹.

Desde el punto de vista epidemiológico, los estudios realizados indican que hay una relación entre las apneas del sueño no tratadas y el deterioro en la calidad de vida, la aparición de complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares, accidentes de tráfico y un exceso de mortalidad^{2,3}.

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) ha sido el mayor propulsor del conocimiento médico ligado a la cronobiología, al aportar aspectos fisiopatológicos relevantes sobre un proceso que se produce fundamentalmente por la noche, pero cuyas consecuencias vemos durante el día^{4,5}.

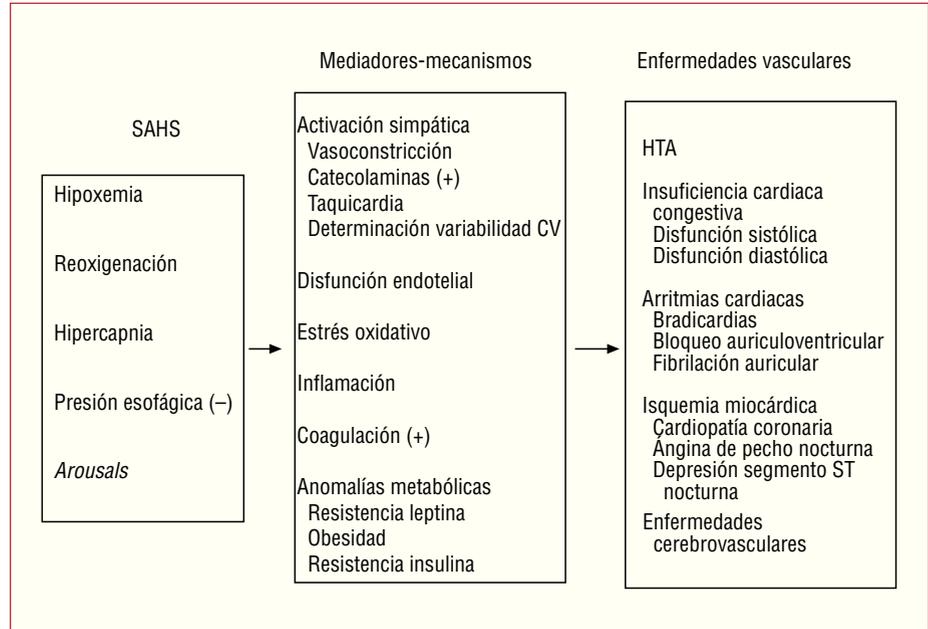
Los objetivos principales de este trabajo son revisar las consecuencias fisiológicas de la apnea del sueño en el sistema circulatorio y revisar los efectos del tratamiento de esta enfermedad en las enfermedades cardiovasculares (fig. 1).

Efectos agudos de los trastornos respiratorios del sueño en el sistema cardiovascular

En sujetos normales, la presión arterial sistémica disminuye aproximadamente un 15% durante el sueño

Correspondencia: Dr. J.M. Ayuela.
Paseo Isla, 10, 9.º 09003 Burgos. España.
Correo electrónico: jma@hgy.es

Fig. 1. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y enfermedad vascular.
SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño; HTA: hipertensión arterial; variabilidad CV: cardiovascular (frecuencia cardíaca, presión arterial, gasto cardíaco, etc.).
Adaptada de Shamsuzzaman et al⁶.



y las reducciones más importantes se producen durante las fases 3 y 4 del sueño. Un fenómeno similar se produce en la frecuencia cardíaca, en la actividad del sistema nervioso autónomo y en las resistencias vasculares, todo lo cual condiciona un estado de «reposo hemodinámico» marcado por una disminución del gasto cardíaco.

