

Riesgo cardiovascular en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño

O. Parra-Ordaz

Servei de Pneumologia. Hospital Universitari del Sagrat Cor. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) se caracteriza por la tríada básica de ronquido, apneas nocturnas observadas y somnolencia diurna excesiva. Este conjunto de síntomas ya se había identificado como patológico, aunque, asociado a obesidad, históricamente formaba parte del complejo síndrome de Pickwick. Sin embargo, a partir de la década de 1980 se define más como una entidad independiente que puede ir asociada o no al síndrome hipoventilación-obesidad, que se correspondería con el clásico síndrome Pickwick. Los resultados obtenidos al aplicar la traqueostomía como tratamiento, excesivamente intervencionista pero eficaz, centran el problema en la vía respiratoria superior. Posteriormente la introducción de la CPAP nasal (Nasal Continuous Positive Airway pressure) constituye un hito importante en la mejoría de la calidad de vida de estos enfermos, ya que consigue un control adecuado de los síntomas en la mayoría de los casos.

La prevalencia de la enfermedad —índice de apnea-hipopnea (IAH), > 10 episodios/hora más somnolencia diurna excesiva— oscila globalmente entre el 2 y el 4% según distintos trabajos. Concretamente, en el Estado español se dispone de datos de 2 estudios epidemiológicos con un diseño de base poblacional: el primero, realizado en Vitoria-Gasteiz (País Vasco), cifra la prevalencia en un 3,4% en varones y en un 3% en mujeres², y el segundo, en Mataró, la estima en un 10% en varones y en un 3,4% en mujeres³. El SAHS es, según todos los estudios, más frecuente en varones de mediana edad, otro de los factores de riesgo fundamentales es la obesidad.

Una vez definido el SAHS, reconocido como prevalente y establecido el tratamiento, empezó a observarse que los pacientes afectados tenían una mortalidad superior⁴⁻⁶ y que ésta, además, se perfilaba como una mortalidad de origen vascular. Los pacientes tenían, aparentemente, una frecuencia superior de hipertensión arterial (HTA) y cardiopatía isquémica (CI). Esto ha hecho que

dicha enfermedad haya franqueado los límites de su presentación clínica clásica para penetrar en el complejo terreno de las enfermedades cardiovasculares, y ha pasado a considerarse un potencial factor de riesgo y, en ocasiones, factor pronóstico para la enfermedad cardiovascular en general. Concretamente, se ha vinculado a la HTA, el ictus, la CI, las arritmias, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las evidencias son bastante concluyentes en el caso de la HTA y menos para otras manifestaciones cardiovasculares, pero los estudios en marcha probablemente reforzarán estos vínculos. En cualquier caso, se ha demostrado que la CPAP nasal es capaz de reducir las cifras de presión arterial en hipertensos y también de mejorar la fracción de eyección ventricular en pacientes con ICC.

En esta revisión se pretende analizar cuáles son las evidencias para cada una de estas posibles conexiones, y se hará desde distintos ángulos, según los datos disponibles: *a)* estudios epidemiológicos (transversales y longitudinales); *b)* estudios descriptivos de frecuencias (observacionales); *c)* estudios de casos y controles; *d)* estudios experimentales; *e)* estudios fisiopatológicos que posibiliten la relación (puesto que los mecanismos descritos resultan comunes en muchos casos, se analizarán en conjunto en el último apartado), y *f)* estudios de intervención (efectos de la CPAP nasal).

Mortalidad

Uno de los primeros estudios que llamaron la atención sobre la existencia de una mortalidad elevada en los pacientes con un número incrementado de apneas del sueño fue el ya clásico, y repetidamente referenciado, de He et al⁴, quienes ya en 1988 observaron que los pacientes con un índice de apnea superior a 20 tenían una mortalidad incrementada. Posteriormente, Partinen et al⁵ demostraron un aumento de la mortalidad cardiovascular, con un riesgo relativo (RR) de 4,9, superior en los pacientes con SAHS no tratados respecto a los tratados. Lavie et al⁶ también observaron un incremento de la mortalidad en los pacientes con SAHS menores de 70 años, con un RR de 3,33. No queda claro a este respecto qué ocurriría en los sujetos ancianos con un IAH elevado que aparentemente no se acompaña de las mismas repercusiones clínicas y/o vasculares.

