



## Editorial

## IAH como factor de riesgo independiente de la somnolencia

## AHI as an Independent Risk Factor for Sleepiness

Olga Parra i Ordaz

Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona, Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Ciber Res, Barcelona, España

En realidad, no creo que en el momento actual existan demasiadas dudas sobre el hecho de que un exceso de apneas o hipopneas obstructivas durante el sueño (IAH: índice de apneas/hipopneas) pueda constituir un factor de riesgo cardiovascular independiente de la somnolencia o sin necesidad de que ésta se manifieste. Por tanto, debo empezar por matizar este «contra» y transformarlo en un «se cuestiona», y se cuestiona, fundamentalmente, por las consecuencias que de esta afirmación pueden derivarse.

En cualquier caso, la pregunta preponderante que surge de la audiencia asistente, ya sea a conferencias o mesas redondas sobre las repercusiones vasculares del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y su implicación como factor de riesgo, suele ser: «¿Deben tratarse los pacientes asintomáticos con IAH elevados?».

Y esto es así porque tras la revisión o los planteamientos por parte de los expertos del estado de la cuestión, no acostumbran a concluir con recomendaciones concretas a este respecto ni ofrecer, a posteriori, una respuesta contundente, a pesar de que los estudios revisados, en cualquiera de las ocasiones, suelen arrojar datos a favor del enunciado que encabeza este editorial («IAH como factor de riesgo independiente de la somnolencia»), lo cual no deja de ser «sintomático».

Por otro lado, son pocos los estudios publicados con resultados negativos al respecto, aunque actúan sin duda como contrapunto. Tal es el caso de dos estudios, el de Barbé et al<sup>1</sup> y el de Robinson et al<sup>2</sup>, cuyos resultados mostraron que en los pacientes con IAH elevado no somnolientos la CPAP nasal no tiene efectos a corto plazo sobre la presión arterial. Pocos trabajos han abordado esta cuestión de forma tan directa o pocos con resultado negativo han visto la luz en publicaciones con impacto.

Podemos tejer una pieza de conocimiento bastante sólida con todo un hilo argumental a favor del dicho enunciado, empezando por enhebrarlo con los estudios epidemiológicos (las dos grandes cohortes de Estados Unidos: la del Sleep Heart Health Study [SHHS] y la de Wisconsin), que inicialmente en sus análisis transversales mostraron simplemente asociación con la hipertensión arterial (HTA)<sup>3,4</sup>, pero que se encuentran ya en disposición

de ofrecernos análisis longitudinales que apoyan que un IAH elevado puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de patología cardiovascular, fundamentalmente en el caso de la HTA<sup>5,6</sup>, habiendo sido corregido por los factores de confusión más habituales. Pero además, resultados más recientes del SHHS han demostrado un mayor riesgo de ictus en hombres de menos de 70 años<sup>7</sup>. Todo ello obviando la somnolencia.

Podemos seguir tejiendo al hilo de la descripción de los mecanismos fisiopatológicos que a nivel molecular posibilitan la relación entre SAHS y patología cardiovascular, a través de la liberación de factores inflamatorios, procoagulantes y generación de estrés oxidativo<sup>8-10</sup>, y en último término rematar con la implicación del SAHS en la génesis de la arteriosclerosis como causa fundamental de la patología cardiovascular<sup>11,12</sup>. Sin olvidar la corrección positiva que sobre esta última puede ejercer la CPAP nasal<sup>13</sup>. También obviando aquí la somnolencia.

Refuerzan, además, este tejido los datos de estudios que muestran una mayor mortalidad cardiovascular en presencia de SAHS<sup>14</sup>, o un peor pronóstico<sup>15</sup>, e incluso un efecto protector del tratamiento con CPAP nasal, como pone de manifiesto el ya clásico artículo de Marín et al<sup>16</sup>, que muestra una mayor morbimortalidad cardiovascular en aquellos pacientes con IAH >30 que no toleraron la CPAP nasal. No debemos olvidar que se trata de un estudio no aleatorizado y, por tanto, sometido a posible sesgo. También con esta limitación debemos valorar los interesantes estudios de Martínez et al<sup>17</sup> en pacientes con ictus i SAHS, que demuestran que los que no toleraron la CPAP tienen un mayor índice de recurrencias y de mortalidad. En paralelo o posteriormente a los citados, muchos datos han nutrido la literatura científica en este sentido con una política de publicación, en general, a favor de los resultados positivos, e incluso, en ocasiones, con metodologías cuestionables.

Por otro lado, se han demostrado efectos deletéreos del IAH elevado sobre la cardiopatía isquémica<sup>18</sup>, las arritmias cardíacas, fundamentalmente la fibrilación auricular<sup>19</sup>, la insuficiencia cardíaca<sup>20</sup> o el ictus<sup>15,21</sup>, en el sentido de empeorar su pronóstico, tanto por lo que se refiere a su recuperación funcional como a recurrencias y mortalidad. Más recientemente el SAHS también se ha visto implicado como factor que contribuye a la resistencia a la insulina y, por tanto, al síndrome metabólico<sup>22</sup>,

Correo electrónico: [oparra@ub.edu](mailto:oparra@ub.edu)

en este caso con resultados contradictorios y con estudios negativos, especialmente en cuanto a los efectos de la CPAP nasal<sup>23</sup>.

