

Original

## Impacto a largo plazo del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior sobre la incidencia de arritmias y la variabilidad de frecuencia cardiaca en pacientes con apnea del sueño



Nuria Grau<sup>a</sup>, Victor Bazan<sup>b,\*</sup>, Mohamed Kallouchi<sup>a</sup>, Diego Rodriguez<sup>a</sup>, Cristina Estirado<sup>a</sup>, Maria Isabel Corral<sup>b</sup>, Maria Teresa Valls<sup>b</sup>, Pablo Ramos<sup>b</sup>, Carles Sanjuas<sup>a</sup>, Miquel Felez<sup>a</sup>, Ermengol Valles<sup>b</sup>, Begoña Benito<sup>b</sup>, Joaquim Gea<sup>a</sup>, Jordi Bruguera-Cortada<sup>b</sup> y Julio Martí-Almor<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño, Servicio de Neumología, CIBERES, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Electrofisiología y Arritmias, Servicio de Cardiología, Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de diciembre de 2014

Aceptado el 16 de marzo de 2015

On-line el 1 de mayo de 2015

#### Palabras clave:

Apnea del sueño

Variabilidad de frecuencia cardiaca

Arritmias

### R E S U M E N

**Introducción:** La disfunción del sistema nervioso autonómico produce alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y aumenta la incidencia de arritmias. Analizamos este fenómeno fisiopatológico en pacientes con síndrome de apnea/hipoapnea del sueño severo y el impacto sobre el mismo del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

**Métodos:** Pacientes consecutivos con síndrome de apnea/hipoapnea del sueño severo de reciente diagnóstico fueron prospectivamente considerados para inclusión. Se analizó la incidencia de arritmias y la variabilidad de la frecuencia cardiaca (obtenidos mediante registro Holter de 24 horas) antes de iniciarse tratamiento con CPAP y tras un año del mismo.

**Resultados:** Se incluyeron 26 pacientes. El tiempo de uso de CPAP durante el registro Holter fue de  $6,6 \pm 1,8$  horas. Tras inicio de CPAP, se apreció una reducción marginalmente significativa en la FC media ( $80 \pm 9$  a  $77 \pm 11$  lpm,  $p = 0,05$ ). El uso de CPAP se asoció a una modulación parcial y exclusivamente en horas de vigilia de los parámetros de modulación parasimpática *r-MSSD* ( $p = 0,047$ ) y *HF* ( $p = 0,025$ ) y de modulación simpática *LF* ( $p = 0,049$ ). Ninguno de estos revirtió completamente a la normalidad ( $p < 0,001$ ). Se observó una reducción de los episodios no sostenidos de taquicardia auricular ( $p = 0,024$ ), sin efecto demostrativo sobre otras arritmias.

**Conclusiones:** El tratamiento con CPAP se asocia a una mejora solo parcial y diurna de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y disminuye la incidencia de taquicardia auricular. Ambos efectos podrían influir en la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con síndrome de apnea/hipoapnea del sueño.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Long-term Impact of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Arrhythmia and Heart Rate Variability in Patients With Sleep Apnea

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Sleep apnea

Heart rate variability

Arrhythmia

**Introduction:** Autonomic dysfunction can alter heart rate variability and increase the incidence of arrhythmia. We analyzed the impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on this pathophysiological phenomenon in patients with severe sleep apnea-hypopnea syndrome.

**Methods:** Consecutive patients with recently diagnosed severe sleep apnea-hypopnea syndrome were prospectively considered for inclusion. Incidence of arrhythmia and heart rate variability (recorded on a 24-hour Holter monitoring device) were analyzed before starting CPAP therapy and 1 year thereafter.

**Results:** A total of 26 patients were included in the study. CPAP was administered for  $6.6 \pm 1.8$  hours during Holter monitoring. After starting CPAP, we observed a marginally significant reduction in mean HR

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: victorbazan@yahoo.com, vbazan@hospitaldelmar.cat (V. Bazan).

( $80 \pm 9$  to  $77 \pm 11$  bpm,  $p = .05$ ). CPAP was associated with partial modulation (only during waking hours) of  $r$ -MSSD ( $p = .047$ ) and HF ( $p = .025$ ) parasympathetic parameters and LF ( $p = .049$ ) sympathetic modulation parameters. None of these parameters returned completely to normal levels ( $p < .001$ ). The number of unsustained episodes of atrial tachycardia diminished ( $p = .024$ ), but no clear effect on other arrhythmias was observed.

