



## Editorial

# Tromboembolia de pulmón y apnea obstructiva del sueño: una relación bidireccional

## Pulmonary Embolism and Obstructive Sleep Apnea: A Two-way Relationship

Alberto García-Ortega<sup>a,\*</sup>, Eva Mañas<sup>b</sup> y Grace Oscullo<sup>a</sup><sup>a</sup> Servicio de Neumología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IISLAFE). Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid, España

*El objeto del razonamiento es averiguar, desde la reflexión de lo que ya conocemos, algo más que no sabemos.*

The Fixation of Belief. Charles S. Peirce (1877)

A pesar de los avances en su prevención y tratamiento, la tromboembolia de pulmón (TEP), la presentación más grave de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), constituye la tercera causa de muerte cardiovascular, después del infarto agudo de miocardio y del ictus. Esto justifica los esfuerzos para identificar factores de riesgo adicionales y conocer su impacto en el pronóstico de la TEP a corto plazo<sup>1</sup>.

Cada vez existen más datos que permiten identificar el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) como una enfermedad sistémica que interviene en la génesis de varias enfermedades, como el cáncer o la demencia, aunque su papel como factor de riesgo en las enfermedades cardiovasculares sea el más conocido. Sin embargo, su asociación con la TEP ha sido menos estudiada, aunque 1) ambas enfermedades presentan un gran impacto en términos epidemiológicos y de costes sanitarios; 2) existe una razonable plausibilidad biológica que explique en términos fisiopatológicos esta asociación y 3) esta relación podría presentar un carácter bidireccional, con posibles implicaciones terapéuticas.

### De la apnea obstructiva del sueño a la tromboembolia de pulmón

Varios trabajos poblacionales prospectivos han mostrado que los pacientes con SAHS presentan una incidencia superior de TEP o TVP a la de la población general<sup>2</sup>. Algunos estudios epidemiológicos en pacientes con TEP aguda señalan que la prevalencia de SAHS está incrementada<sup>3</sup>, incluso después de ajustar los resultados por variables de confusión importantes como la edad o la obesidad. Estos datos indican que el SAHS puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de TEP. Además, el riesgo de ETEV es directamente

proporcional a la gravedad del SAHS determinado por el índice de apnea e hipopnea durante el sueño<sup>4,5</sup>.

Para cumplir la plausibilidad biológica, el SAHS debería actuar sobre los principales mecanismos etiopatogénicos conocidos de la ETEV (tríada de Virchow): hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y estasis venosa. Algunos estudios muestran que el SAHS puede actuar sobre estas 3 vías fisiopatológicas<sup>1</sup>. Hay evidencia de que el SAHS puede inducir un estado de hipercoagulabilidad<sup>6</sup> con alteración de distintos factores de la coagulación, como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el fibrinógeno, los factores XIIa y VIIa y la trombina. La asociación con la disfunción endotelial es más concluyente y está mediada por la hipoxemia intermitente y la fragmentación del sueño<sup>7</sup>. Asimismo, un metaanálisis que incluyó 8 ensayos clínicos con 245 pacientes con SAHS señalaba que la disfunción endotelial mejora con el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)<sup>8</sup>. Por último, el SAHS puede actuar sobre la estasis venosa, mediado por la obesidad, presente en alrededor de un 60% de los pacientes con SAHS<sup>9</sup> y que, a su vez, es factor de riesgo tanto de SAHS como de ETEV.

### De la tromboembolia de pulmón a la apnea obstructiva del sueño

No solo el SAHS parece incrementar el riesgo de presentar TEP, sino que la propia TEP también podría incrementar, al menos en la fase aguda, la prevalencia y gravedad del SAHS, en especial en aquellos pacientes con disfunción del ventrículo derecho. Esta asociación se explicaría por un incremento de flujo de sangre en la zona faríngea, especialmente con el decúbito supino, que facilitaría el colapso de la vía aérea superior<sup>1</sup>. Este fenómeno ya ha sido evaluado en otras enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial y la insuficiencia renal terminal, e incluso ha sido evidenciado en sujetos sanos tratados con una redistribución del flujo sanguíneo que produce un edema parafaríngeo en decúbito, que se asocia a un incremento del número de eventos respiratorios durante el sueño<sup>10</sup>. La confirmación de esta hipótesis podría tener implicaciones clínicas relacionadas con

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [albortgva@gmail.com](mailto:albortgva@gmail.com) (A. García-Ortega).

la decisión del momento idóneo para el diagnóstico e inicio del tratamiento del SAHS en estos pacientes.