Correspondencia: Dra. O. Parra-Ordaz.
Servei de Pneumologia. Hospital Universitari del Sagrat Cor.
Viladomat, 288. 08029 Barcelona. España.
Correo electrónico: 22515opo@comb.es

Dos trabajos recientes realizados en el Estado español obtienen resultados en el mismo sentido. El primero es el de Martí et al⁷, que en un estudio retrospectivo en el que se incluye a 465 pacientes con SAHS demuestran, también, una mortalidad cardiovascular superior en los pacientes con SAHS no tratados. El segundo, publicado en *Lancet*, es el estudio observacional de Marín et al⁸, en el que se demuestra un incremento del RR de 2,87 para episodios cardiovasculares con resultado de muerte y de 3,27 para episodios cardiovasculares no fatales, al comparar a los pacientes diagnosticados de SAHS no tratados con los tratados. El mismo estudio muestra un incremento del riesgo de mortalidad a partir de un IAH de 30.

Hipertensión arterial

Sin duda la HTA es la enfermedad cardiovascular con la que se han establecido más vínculos y más concluyentes. En primer lugar, se observó que el SAHS se daba con frecuencia en pacientes hipertensos, y viceversa. Este vínculo tiene una especial trascendencia, porque a través de él podría explicarse buena parte de la relación con el resto de enfermedades cardiovasculares. Ha costado aceptar que el SAHS sea un factor de riesgo independiente de la HTA, dada la existencia de múltiples factores de confusión que no siempre se han controlado de forma adecuada. Sin embargo, los ya ampliamente conocidos estudios epidemiológicos demuestran la existencia de una asociación⁹⁻¹² entre leve y moderada. El mayor estudio realizado hasta el momento —Sleep Heart Health Study (SHHS), con 6.424 sujetos incluidos—, y del que aún se espera conocer los resultados del análisis longitudinal, también mostró, en un corte transversal, una relación lineal entre la gravedad del SAHS y la prevalencia de HTA, con un RR para el grupo más grave de 1,37, es decir, un efecto asimétrico entre pequeño y moderado¹³.

Mención aparte merecen los resultados del Wisconsin Sleep Cohort Study¹⁰, puesto que se trata de un estudio longitudinal que analiza el desarrollo de HTA durante 4 años. En él se demostró un RR de 2,9 para desarrollar *de novo* HTA en pacientes con un IAH > 15, una vez ajustado para edad, sexo, índice de masa corporal, tabaco e ingesta de alcohol.

Desde un punto de vista experimental, en 1997 Brooks et al¹⁴ demostraron en un modelo canino que la obstrucción repetida de la vía respiratoria superior (simulando apneas obstructivas), con los correspondientes despertares transitorios o *arousals*, provocaba HTA diurna, mientras que los despertares transitorios provocados por ruido, aunque modificaban la presión arterial nocturna, no modificaban las cifras diurnas.

Desde la óptica de los estudios de intervención han surgido distintos trabajos, la mayoría con alguna limitación metodológica, por lo que hay que tomar con ciertas reservas sus resultados. En general, parece claro que la CPAP nasal consigue disminuir la presión arterial nocturna, pero queda menos claro su efecto sobre la diurna, aunque algún estudio aleatorizado y controlado con placebo obtiene también efectos beneficiosos sobre

la presión arterial diurna, hecho que parece especialmente importante en los pacientes con SAHS moderado-grave¹⁵⁻¹⁸. A pesar de que las reducciones son pequeñas, cabe apuntar que son comparables a los efectos de algunos tratamientos farmacológicos, en los que reducciones de 3 mmHg en las cifras de la presión arterial se consideran suficientes para reducir el riesgo cardiovascular.

El estado de la cuestión llevó al Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure a recomendar en su sexto informe que se descartara la presencia de SAHS en pacientes con HTA de difícil control¹⁹, y más recientemente, en el séptimo informe, define el SAHS como causa identificable de HTA²⁰. También cabe descartar la presencia de SAHS ante un paciente cuya monitorización de la presión arterial demuestra un patrón nocturno *non-dipper* (reducción < 10% de la presión arterial media durante la noche).