**Conclusions:** CPAP therapy only partially improves heart rate variability, and exclusively during waking hours, and reduces incidence of atrial tachycardia, both of which can influence cardiovascular morbidity and mortality in sleep apnea-hypopnea syndrome patients.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La alteración del sistema nervioso autónomo se asocia a una disminución de las respuestas de taquicardización y bradicardización ante estímulos simpáticos y parasimpáticos, lo cual disminuye la variabilidad de frecuencia cardiaca (VFC). Este fenómeno fisiopatológico lleva además asociado un aumento de la incidencia de arritmias auriculares y ventriculares. La alteración de la VFC y la incidencia de arritmias tienen asociados un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, especialmente en pacientes con cardiopatía subyacente<sup>1-4</sup>.

El síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) altera el equilibrio existente entre sistema nervioso parasimpático o vagal y simpático a través de dos mecanismos. Por un lado produce una disrupción en el incremento fisiológico del tono vagal durante la transición de vigilia a sueño. En segundo lugar, la hipoxia y los despertares recurrentes (*arousals*) inducen hiperactivación simpática e inhibición parasimpática<sup>5</sup>. Como resultado de este proceso fisiopatológico, los pacientes con SAHS tienen comprometida la modulación (sobre todo vagal) de la FC durante el periodo de sueño, alteración que podría trasladarse al periodo de vigilia<sup>6</sup>.

El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior (CPAP) induce un mejor control de la hipertensión arterial y, en pacientes con cardiopatía estructural, favorece un mejor pronóstico cardiovascular<sup>5-7</sup>. La CPAP podría corregir la influencia vagal sobre la VFC y disminuir la hiperactividad simpática<sup>8-10</sup>. Sin embargo, existe poca evidencia (y a veces contradictoria) que corrobore un posible efecto positivo y continuado de la CPAP en la VFC y en la incidencia de arritmias<sup>8-20</sup>.

En el presente estudio analizamos la hipótesis de que la disfunción autonómica atribuida al SAHS puede caracterizarse mediante registro Holter de 24 horas (objetivo primario) y que el tratamiento con CPAP ejerce un efecto modulador sobre la misma (objetivo secundario). A este efecto, hemos analizado el comportamiento de dos fenómenos cardiovasculares que son consecuencia directa de un tono autonómico alterado: la alteración de la VFC y la incidencia de arritmias.

## Métodos

### Población a estudio

El reclutamiento de pacientes se realizó desde enero hasta marzo de 2013 desde la consulta externa de la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. En la visita inicial se recogieron datos correspondientes a la historia clínica del paciente relacionados con la presencia de trastornos del sueño (roncopatía crónica, apneas presenciadas, valoración de hipersomnia mediante el test de Epworth y antecedentes cardiovasculares), así como parámetros antropométricos como el índice de masa corporal y el perímetro del cuello. Posteriormente se realizaron el estudio de sueño y pruebas funcionales respiratorias. Fueron excluidos del estudio los pacientes con insuficiencia respiratoria diurna, insuficiencia cardiaca grave y en tratamiento con CPAP, oxigenoterapia

domiciliaria o ventilación mecánica no invasiva, así como aquellos con antecedente de arritmia ya conocida. Se excluyeron igualmente los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva subyacente, en los que se ha descrito asociación independiente con una VFC alterada, para así evitar el sesgo en las medidas obtenidas derivado de la presencia de *overlap syndrome*. En ausencia de criterios de exclusión, los pacientes consecutivos diagnosticados de SAHS severo se incluyeron prospectivamente en el estudio, previa firma de consentimiento informado. El estudio recibió la aprobación del Comité Ético de nuestra institución.