La disminución paralela de la influencia del sistema nervioso simpático y de la hipoventilación central respiratoria está posiblemente ligada a las conexiones en el tronco cerebral de neuronas simpáticas que intervienen en el control respiratorio y cardiovascular. Por el contrario, durante el sueño REM (movimientos oculares rápidos) se produce un incremento en la actividad del sistema nervioso autónomo, en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, cuya actividad se sitúa en un nivel similar al de la vigilia. Por tanto, en la fase REM se produce una disociación entre el control respiratorio y el vascular.

En contraste con el efecto fisiológico normal del sueño en el sistema cardiovascular, las apneas producen una serie de consecuencias hemodinámicas que incluyen hipertensión arterial pulmonar y sistémica, incremento en la poscarga ventricular y disminución del gasto cardíaco, fenómenos todos ellos resultado de la estimulación simpática, del *arousal* (despertar), de las alteraciones en la presión intratorácica y de la hipoxia e hipercapnia⁶.

Respuesta neurohormonal

Los episodios de apnea producen aumentos de la actividad nerviosa simpática, vasoconstricción e hipertensión arterial sistémica.

Se cree que la vasoconstricción sistémica está mediada por actividad alfa neural simpática, ya que en pacientes con síndrome de Shy Drager se observan cambios mínimos en la frecuencia cardíaca o en la presión sistémica en relación con las apneas.

Por otro lado, se puede observar varios tipos de trastornos del ritmo en pacientes con apneas del sueño y, así, mientras las arritmias supraventriculares son la consecuencia de la alteración en el tono nervioso simpático, las ventriculares parecen relacionarse con la hipoxia.

Arousal

El *arousal* es un mecanismo de defensa que activa los músculos dilatadores de la vía aérea superior y previene la asfixia en pacientes con apneas del sueño. El grado en que este mecanismo contribuye al aumento de la actividad simpática es desconocido. En un modelo animal, en perros, la inducción de apneas con y sin *arousal* tiene un comportamiento irregular, al igual que la respiración periódica sin *arousal* en humanos, e induce aumentos transitorios de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistémica⁷.

Efecto de la presión intratorácica

El aumento de la presión negativa intratorácica incrementa la presión transmural en el ventrículo izquierdo y, por lo tanto, la poscarga. También se produce un aumento en el retorno venoso al ventrículo derecho, que ocasiona su distensión y una desviación en el septo interventricular que, a su vez, puede dificultar el llenado del ventrículo izquierdo.

Por otro lado, hay evidencias de que la presión negativa intratorácica exagerada puede impedir la relajación del ventrículo izquierdo, lo que contribuye también a empeorar su llenado. El efecto total de estos acontecimientos es la reducción del volumen latido y el gasto cardiaco, que además es proporcional a la presión negativa intratorácica existente.

Como consecuencia de todos estos cambios y de los aumentos en las catecolaminas y otras hormonas circulantes (péptido natriurético auricular, renina-angiotensina-aldosterona, etc.), la presión sistémica se incrementa cíclicamente durante el sueño^{6,7}.

Hipoxia

La disminución de la presión arterial de oxígeno es detectada primariamente por los cuerpos carotídeos y ocasiona vasoconstricción del lecho vascular, así como un incremento en la secreción de catecolaminas.

La vasoconstricción pulmonar se produce como respuesta a la hipoxia alveolar y, en pacientes con SAHS, los episodios recurrentes de hipoxemia durante el sueño producen incrementos repetidos de la presión en la arterial pulmonar. Sin embargo, son pocos los pacientes con SAHS que desarrollan hipertensión pulmonar, y ésta es más frecuente en pacientes que tienen asociada hipoventilación alveolar crónica e hipercapnia⁷.

Enfermedad cardiovascular y síndrome de apneas-hipopneas del sueño

Hipertensión

Está bien establecido que la hipertensión arterial (HTA) conduce a enfermedad cardiovascular después de años de exposición. Algo similar puede suceder para el síndrome de apneas del sueño. En tan sólo un 10% de los casos de HTA se detecta la enfermedad subyacente, y es en este contexto en el que toma especial importancia el SAHS como causa tratable de HTA.