Ictus

Existen pocos estudios epidemiológicos que apoyen de forma concluyente la relación entre ictus y SAHS. Sin embargo, datos procedentes del SHHS¹³ muestran un RR para la aparición de ictus de 1,58 en sujetos con un IAH > 11. Existen otras evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con metodologías variables, algunos de ellos de casos y controles, y con estudios polisomnográficos de complejidad diversa. Si bien es cierto que el número de enfermos es limitado en la mayoría de las ocasiones y no siempre se corrige para todos los factores de confusión, todos los trabajos obtienen resultados que apuntan en el mismo sentido: demuestran una prevalencia elevada de los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en los pacientes que han presentado un ictus, muy superior a la de los controles sin ictus, del orden de un 70 frente a un 18%²¹⁻²³. Estas cifras son superiores a lo esperable para grupos de edad similar, aunque siempre se deben considerar en el contexto de una prevalencia superior de los TRS en sujetos mayores de 65 años²⁴. En esta línea se realizó un estudio en el que se incluyó a 161 pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio a los que se practicó una poligrafía respiratoria en fase aguda y, al cabo de 3 meses, en fase estable del ictus; se constató una elevada frecuencia de TRS, como ya mostraban otros estudios, del orden del 72% de pacientes con un IAH > 10 y del 28% con un IAH > 30. Se demostró también una frecuencia inusitada de fenómenos centrales (apnea central y respiración de Cheyne-Stokes), sin que se pudieran establecer relaciones con la topografía del ictus. Además se observó una disminución significativa del IAH en fase estable, fundamentalmente a expensas de una reducción de los episodios centrales y de la respiración de Cheyne-Stokes²⁵. Esto permitió conjeturar que en el ictus se observan 2 tipos de TRS: unos obstructivos, invariables en la mayoría de los casos, que probablemente preceden al ictus y constituyen un factor de riesgo, y otros centrales, que serían secundarios al ictus, como hace pensar el hecho de su disminución en fase estable.

También se ha considerado que el SAHS es un potencial factor pronóstico para el ictus. Spriggs et al²⁶ demostraron una mayor mortalidad en pacientes postictus con mayor intensidad del ronquido. Good et al²¹ describen una peor recuperación funcional tras un ictus en los pacientes con SAHS. Los mismos autores muestran la existencia de una relación aislada entre el número de desaturaciones y la mortalidad al año. Del mismo modo, Dyken et al²² describen una mortalidad superior a los 4 años en pacientes con ictus y SAHS. La presencia de TRS se asocia también a un empeoramiento neurológico temprano, pero no a una peor evolución neurológica a los 6 meses²⁷. Nuestro grupo realizó un análisis de la supervivencia a los 2 años en 161 pacientes con ictus a través de un modelo de regresión de Cox multivariante. El modelo multivariante seleccionó 4 variables predictoras de la mortalidad: la edad, la presencia de CI, la afectación de la cerebral media y el IAH, con una razón de riesgo (*hazard ratio*) para este último de 1,05, lo que implica un incremento de la probabilidad de morir y morir más tempranamente del 5% por un incremento de 1 punto en el IAH, ajustado para el resto de las variables seleccionadas²⁸.