### Estudio polisomnográfico (PSG) y tratamiento con CPAP

El estudio de sueño se llevó a cabo mediante poligrafía respiratoria vigilada (eXea series 5; Bitmed, Zaragoza, España). Se realizó la lectura manual de los registros aplicando la definición de eventos respiratorios según las guías de la Academia Americana del Sueño. El promedio de apneas e hipopneas por hora se identificó como índice apnea-hipopnea. El porcentaje nocturno de tiempo con saturación de oxígeno  $< 90\%$  se identificó como CT<sub>90</sub>%. Siguiendo las recomendaciones de la última Normativa SEPAR se indicó tratamiento con CPAP a los pacientes con índice apnea-hipopnea  $\geq 30/h$ , aun en aquellos con escasa sintomatología<sup>21</sup>.

Se inició tratamiento con CPAP con una presión empírica de 8 cmH<sub>2</sub>O durante un mes, y posteriormente, una vez la tolerancia al tratamiento fue considerada adecuada, se realizó titulación de presión óptima con auto-CPAP (S9 AutoSet, ResMed)<sup>22</sup>.

### Evaluación cardiológica

La evaluación cardiológica incluyó la realización de un ECG de 12 derivaciones, un estudio ecocardiográfico 2-D y un registro Holter de 24 horas (Cardioscan II®, DM Software, Nevada, EE. UU.) previo al inicio de tratamiento con CPAP y al año del mismo. En dicho registro se investigaron la incidencia de arritmias auriculares y ventriculares con potencial impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular, incluidos latidos extrasistólicos ventriculares (EEVV) frecuentes ( $> 1\%$  de los latidos totales), rachas de taquicardia auricular (TA)/ventricular (TV) sostenidas o no sostenidas ( $< 30$  segundos de duración) y episodios de fibrilación auricular (FA). Se excluyeron del análisis las arritmias cuyo impacto deletéreo sobre el pronóstico cardiovascular es nulo, incluidas la extrasistolia auricular y las taquicardias paroxísticas supraventriculares por reentrada auriculoventricular. Se calculó el número total de episodios y latidos de TA/FA y TV antes y tras un año desde el inicio de CPAP. Los pacientes en FA permanente o con EEVV excesivamente frecuentes ( $> 20\%$  de los latidos totales) fueron excluidos para evitar sesgos en el análisis de VFC derivados de la ausencia de ritmo sinusal normal.

Mediante registro Holter se determinaron la evolución durante las 24 horas (y de forma separada durante los periodos de vigilia y sueño) de la FC media y de la VFC. La VFC, más que la FC media (sujeta a una alta variabilidad intra- e interindividual), es un indicador del estado de la respuesta de la FC al sistema nervioso

autonómico vagal (que disminuye la FC) y/o simpático (aumenta la FC). Por tanto, unos parámetros alterados de VFC son indicadores de una respuesta autonómica alterada. Se determinaron los siguientes parámetros de VFC: desviación estándar de los intervalos NN (latidos normales, SDNN), desviación estándar del intervalo NN promedio (SDANN), promedio de la desviación estándar en 5 minutos del intervalo NN (SDNN index), raíz cuadrada de las diferencias entre intervalos NN sucesivos (r-MSSD), la proporción derivada de dividir el NN50 por el número total de intervalos NN (pNN50), el valor absoluto de los componentes de muy baja (VLF), baja (LF) y alta frecuencia (HF) del espectro total de FC, y el ratio LF/HF<sup>6</sup>. A modo de simplificación, expresión de la modulación parasimpática o vagal de la FC son esencialmente los parámetros r-MSSD, HF y LF/HF, siendo más indicativo de la modulación simpática de la FC el parámetro LF<sup>6</sup>.

Las medidas obtenidas de VFC se compararon con los valores de referencia previamente establecidos en una población adulta sana<sup>23</sup>.

### Seguimiento

Se realizó seguimiento a los 6 y 12 meses tras inclusión en el estudio, mediante visita y ECG de 12 derivaciones. Se desaconsejó durante el estudio el uso de fármacos con potencial influencia en la VFC y carga arrítmica, incluidos los betabloqueantes o betamiméticos y los fármacos antiarrítmicos. Durante el seguimiento se computó la adherencia al tratamiento con CPAP mediante monitorización telemétrica. Se excluyeron del estudio los pacientes con cumplimiento medio de CPAP inferior a 3 horas y a 4 horas durante la realización del registro Holter.