Algunos estudios indican que la presencia de SAHS concomitante podría empeorar el pronóstico de la TEP aguda<sup>11</sup>, posiblemente debido a las desaturaciones nocturnas, la disfunción endotelial y el incremento de la poscarga, o inducir un estado de hipercoagulabilidad que determine modificaciones terapéuticas con requerimientos de dosis superiores de dicumarínicos o prolongación del tiempo necesario de anticoagulación<sup>12-14</sup>.

### Retos futuros

A pesar de lo expuesto, el conocimiento sobre las relaciones epidemiológicas y fisiopatológicas entre el SAHS y el TEP es limitado. Los retos actuales son cómo responder correctamente a los numerosos interrogantes pendientes: ¿existe relación de causalidad entre el SAHS y la ETEV?, ¿cuál es el papel de determinados biomarcadores y factores de coagulación en esta relación?, ¿condiciona el SAHS un peor pronóstico de la TEP a corto o largo plazo?, ¿se modifica la gravedad del SAHS en los pacientes con TEP según el momento del diagnóstico?, ¿cuál es el impacto de la CPAP en la prevención primaria y secundaria de la ETEV en los pacientes con SAHS?

Todas estas cuestiones son oportunidades de conocimiento y la respuesta a estas preguntas son de enorme impacto clínico, lo cual exige la colaboración estrecha entre grupos de trabajo de TEP y SAHS. Consciente de este importante reto científico, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha apostado por esta línea de trabajo, financiando los estudios ya en marcha: POPE (Valor pronóstico del SAHS en pacientes con TEP aguda sintomática) y ESAET (Evaluación del SAHS en las fases Aguda y Estable del TEP), prospectivos y multicéntricos, cuyos objetivos tratan de evaluar el impacto del SAHS en el pronóstico del TEP<sup>15</sup> y la repercusión de la disfunción ventricular derecha sobre los eventos respiratorios del sueño en la fase aguda del TEP.

En este complejo camino de ida y vuelta, los proyectos actualmente en marcha aportarán importantes avances, esclareciendo muchos de los puntos aún pendientes de resolver.

### Bibliografía

- García-Ortega A, Mañas E, López-Reyes R, Selma MJ, García A, Oscullo G, et al. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: Pathophysiological links and clinical implications. *Eur Respir J*. 2018, pii: 1800893. doi: 10.1183/13993003.00893-2018. [Epub ahead of print].
- Chou KT, Huang CC, Chen YM, Su KC, Shiao GM, Lee YC, et al. Sleep apnea and risk of deep vein thrombosis: A non-randomized, pair-matched cohort study. *Am J Med*. 2012;125:374–80.
- Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM, Friedman N, Bustami R. Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary embolism. *Sleep*. 2010;33:1069–74.
- Arzt M, Luigart R, Schum C, Luthje L, Stein A, Koper I, et al. Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2012;40:919–24.
- Alonso-Fernandez A, de la Pena M, Romero D, Pierola J, Carrera M, Barcelo A, et al. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:579–87.
- Gabryelska A, Lukasik ZM, Makowska JS, Bialasiewicz P. Obstructive sleep apnea: From intermittent hypoxia to cardiovascular complications via blood platelets. *Front Neurol*. 2018;9:635.
- Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function. Arterial stiffening, and serum inflammatory markers: An updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002454.
- Schwarz El, Puhon MA, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2015;20:889–95.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010;137:711–9.
- Shiota S, Ryan CM, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007;62:868–72.
- Konnerth D, Schwarz F, Probst M, Seidler M, Wagner T, Faul C, et al. Is acute pulmonary embolism more severe in the presence of obstructive sleep apnea? Results from an observational cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46:253–9.
- García Suquia A, Alonso-Fernandez A, de la Pena M, Romero D, Pierola J, Carrera M, et al. High D-dimer levels after stopping anticoagulants in pulmonary embolism with sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2015;46:1691–700.
- Jiang X, Yongxiang W, Wei Z, Xiangfeng Z, Jie L, Achakzai R, et al. Higher dose of warfarin for patients with pulmonary embolism complicated by obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Heart Lung*. 2014;43:358–62.
- Alonso-Fernández A, García-Suquia A, de la Peña M, Casitas R, Pierola J, Barceló A, et al. OSA is a risk factor for recurrent VTE. *Chest*. 2016;150:1291–301.
- Mañas E, Barbero E, Chiluita D, García A, Morillo R, Barrios D, et al. Impact of obstructive sleep apnea on cardiovascular outcomes in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: Rationale and methodology for the POPE study. *Clin Cardiol*. 2017;40:1182–8.