Con respecto a la posible influencia del tratamiento con CPAP nasal, se sabe que ésta puede actuar sobre algunos de los mecanismos fisiopatológicos que relacionan ambos procesos, como se verá más adelante, y que se puede invocar una base racional para investigar en este sentido²⁹. Existen muchas incógnitas y pocas respuestas concretas, ya que muy pocos estudios han abordado el tema del tratamiento, probablemente por la dificultad que entraña semejante empresa en pacientes con afasias, trastornos cognitivos y discapacidades con déficit motores de magnitud variable. Se han publicado 3 estudios que han intentado responder a algunas de las preguntas planteadas. A pesar de que todos ellos presentan importantes deficiencias metodológicas, tienen el mérito de haberlo intentado y de haber abierto una puerta a la continuidad en esta línea. Wessendorf et al³⁰ muestran una mejoría en el "bienestar" de los pacientes tratados con CPAP nasal a través de un test subjetivo, así como una mejoría en la presión arterial nocturna, de modo que los pacientes *non-dippers* se convierten en *dippers*. En otro de estos estudios, Sandberg et al³¹ demuestran una mejoría en los síntomas de depresión, que se considera un factor pronóstico en los pacientes con ictus. En cuanto a la adaptación y cumplimiento de la CPAP nasal, ambos estudios los cifran en alrededor de un 50%^{30,31}, sin que difieran excesivamente de los de los pacientes convencionalmente tratados por SAHS. Los mismos autores definen como factores limitantes para el adecuado cumplimiento: la edad, la presencia de trastornos cognitivos, afasias, un índice de Barthel bajo y la parálisis facial. Contrastan con estos hallazgos experiencias menos optimistas. Hui et al³², al analizar la factibilidad del tratamiento, muestran que 16 de 34 pacientes toleran la noche de titulación de CPAP y que sólo 4 de 34 acaban con CPAP nasal al alta con un cumplimiento al mes de 2,5 h/día. Existe, sin embargo, una diferencia fundamental entre los 2 primeros y este último estudio, ya que Wessendorf et al³⁰ y Sandberg et al³¹

abordan el tratamiento desde una unidad de rehabilitación cuando el paciente está en fase estable de su enfermedad neurológica, mientras que Hui et al³² lo intentan en fase aguda. Una de las críticas fundamentales a los estudios hasta el momento realizados es la ausencia de un grupo controlado con placebo.

En definitiva, la interrelación entre TRS e ictus parece existir, aunque todavía está por perfilar en muchos aspectos. Los datos de prevalencia y los experimentales apuntan a favor de un papel independiente de los TRS como factor de riesgo. Probablemente los fenómenos que se observan tras un ictus son una combinación de las alteraciones preictus y las consecuencias postictus. Desde el punto de vista de la repercusión clínica, los TRS probablemente influyen en la recuperación funcional y en la mortalidad, por lo que cabe explorar el potencial beneficio de la CPAP nasal³³.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los TRS observados en los pacientes con ICC pueden ser predominantemente obstructivos (SAHS), predominantemente centrales en el contexto de respiración de Cheyne-Stokes (como consecuencia de la ICC) o ambos pueden aparecer concomitantemente y además retroalimentarse. En este sentido, la respiración periódica puede producir una desestabilización funcional de la vía respiratoria superior que, a su vez, puede generar la aparición de apneas obstructivas. Cabe añadir el efecto del edema, secundario al incremento de la presión venosa central por la propia ICC, que puede afectar también a la mucosa de la vía respiratoria superior y contribuir a la obstrucción³⁴. Sin embargo, en el caso del SAHS (fenómenos predominantemente obstructivos), la HTA y el consecuente aumento de la poscarga son los mecanismos más probablemente implicados en la hipotética relación causal entre SAHS e ICC. Algunos autores abogan también por la aparición de disfunción diastólica debida a la presión transmural ejercida sobre la pared miocárdica como consecuencia de las repetidas presiones negativas intratorácicas que se producen durante la apnea, independientemente del incremento de la presión arterial³⁵.

En cuanto a las evidencias epidemiológicas, el SHHS¹³ demuestra una relación entre IAH mayor de 11 e ICC muy superior a la de otros trastornos vasculares, con un RR del orden de 2,38. Por otro lado, Javaheri et al³⁶ y Sin et al³⁷ obtienen una elevada frecuencia de SAHS en pacientes con ICC.

Aunque debe considerarse la existencia de posibles sesgos, es un hecho que la aplicación de CPAP nasal en estos pacientes puede mejorar parámetros de función cardíaca alterados, como aumentar la fracción de eyección³⁸ y reducir tanto la poscarga como los síntomas³⁹. En otro estudio aleatorizado de Sin et al⁴⁰ se mostró una tendencia a mejorar la supervivencia en los pacientes pendientes de trasplante cardíaco y en tratamiento con CPAP nasal.