Todo parece entrelazarse al hilo argumental de la relación SAHS-patología cardiovascular, incluso la corrección de los fenómenos moleculares básicos acontecidos con CPAP nasal, pero esto no se traduce necesariamente en una mejora contundente de la morbimortalidad en estudios aleatorizados cuando se aplica el tratamiento de elección y probadamente eficaz con CPAP nasal en el control de la somnolencia en los pacientes diagnosticados de SAHS<sup>24</sup>. Y así, de repente, el argumento parece simplemente estar hilvanado. Y es que los pocos estudios existentes planteados como ensayos clínicos aleatorizados obtienen en general resultados tímidos a favor de los grupos tratados con CPAP<sup>25</sup>, pero con disminuciones de la hipertensión arterial, incluso en pacientes asintomáticos, si consideramos por separado el grupo de buenos cumplidores (CERCAS)<sup>26</sup>, menor incidencia de la HTA (estudio CEPECTA)<sup>27</sup> y mejorías en la insuficiencia cardiaca<sup>28</sup> o en la enfermedad vascular cerebral en cuanto a la recuperación funcional<sup>29</sup>.

¿Y por qué es así? ¿Por qué se rompe este hilo argumental que parecía tan firme y lógicamente ligado? Probablemente la respuesta es múltiple. Por un lado, tal vez sea demasiado tarde para actuar con la CPAP nasal cuando ya se han establecido las lesiones vasculares que inducen a la morbimortalidad cardiovascular. Por otro lado, es obvio que, en todo caso, el SAHS sería un factor de riesgo más, asociado a los ya conocidos y consagrados (obesidad, dislipidemia, hiperglucemia, tabaquismo) que actúan como factores confusores y que, a pesar del esfuerzo por controlarlos, resulta a menudo difícil establecer la ponderación correspondiente a cada factor. También cuenta que ahora consideramos precaria la metodología utilizada hasta el momento, con pocos ensayos aleatorizados, con muestras que acaban quedando pobres para obtener suficiente potencia estadística y con seguimientos cortos.

Por tanto, dado el estado de la cuestión, la principal recomendación, en este sentido, sería la prudencia y la individualización del tratamiento en los casos que sea necesaria, al margen de las recomendaciones generales que aún no estamos en disposición de emitir. Es más, en términos generales la respuesta a la cuestión que se plantea sería «Depende». Y ¿de qué depende? Pues, entre otros factores, de la edad<sup>30,31</sup>, de la ocupación del paciente, del valor del IAH, de la existencia de comorbilidad cardiovascular, fundamentalmente la HTA, y de su adecuado control.

La somnolencia es un síntoma bastante inespecífico y su medida objetiva resulta difícil, pero queda claro que los somnolientos mejoran con CPAP nasal. Sin embargo, no creo que el debate deba en el futuro descansar sobre si en el paciente asintomático el SAHS constituye o no un factor de riesgo, o si cuando es asintomático debe tratarse (a pesar de que la somnolencia esté ligada a determinadas hormonas que pueden relacionarse con ella, y finalmente con la patología cardiovascular y jugar un rol en la encrucijada). Tenemos múltiples ejemplos de condiciones asintomáticas que constituyen factores de riesgo consagrados (la dislipidemia, la propia HTA). La clave está en demostrar el efecto de la CPAP nasal a largo plazo, con muestras suficientes y mediante estudios controlados y aleatorizados, como pretende el proyecto SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints): un ensayo multicéntrico internacional, prospectivo, encaminado a determinar la efectividad de la CPAP nasal en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con SAHS moderado y severo, o el estudio ADVENT-HF (Adaptative Ventilation in Heart Failure), que plantea un estudio con metodología similar, con ventilación servoadaptativa pero en pacientes con insuficiencia cardiaca, con la idea de desplazar las deficiencias observadas en experiencias anteriores y deshacer mitos. Sin embargo, no debemos olvidar que ambos estudios generan algunas incomodidades éticas, ya que no deja de ser cuestionable dejar pacientes con

un IAH superior a 30 sin tratamiento. Mientras tanto, actuemos con cautela y sentido común y pongamos las aseveraciones en tela de juicio.

## Bibliografía

1. Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimó A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:1015-23.
2. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. CPAP does not reduce blood pressure in non-sleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J.* 2006;27:1229-35.
3. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157:1746-52.
4. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA.* 2000;283:1829-36.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84.
6. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension (The Sleep Heart Health Study). *AJRCCM.* 2009;179:1159.
7. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke. *The Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:269-77.
8. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome — an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7:35-51.
9. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea oxidative stress, inflammation, and much more. *Pulmonary perspective. Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:369-75.
10. Erna S, Miroslawa, Gilason MT, Teff KL, Allan I, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep.* 2009;32:447-70.
11. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Hrieger LM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:613-8.
12. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minogochi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:625-30.
13. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:706-12.
14. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034-41.
15. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2008;168:297-301.
16. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-53.
17. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Ila FB, et al. CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:36-41.
18. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J.* 2006;28:596-602.
19. 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.
20. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97:2154-9.
21. 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;24:267-72.
22. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:521.
23. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep disorders breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J.* 2009;34:243-60.
24. Montserrat JM, Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, 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.
25. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med.* 2007;167:757-65.

26. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote H. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *AJRCCM*. 2010;181:718-26.
27. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, et al. Continuous positive airway pressure (CPAP) as a treatment for systemic hypertension in subjects with obstructive sleep apnoea: a randomised, controlled trial. *British Medical Journal* [en prensa].
28. Arzt M, Floras JS, Logan AG. CANPAP Investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*. 2007;115:3173-80.
29. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2011;37:1128-30.
30. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006;37:2317-21.
31. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18:397-403.