La relación del SAHS y la HTA ha sido mencionada en la bibliografía médica desde inicios de la década de los ochenta. Se ha estimado que un 40-60% de los pacientes con SAHS son hipertensos y aproximadamente una tercera parte de los pacientes con HTA presentan un SAHS. Sin embargo, esta relación ha sido ampliamente cuestionada debido a que los pacientes que presentan estas enfermedades comparten ciertas características que pueden actuar como factores de confusión (sexo, edad, asociación con obesidad, consumo de alcohol y tabaco, entre otros)^{8,9}.

En los pacientes con SAHS se producen aumentos cíclicos de la presión arterial en relación con los eventos respiratorios obstructivos que acontecen durante la noche. En este hecho se hallan implicados los quimiorreceptores centrales y periféricos, barorreceptores, afe-

rentes pulmonares, la hipoxia y la hipercapnia, los aumentos en la presión negativa intratorácica y los despertares transitorios. Todo ello da lugar a una serie de cambios autonómicos, hemodinámicos y humorales que se traducen en un efecto presor al finalizar las apneas.

No obstante, el debate radica en si estos aumentos transitorios de la presión arterial durante la noche pueden llegar a provocar HTA sostenida durante el día. En modelos de experimentación animal se ha demostrado que durante el período de sueño, la hipoxia intermitente en ratas o la oclusión intermitente de la vía aérea superior en perros producen elevaciones mantenidas de la presión arterial cuando los animales están despiertos y respiran con normalidad. En las ratas, la extirpación de los quimiorreceptores evita el desarrollo de HTA.

De estas experiencias parece obvio deducir que la hipoxia-hipercapnia y los cambios en la presión pleural son algunos de los principales mecanismos fisiopatológicos causantes del aumento del tono simpático vasoconstrictor y de la aparición de HTA diurna⁹.

En los últimos años se ha realizado un esfuerzo considerable para demostrar la asociación entre SAHS e HTA. Este esfuerzo queda reflejado en los resultados obtenidos por los 2 mayores estudios epidemiológicos realizados en población general¹⁰⁻¹². En ambos, la presencia de HTA se definió ante una PA > 140/90 mmHg cuando se estaba recibiendo tratamiento hipotensor. Los sujetos fueron divididos en subgrupos de gravedad en función del índice de apneas-hipopneas por hora de sueño (IAH).

El estudio de Wisconsin¹⁰ es un estudio transversal con un seguimiento de 4 años (n = 709), y de hasta 8 años en un subgrupo de pacientes (n = 184). El Sleep Heart Health Study^{11,12} es un estudio transversal (n = 6.841). La prevalencia de HTA y la *odds ratio* (OR) de la asociación entre SAHS e HTA en los diferentes subgrupos de severidad, después de realizar un ajuste por sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), circunferencia del cuello y la cintura, y consumo de alcohol y tabaco, queda reflejado en la tabla 1¹⁰⁻¹².

Los autores de ambos estudios concluyen que, independientemente de los factores de confusión, hay una asociación entre SAHS e HTA que sigue un patrón creciente de dosis-respuesta en función de la severidad del SAHS. En el estudio de Wisconsin¹⁰, con un seguimiento de 8 años, se afirma que esta relación es de causalidad. Otros autores han publicado conclusiones superponibles a las anteriores. En estos estudios, además, se indica que esta asociación es más relevante en personas jóvenes con peso normal¹³.

Por otro lado, también se ha demostrado que el tratamiento con presión positiva continua nasal (CPAP) frente a placebo disminuye las cifras de PA de forma significativa en pacientes sin HTA conocida^{14,15}, y que este beneficio es mayor en los pacientes con un SAHS más grave o en los que toman medicación antihipertensiva, independientemente de la cifras basales de PA.