### Análisis estadístico

Los cambios asociados al uso de CPAP en incidencia de arritmias y VFC se analizaron mediante test t para variables dependientes apareadas. Debido a su distribución no normal, se realizó transformación logarítmica de los parámetros VFC VLF, LF y HF<sup>8</sup>. Para el análisis comparativo de los valores de VFC obtenidos con los de referencia se realizó test t para variables independientes<sup>23</sup>. Las variables categóricas se compararon mediante test de Fisher. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 18.0.

## Resultados

### Población a estudio. Características basales

Veintiséis pacientes fueron finalmente incluidos, previa exclusión de dos pacientes en los que no se obtuvo una adherencia adecuada a la CPAP. Las características de la población a estudio se describen en la [tabla 1](#). A destacar, a pesar de que la mayoría de los pacientes tenían hipertensión (17 pacientes), solo una minoría presentaba cardiopatía subyacente (2 pacientes con enfermedad coronaria). Ninguno de los pacientes estuvo bajo tratamiento antiarrítmico, betabloqueante ni betamimético durante el periodo de estudio, a excepción de los 2 pacientes con enfermedad coronaria, que recibían betabloqueantes. En 8 pacientes, el CT<sub>90%</sub> fue llamativamente elevado (> 30%).

La fracción de eyección ventricular izquierda fue de  $62 \pm 2\%$ , con un diámetro auricular izquierdo de  $40 \pm 5$  mm y una presión sistólica pulmonar estimada de  $30 \pm 4$  mmHg.

### Impacto de la CPAP en la variabilidad de la frecuencia cardiaca

El tiempo de uso de CPAP fue de  $6,6 \pm 1,8$  horas durante el registro Holter y de  $5,3 \pm 2$  horas durante el periodo de estudio.

**Tabla 1**

Características clínicas de la población a estudio

Edad	56 (2)
Edad > 50 años	17 (65%)
Sexo (mujer)	9 (35%)
HTA	17 (65%)
DM	6 (23%)
Cardiopatía estructural	2 (8%)
IRC	1 (4%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	31,8 (7)
IAH	57 (18)
CT <sub>90%</sub>	20,7 (17)
ESS	12 (4)
FEV <sub>1</sub> /FVC	74 (8)
FEV <sub>1</sub> (%)	85 (13)
FVC (%)	84 (9)

Los valores se expresan como media (DS) o como proporción (porcentaje).  
 CT<sub>90%</sub>: porcentaje nocturno de tiempo con saturación de oxígeno inferior al 90%;  
 DM: diabetes mellitus; ESS: puntuación en la Epworth Sleepiness Scale;  
 FEV<sub>1</sub>: volumen forzado espirado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; HTA: hipertensión arterial; IAH: índice apnea-hipoapnea;  
 IMC: índice de masa corporal; IRC: insuficiencia renal crónica (definida como aclaramiento de creatinina < 60 mL/min).

En comparación con los valores de referencia, los parámetros comparables fueron menores en nuestra población, incluyendo el SDNN ( $p = 0,003$ ), SDANN ( $p = 0,017$ ), LF ( $p < 0,001$ ) y HF ( $p < 0,001$ ), y a excepción del rMSSD ( $p = 0,13$ ). Tras el uso de CPAP, ninguno de estos parámetros revirtió por completo a la normalidad respecto a estos valores de referencia ( $p = 0,009$ ,  $p = 0,02$ ,  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ ; respectivamente), aunque solamente el HF permaneció por debajo de su esperado punto inferior de corte (1,96 veces la desviación estándar,  $p < 0,001$ ).

Tras inicio de CPAP, solo se observó mejoría de los parámetros rMSSD ( $p = 0,047$ ), LF ( $p = 0,049$ ) y HF ( $p = 0,025$ ) y exclusivamente durante la vigilia, sin efecto significativo durante el periodo de descanso nocturno ni de otros parámetros ([figs. 1 y 2](#)).

Por lo tanto, el uso de CPAP no modificó ninguno de los parámetros de VFC durante el sueño, a pesar de una adecuada adherencia a esta terapia.

### Cambios observados en la incidencia de arritmias

La FC promedio durante la inclusión fue  $80 \pm 9$  lpm, y disminuyó de forma marginalmente significativa tras un año de CPAP a  $77 \pm 11$  lpm ( $p = 0,05$ ).