Cabe distinguir, sin embargo, entre el tratamiento del SAHS (fenómenos predominantemente obstructivos) en pacientes con ICC, que en principio debería abordarse sin problemas esperando efectos beneficiosos añadidos sobre la función cardíaca, y el efecto potencialmente

positivo que parece tener la CPAP nasal sobre pacientes con ICC y respiración de Cheyne-Stokes con apneas predominantemente centrales, tanto de forma aguda³⁶ como de forma crónica^{39,40}. También se han publicado estudios con resultados negativos⁴¹ y que plantean problemas de tolerancia, especialmente en el caso de pacientes con apneas predominantemente centrales. Nuevas estrategias terapéuticas y una adecuada selección de enfermos podrían mejorar esta situación.

Cardiopatía isquémica

Antes de la aparición de los primeros resultados del SHHS¹³ se habían publicado algunas observaciones que apuntaban a la existencia de una relación entre SAHS y CI. Hung et al⁴² fueron de los primeros en poner de manifiesto que el SAHS podía constituir un factor de riesgo en los pacientes con infarto de miocardio. Sin embargo, la relación SAHS-CI aparece como una de las más débiles en los resultados del SHHS¹³. Se han observado infradesnivelaciones del ST durante la apnea en pacientes con SAHS⁴³, probablemente por aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. También se ha visto que la presencia de SAHS puede comportar peor pronóstico en pacientes con CI⁴⁴ y que, además, éste puede mejorar con CPAP⁴⁵, aunque se trata, en general, de estudios con pocos pacientes. Por otro lado, un artículo reciente no ha podido demostrar que la presencia de apneas se acompañe de lesión miocárdica, medida por la concentración de troponina T⁴⁶. En cualquier caso, queda por demostrar el efecto de los fenómenos obstructivos en ausencia de CI.

En definitiva, el SAHS podría actuar como factor agravante o desencadenante, pero aún no se ha demostrado que sea un factor de riesgo para la aparición de CI, aunque potencialmente los mecanismos fisiopatológicos inducidos por las apneas podrían relacionarse de forma coherente.

Arritmias cardíacas

A pesar de que muchos de los estudios que abordan el tema de las arritmias en el SAHS adolecen de problemas metodológicos, la mayoría indica que éstas se producen con más frecuencia en los pacientes con apneas. La más frecuente es la bradicardia e incluso el bloqueo atrioventricular. Se trata de arritmias funcionales, producidas por un incremento del tono vasovagal secundario a la combinación de los efectos hemodinámicos y la hipoxemia que ocasiona la apnea, y que responden bien a la administración de atropina. Las bradiarritmias parecen estar asociadas a la gravedad del SAHS y suelen ser reversibles con CPAP^{47,48}.

También se han descrito taquicardias ventriculares y supraventriculares. No queda clara la significación clínica de estas arritmias. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular es más frecuente en los que además tienen SAHS^{37,49}, y también es más frecuente en pacientes que se han sometido a una intervención coronaria y presentan SAHS⁵⁰. Por último, en pacientes sometidos a cardioversión por fibrilación auricular

la recidiva es 2 veces superior en los que tienen SAHS sin tratamiento⁵¹. También se han publicado algunos estudios con resultados negativos⁵².

Hipertensión pulmonar

Se han demostrado incrementos de la presión arterial pulmonar (PAP) como respuesta inmediata a la hipoxemia producida por la apnea. Lo que no queda tan claro es que pueda producirse un incremento de la PAP diurna de forma mantenida como consecuencia del SAHS (por lesión endotelial y remodelado vascular) en ausencia de otras enfermedades pulmonares o cardíacas concomitantes. Sin embargo, algunos estudios obtienen una prevalencia de hipertensión pulmonar del 20 al 41% en pacientes con SAHS, en ausencia de enfermedad pulmonar^{13,53}. La magnitud de la hipertensión pulmonar parece estar más asociada al índice de masa corporal y a la presión arterial de oxígeno diurna en estos pacientes que a la gravedad del SAHS o incluso a la hipoxemia nocturna. Este hecho induce a pensar que, en realidad, en el desarrollo de la hipertensión pulmonar podría haber implicado cierto grado de hipoventilación-obesidad.

Dos estudios demuestran disminución de la PAP por efecto de la CPAP nasal^{53,54}. Se trata, por tanto, de una relación aún incierta.