TABLA 1. Asociación entre síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño e hipertensión arterial en los grandes estudios poblacionales

Wisconsin Sleep Study			Sleep Heart Health Study		
Punto de corte IAH	Prevalencia HTA (%)	OR* (IC del 95%)	Punto de corte IAH	Prevalencia HTA (%)	OR* (IC del 95%)
0	17	1	< 1,5	43	1
0,1-4,9	28	1,39 (1,04-1,84)	1,5-4,9	53	1,07 (0,91-1,26)
5-14,9	48	1,92 (1,09-3,39)	5-14,9	59	1,20 (1,01-1,42)
≥ 15	60	2,66 (1,13-6,25)	15-29,9	62	1,25 (1,00-1,56)
			≥ 30	67	1,37 (1,03-1,83)

HTA: hipertensión arterial; IAH: índice de apneas-hipopneas; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

* *Odds ratio* ajustada por los principales factores de confusión (edad, sexo, obesidad, tabaco y alcohol).

Tomada de Wisconsin Sleep Study¹⁰ y Sleep Heart Health Study¹¹.

En conclusión, hemos de asumir que el SAHS es un factor independiente de HTA diurna y que, por tanto, tiene implicaciones relevantes en la salud pública.

Cardiopatía isquémica

Diversos estudios, tanto transversales como de casos-controles, han puesto de manifiesto que la presencia de trastornos respiratorios durante el sueño son comunes en pacientes con enfermedad coronaria, en sus diversas manifestaciones, tanto en varones como en mujeres¹². Estos trabajos muestran que más de un 30% de los pacientes con cardiopatía isquémica tienen un SAHS asociado. Así, Schafer et al¹⁶ encuentran una alta prevalencia de SAHS en pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente demostrada y concluyen que la presencia de una SAHS moderado (IAH > 20) es un factor de riesgo independiente asociado con infarto de miocardio (OR = 2,0; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,0-3,8).

En el Sleep Heart Health Study¹², un estudio epidemiológico, observacional, multiétnico, con 6.424 personas de más de 40 años, se realizó un estudio polisomnográfico para evaluar la asociación entre trastornos respiratorios durante el sueño y la presencia de enfermedades cardiovasculares. En esta reciente publicación se ha evidenciado una asociación entre trastornos respiratorios del sueño y eventos coronarios (OR = 1,27; IC del 95%, 0,99-1,62), aunque más modesta que la encontrada con la insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares¹².

Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con enfermedad coronaria y SAHS pueden presentar isquemia miocárdica durante los episodios apneicos, fundamentalmente en la fase REM. Las depresiones del segmento ST son más frecuentes en pacientes con SAHS de carácter severo o en pacientes con angina nocturna previa¹⁷. Los pacientes con infarto de miocardio y SAHS parecen tener un patrón de presentación horaria distinta, con una tendencia a aparecer entre la medianoche y las 6 de la mañana, es decir, las horas de sueño nocturno, mientras que en población general sin

SAHS el riesgo de muerte súbita secundario a causas cardíacas es mayor de 6 a 12 de la mañana¹⁸.

En pacientes con cardiopatía isquémica, la presencia de un trastorno respiratorio del sueño parece ser un indicador de mal pronóstico¹⁹. No hay estudios controlados acerca de la eficacia de la CPAP en este tipo de pacientes, pero se ha descrito de forma aislada la reducción significativa de eventos isquémicos nocturnos o depresión del segmento ST en pacientes en tratamiento con CPAP²⁰.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Las observaciones de los estudios epidemiológicos indican una asociación entre el SAHS y la insuficiencia cardíaca. Los datos procedentes del Sleep Heart Health Study¹² indican que la presencia de apneas (IAH > 11) se asocia con una OR para insuficiencia cardíaca de 2,38, independiente de otros factores de riesgo.

En 2 grandes series de pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica^{21,22}, el 11% de 81 pacientes y el 37% de 450 pacientes tenían apneas obstructivas. En otra serie de enfermos con insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica²³, resultado de la reducción en la distensibilidad del ventrículo izquierdo, el 55% de los pacientes tenía un IAH > 10.