No se registraron episodios sostenidos de TA ni TV, ni tampoco de FA. Los hallazgos consistieron esencialmente en EEVV ocasionales, episodios no sostenidos de TA y (en solo 2 pacientes) TV, y taquicardia sinusal inapropiada ([tabla 2](#)).

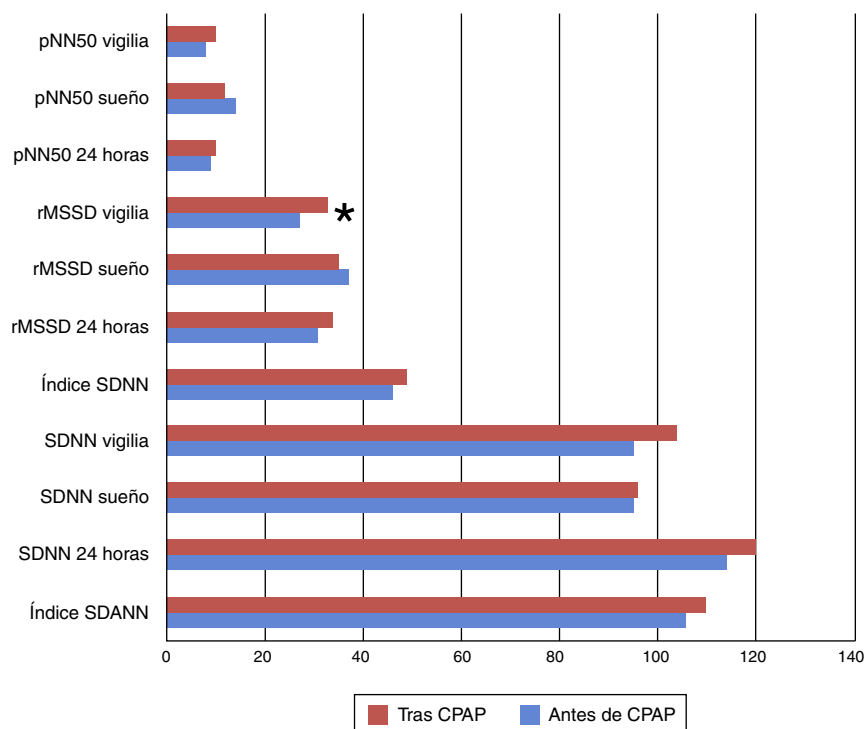
**Tabla 2**

Evolución de la incidencia de arritmias antes y tras inicio de CPAP

Arritmia	Antes de CPAP	Tras CPAP	p*
Disfunción sinusal	2/26	1/26	1
BAV de segundo/tercer grado	2/26	1/26	1
TANS	8/26	1/26	0,024
Número de episodios de TANS, media (DS)	10 (27)	0,3 (1)	0,15
Número máximo de latidos de TANS, media (DS)	4 (3)	1 (1)	0,026
TVNS	2/26	0/26	0,49
EEVV, media (DS)	190 (422)	276 (374)	0,44

Los valores se presentan como proporción o como media (DS).  
 BAV: bloqueo auriculoventricular; EEVV: extrasístoles ventriculares;  
 TANS: taquicardia auricular no sostenida; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

\* Un valor  $p < 0,05$  se considera estadísticamente significativo.



**Figura 1.** Evolución de los parámetros de VFC de dominio de tiempo antes y tras inicio de tratamiento con CPAP. \* $p < 0,05$  comparando antes y tras un año de uso de CPAP.