Mecanismos fisiopatológicos que vinculan el síndrome de apnea-hipopnea del sueño y la morbilidad vascular

Uno de los problemas fundamentales que ensombrecen la relación entre SAHS y enfermedad cardiovascular es la existencia de múltiples factores de confusión que confluyen en este tipo de pacientes y que también se consideran factores de riesgo cardiovascular. Me refiero a la obesidad, la diabetes, la hipertrigliceridemia, la disminución de las lipoproteínas de alta densidad y la HTA, como más relevantes. En definitiva, el conjunto de fenómenos que configuran el denominado síndrome X o síndrome metabólico⁵⁵. Sin embargo, la irrupción del SAHS en este complejo añade un factor de riesgo más, y puede hacerlo incidiendo, como así se ha demostrado, sobre los diversos mecanismos fisiopatológicos reguladores del tono vascular⁵⁶. El SAHS puede actuar de 3 maneras:

1. Modificando el control autonómico, al incrementar la actividad simpática, con claras repercusiones hemodinámicas⁵⁷.

2. Modificando el control humoral al alterar el metabolismo de sustancias con acción vascular. Alteración del sistema de coagulación con incremento del fibrinógeno⁵⁸, con el consiguiente incremento de la viscosidad de la sangre, o incremento de la actividad y agregación plaquetarias, de lo que en ambos casos se deriva un efecto procoagulante⁵⁹. Se ha demostrado además la normalización de estas alteraciones con la aplicación de CPAP nasal.

3. Factores locales que actúan directamente sobre la pared vascular, al modificar el metabolismo de mediadores que contribuyen a la génesis de la arteriosclerosis y provocan disfunción endotelial. En este sentido se ha de-

mostrado que los pacientes con SAHS tienen incrementada la síntesis de endotelina 1 (un potente vasoconstrictor)⁶⁰ y disminuida la síntesis de óxido nítrico (un potente vasodilatador); estas alteraciones son susceptibles de corrección con CPAP nasal⁶¹. También se detectan concentraciones elevadas de proteína C reactiva e interleucina 6, ambos mediadores inflamatorios y factores proateroscleróticos⁶². Asimismo, el estrés oxidativo provocado por los episodios repetidos de hipoxia y reoxigenación puede ocasionar daño endotelial⁶³, que también puede corregirse con CPAP. Se han descrito otros mecanismos en este sentido como, por ejemplo, la adhesión anormal de los leucocitos. Sin embargo, cabe considerar que los estudios con resultados negativos tienen una menor penetración en las revistas científicas, en general, y que también, en este sentido, influirá la línea editorial.

En cualquier caso, es obvio que no todos los pacientes con SAHS desarrollan enfermedad cardiovascular y, por lo tanto, falta alguna pieza importante en el rompecabezas. El SAHS, al margen de la conjunción de factores de riesgo fenotípicos, parece presentar cierta predisposición genética⁶⁴, pero también la respuesta a toda la cascada de alteraciones que genera el SAHS puede estar codificada genéticamente, de manera que puede haber individuos susceptibles de desarrollar una respuesta cardiovascular anómala y otros que no lo sean, como ocurre con otros factores de riesgo.

Conclusiones

En resumen, el estado actual del conocimiento nos lleva a pensar que el SAHS puede actuar como un factor de riesgo cardiovascular que influye también en la mortalidad. Esto se ha demostrado de forma más concluyente para la relación entre SAHS e HTA. Existen, en este sentido, modelos animales, estudios epidemiológicos transversales y longitudinales que pretenden demostrar desde la asociación hasta la causalidad. Se han podido identificar diversos mecanismos fisiopatológicos que posibilitarían dicha relación. Además, la CPAP nasal ha demostrado tener un efecto sobre la presión arterial, en mayor medida nocturna, pero también sobre la diurna especialmente en pacientes con SAHS grave. Tanto es así que este fenómeno ya se considera en las guías clínicas de HTA. Aunque también parece incidir sobre el ictus, como factor de riesgo y como factor pronóstico, cabe tener en cuenta el efecto de confusión que puede suponer la propia HTA, factor de riesgo fundamental para el ictus. Además, el manejo clínico del SAHS en el ictus es más difícil, ya que se trata de pacientes en los que se documentan índices apnea-hipopnea elevados, a menudo sin el complejo clínico característico del SAHS y con dificultades inherentes a la enfermedad neurológica que dificultan la consecución de estudios con intervención terapéutica. En cuanto a la insuficiencia cardíaca, los resultados son aún contradictorios. Faltaría también mayor consistencia en la relación con la CI y la hipertensión pulmonar.