También es posible que el fracaso cardíaco induzca apneas obstructivas del sueño, por un lado debido a la capacidad de la respiración periódica para inducir colapso de la vía aérea superior y por otro por la retención de líquidos y su acumulación en los tejidos blandos del cuello y la faringe.

El efecto deletéreo de las apneas en la función cardíaca parece ser más intenso en pacientes con enfermedad estructural previa, donde la afección de la poscarga tiene mayores implicaciones.

Sólo en un estudio se han examinado los efectos del tratamiento del SAHS en la función sistólica. Malone et al²⁴ demostraron en 8 pacientes con miocardiopatía dilatada de origen desconocido que el tratamiento con CPAP durante un mes mejoraba la fracción de eyección ventricular izquierda entre un 37 y un 49%.

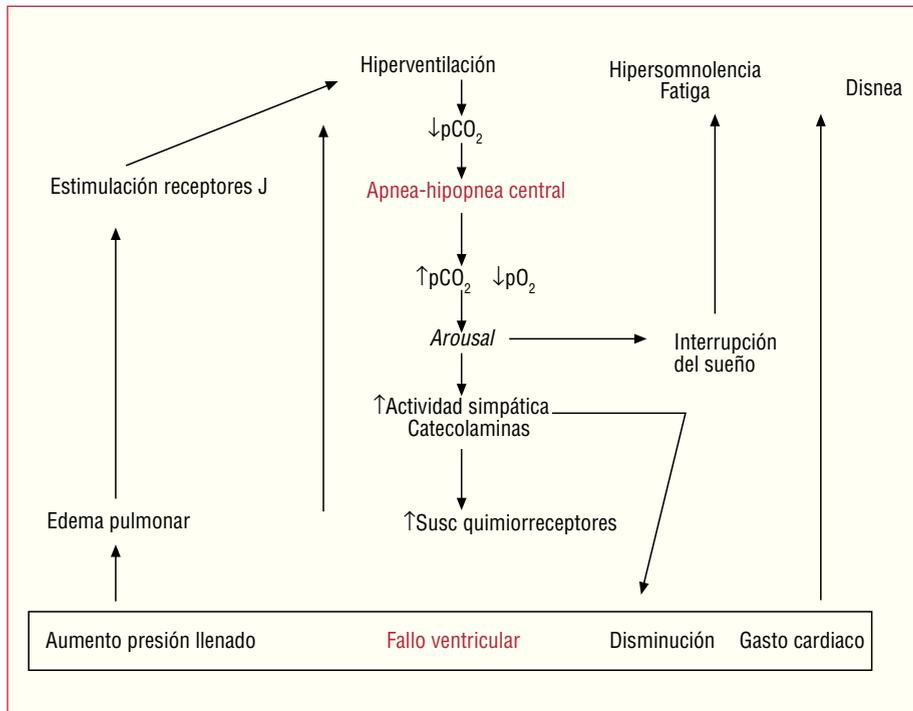


Fig. 2. Fisiopatología de la respiración de Cheyne-Stokes en la insuficiencia cardíaca. Receptores J de estiramiento del tejido pulmonar. Adaptada de Hall et al²⁸.

Respiración de Cheyne-Stokes y fallo cardíaco congestivo

La respiración de Cheyne-Stokes con apneas de sueño centrales es una forma de respiración periódica, común en pacientes con fallo cardíaco crónico, que está presente en un 30-40% de las series comunicadas^{21,22}.

Además, hay evidencias crecientes que indican un peor pronóstico y progresión de la enfermedad en los pacientes que la presentan.

La respiración de Cheyne-Stokes parece ser el resultado de la inestabilidad del control central de la respiración. Naughton et al²⁵ proponen que la apnea central en pacientes con fallo cardíaco crónico y respiración de Cheyne-Stokes se provoca por la disminución de la pCO₂ secundaria a hiperventilación, por debajo del umbral apneico.

Durante la apnea o hipopnea, la pCO₂ se incrementa gradualmente, resultando en respiración periódica e hiperventilación, hasta que la pCO₂ de nuevo desciende por debajo del umbral apneico.

La hiperventilación puede ser el resultado de la estimulación de receptores irritantes vagales pulmonares por congestión pulmonar (fig. 2).

También hay una implicación fisiopatológica derivada de los descensos de oxígeno, de los *arousals* del sueño, de la activación simpática y de la elevación de la frecuencia cardíaca y la PA. Así, Javaheri et al²¹ encontraron en los enfermos con fracaso cardíaco crónico e hipocapnia una alta prevalencia de apneas centrales y un mayor porcentaje de ectopias ventriculares que en los pacientes normocápnicos, con la consi-

guiente implicación clínica de un mayor número de muertes súbitas²⁶⁻²⁸.

Varias formas de presión positiva continua, incluida la CPAP y la presión binivel, han demostrado reducir la frecuencia de los eventos centrales en pacientes con fracaso cardíaco crónico, aunque el mecanismo de acción no queda aclarado.

La aplicación de CPAP durante períodos cortos en el fracaso cardíaco crónico estable ha conseguido reducir la poscarga de ventrículo izquierdo, aumentar el gasto cardíaco y disminuir la actividad del sistema nervioso autónomo. Su uso en un período de 1-3 meses ha demostrado aliviar la respiración periódica, incrementar la fracción de eyección, la fuerza muscular inspiratoria y reducir la regurgitación mitral y el péptido natriurético auricular²⁹⁻³¹.

Sinn et al³² han comunicado los resultados de un estudio aleatorizado y controlado de tratamiento con CPAP en 66 pacientes con fallo cardíaco crónico, 29 con respiración de Cheyne-Stokes y 37 sin esta alteración. Tras un período de seguimiento de 5 años, los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes que cumplieron el tratamiento con CPAP experimentaron una significativa reducción en el objetivo combinado de mortalidad y trasplante cardíaco.

En la actualidad, el Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure intenta responder a estos interrogantes³³. Recientemente se han publicado los resultados de este grupo dirigido por Douglas Bradley³⁴, en el que se aleatoriza a 258 pacientes con fallo cardíaco crónico, fracción de eyección 24,5 ± 7 y un índice de apneas-hipopneas centra-

les por hora de 40 ± 16 , para recibir: 128 pacientes tratamiento con CPAP y 130 tratamiento convencional, con un seguimiento de 2 años.

Los resultados muestran que el grupo CPAP tiene una mayor reducción en el número de apneas e hipopneas, en las concentraciones de noradrenalina y un mayor incremento en la saturación de oxígeno medio nocturno. También mejoran la fracción de eyección y la distancia recorrida en 6 min, sin que se encuentren diferencias en el número de hospitalizaciones, la calidad de vida o las concentraciones de péptido natriurético auricular. Los porcentajes de supervivencia no difieren en los 2 grupos. Los autores concluyen que no hay datos que avalen el empleo de CPAP para aumentar la supervivencia en pacientes con apnea de sueño central y fallo cardiaco.

El grupo de trabajo Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)³⁵ ha realizado el primer estudio publicado controlado y con placebo en esta área. En él se analizan los efectos de la CPAP sobre la fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva estable, óptimamente tratados, con disfunción sistólica (fracción de eyección $\leq 40\%$) y apneas del sueño, independientemente de su naturaleza central u obstructiva. En este estudio se aleatorizó a 72 enfermos. El porcentaje de pacientes con respiración de Cheyne-Stokes fue cercano al 19%, lejos de los datos epidemiológicos americanos que lo sitúan en un 40%. Por otro lado, con respecto al grupo placebo, en el grupo tratado se ha observado una ausencia de mejoría, tanto de la fracción de eyección como de la calidad de vida explorada mediante el cuestionario SF-36³⁵.