Ante esta situación, parece prudente no despreciar la información de que se dispone e incluir en la anamnesis, tanto de los pacientes con SAHS como de los pa-

cientes con enfermedad cardiovascular, preguntas básicas para el cribado de aquél, o aún más, en la anamnesis en general, ya que de entrada supone un coste ínfimo. Creo además que estamos obligados a hacerlo, ya que la perspectiva histórica nos enseña que tras los estudios de Framingham la comunidad científica de manera generalizada tardó muchos años en reconocer el papel de la HTA y el colesterol como factores de riesgo vascular, y aún más en aceptar la efectividad del tratamiento⁶⁵. El SAHS constituye un nuevo factor de riesgo que pugna para explicar parte de las enfermedades cardiovasculares que afectan al mundo occidental. El reto para el futuro está en ponderar la magnitud del riesgo y probablemente en identificar a los pacientes más susceptibles genéticamente, sobre los que será necesario actuar con un tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan CE, Issa FG, Berthon Jones M, Eyes L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-5.
2. Durán 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.
3. Solans M, Montserrat JM, Vila X, Pera G, Bolívar I, Bardagí S. Prevalence of sleep apnea hypopnea by means of a home study and related clinical feature. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163: A385.
4. He J, Kryger MH, Zorick FJ. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest*. 1988; 94:9-14.
5. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest*. 1988;94:1200-4.
6. Lavie P, Herer P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995;18:149-57.
7. Martí S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J*. 2002;20:1511-8.
8. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente F, Agustí A. 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.
9. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, 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.
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. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000; 320:479-82.
12. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160: 2289-95.
13. Shahar E, Whitney CW, Redline S, 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.
14. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99:106-9.
15. Dimsdale JE, Loredó JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension*. 2000;35:144-7.
16. 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.
17. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73.

18. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204-10.
19. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
21. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*. 1996;27:252-9.
22. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401-7.
23. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep*. 1999;22:217-23.
24. 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.
25. Parra O, Arboix A, Bechich S, 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.
26. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Curless RH, Bates D, James OF. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med*. 1992;83:555-62.
27. Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, Sánchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*. 2002;58:911-6.
28. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quintó L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J*. 2004;24:1-6.
29. Parra O. Sleep-disordered breathing and stroke: is there a rationale for treatment? *Eur Respir J*. 2001;18:619-22.
30. Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J*. 2001;18:623-9.
31. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J*. 2001;18:630-4.
32. Hui D, Choy D, Wong L, Ko F, Li T, Woo J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance. *Chest*. 2002;122:852-60.
33. Parra O. Trastornos respiratorios del sueño y enfermedad cerebrovascular. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:34-8.
34. Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:250-4.
35. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*. 1990;8:941-6.
36. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, 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.
37. 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.
38. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, 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.
39. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med*. 1998;19:99-113.
40. 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.
41. Davies RJO, Harrington KJ, Omerod JM. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:630-4.
42. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990; 336:261-4.
43. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:81-6.
44. Moore T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2000;117:1597-602.
45. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;45:1085-7.
46. Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2004;125:2097-100.
47. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J*. 2000;139:142-8.
48. Grimm W, Koehler U, Fus E, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86:688-92.
49. 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.
50. Moore T, Franklin KA, Holmstrom 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.
51. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107: 2589-94.
52. 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.
53. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration*. 2001;68:566-72.
54. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Mcevoy RD. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1518-26.
55. Gami AS, Sommers VK. Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J*. 2004;25:709-11.
56. Hedner J. Regulation of systemic vasculature in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2000;23:132-4.
57. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96:1897-904.
58. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1972-6.
59. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest*. 1995;108:625-30.
60. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effect of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17:61-6.
61. 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 NCPAP. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162: 2166-71.
62. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462-4.
63. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35-51.
64. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4:583-602.
65. Nieto FJ. Cardiovascular disease and risk factor epidemiology: a look back at the epidemic of the 20th century. *Am J Public Health*. 1999;89:292-4.