Los únicos efectos beneficiosos cardiovasculares se obtienen en los pacientes con fracción de eyección $\geq 30\%$. Se necesitan nuevos estudios para determinar si esto conduce realmente a un aumento de supervivencia en algún subgrupo de pacientes con determinada «reserva contráctil miocárdica».

CONCLUSIONES

Los trabajos de base observacional y los estudios epidemiológicos realizados hasta la actualidad ponen de manifiesto una asociación entre las apneas del sueño y la enfermedad cardiovascular, y todos los esfuerzos investigadores se dirigen al estudio de la causalidad de esta asociación.

Dado que la mayoría de los pacientes con SAHS pueden estar asintomáticos, es importante conocer si el diagnóstico y el tratamiento precoces de la enfermedad pueden modificar el curso de la enfermedad cardiovascular en términos de supervivencia.

El avance en los conocimientos sobre el impacto de los trastornos respiratorios del sueño, requerirá, por un lado, el desarrollo de modelos animales de investiga-

ción que exploren diferentes mecanismos fisiopatológicos y, por otro, se necesitará una estrecha colaboración entre epidemiólogos y especialistas en aparato respiratorio y en las enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalon KL, Heaven M, Anderson. Survival the onset of congestive heart failure in Frammingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
2. Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome - A randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:608-13.
3. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;64:939-43.
4. Terán Santos J, Jiménez Gomez A, Cordero Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med*. 1999;340:847-851.
5. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in First-Ever Stroke or Transient Ischemic Attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:375-80.
6. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Sommers VV. Obstructive sleep apnea complications and cardiovascular disease. *JAMA*. 2003; 290:1906-14.
7. Roux F, D'Ambrosio MR, Mohsenin V. Sleep related breathing and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2000;108:396-402.
8. Stradling JR, Pepperell JCT, Davies RJO. Sleep apnoea and hypertension: Prof. At Last? *Thorax*. 2001;56 Suppl II:ii45-9.
9. Fletcher EC, Lesske J, Quian W, Miller CCD, Unger T. Repetitive episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension*. 1992;19:555-61.
10. 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.
11. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *sleep heart health study*. *JAMA*. 2000;283: 1829-36.
12. Shahar E, Whitney CW, Redline S. 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.
13. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H, Have TT, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160:2289-95.
14. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:344-8.
15. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressures after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2001;359:204-10.
16. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery diseases. *Cardiology*. 1999;92:79-84.
17. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmström K. Sleep disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2000;117:1597-602.
18. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352:1206-14.

19. Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep disordered breathing and coronary artery disease. Long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1910-3.
20. Franklin KA, Nilsson JB, Shalind C, Naslund U. Sleep apnea and nocturnal angina. *Lancet.* 1995;345:1085-7.
21. Javaheri S, Parker TJ, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97:2154-9.
22. Sinn DD, Palta M, 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. 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.
24. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet.* 1991;338:1480-4.
25. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med.* 1998;19:99-113.
26. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Bradley TD. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;128:204-7.
27. Yu J, Zhang JF, Fletcher EC. Stimulation of breathing by activation of pulmonary peripheral afferents in rabbits. *J Appl Physiol.* 1998;85:1485-92.
28. Hall MJ, Bradley TD. Cardiovascular disease and sleep apnea. *Curr Opin Pulmon Med.* 1995;1:512-8.
29. Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1578-84.
30. Naughton MT, Bernard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal pCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1598-604.
31. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation. A novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:614-9.
32. Sinn 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 Cheynes Stokes respiration. *Circulation.* 2000;102:61-6.
33. Bradley TD, Logan AG, Floras JS. Rationale and design of the Canadian continuous positive airway pressure trial for congestive heart failure patients with central sleep apnea-CANPAP. *Can J Cardiol.* 2001;17:677-84.
34. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Continuous Positive Airway Pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353:2025-33.
35. Egea Santaolalla C. Sleep apnea and heart failure [abstract]. *Eur Resp J.* 2004;24:564.