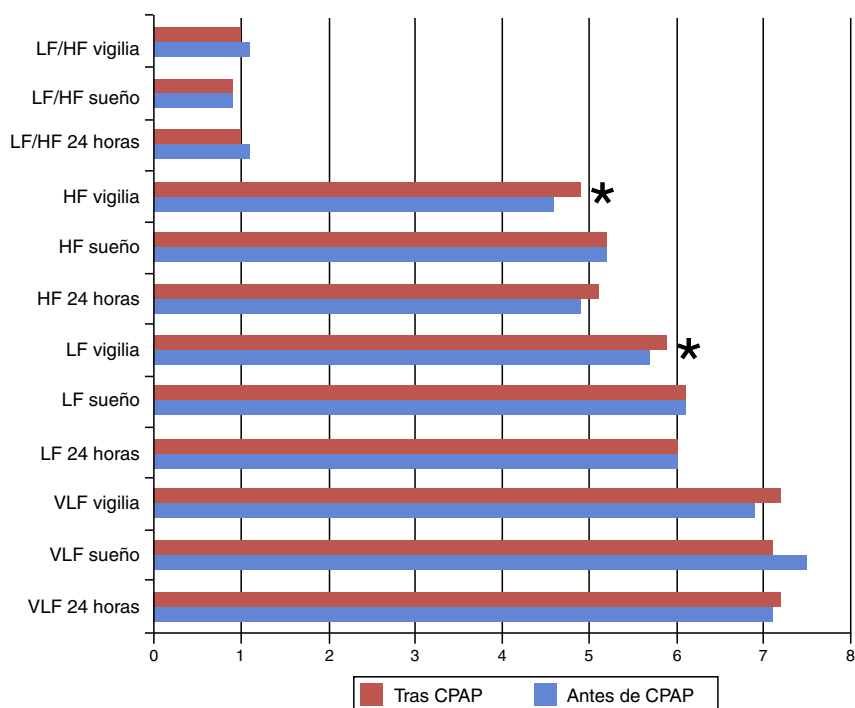
El tratamiento con CPAP se asoció a una reducción en el número de pacientes con TA no sostenida (de 8 a 1,  $p = 0,024$ ) y en el número total de latidos de TA ( $p = 0,026$ ). Por el contrario, el número de EEVV no disminuyó de forma significativa ( $p = 0,44$ ).

En dos pacientes se registraron episodios de bloqueo auriculoventricular de segundo grado. El uso de CPAP revirtió en ambos pacientes la alteración de la conducción y en ninguno de ellos fue necesaria la implantación de marcapasos. En dos pacientes

adicionales se registró disfunción sinusal no severa, que revirtió en uno de ellos tras CPAP, no requiriendo marcapasos en ninguno.

#### Análisis por subgrupos

Los pacientes mayores de 50 años ( $n = 17$ ) presentaron valores basales de VFC más alterados que los más jóvenes ( $p < 0,05$ ) y presentaron una más significativa mejoría de los parámetros de



**Figura 2.** Evolución de los parámetros de VFC de dominio de frecuencia antes y tras inicio de tratamiento con CPAP. \* $p < 0,05$  comparando antes y tras un año de uso de CPAP.

dominio de frecuencia (VLF, LF y HF) durante las horas de vigilia en comparación a los menores de 50 años ( $p < 0,05$ ). No se demostró influencia de la edad en la incidencia de arritmias ni en el impacto de la CPAP sobre la misma. La prevalencia de HTA fue superior en pacientes con edad  $> 50$  años (14/17 vs. 3/9 pacientes,  $p = 0,03$ ), y con ello los pacientes hipertensos tendieron a partir de valores de VFC más alterados y a presentar mayor mejoría de los mismos tras CPAP ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias en la VFC y la incidencia de arritmias ni en el impacto de la CPAP sobre las mismas según el sexo, IMC o presencia de DM.

## Discusión

En este estudio hemos demostrado que los pacientes con SAHS tienen valores de VFC orientativos de disfunción autonómica y que el uso de CPAP se asocia con una modulación solo parcial y exclusivamente diurna de la VFC. Muestra de ello es un incremento en los parámetros LF ( $p = 0,049$ ) y HF ( $p = 0,025$ ). Este efecto atañe especialmente al parámetro HF, el indicador más directo de la respuesta de la FC al estímulo vagal, que permanece por debajo de su punto mínimo de corte ( $p < 0,001$ ). En nuestra serie, con solo una minoría de pacientes con cardiopatía, la CPAP redujo el número de episodios de TANS y de pacientes con esta arritmia ( $p = 0,026$  y  $p = 0,024$ , respectivamente). No se pudo demostrar reducción de la carga de EEVV tras CPAP, ni tampoco efecto alguno de la CPAP en la reducción de episodios sostenidos de TA y TV o de FA (infrarrepresentados en nuestra serie)<sup>20</sup>.

El efecto positivo de la CPAP sobre la VFC parece especialmente pronunciado en pacientes mayores de 50 años. Sin embargo, este hallazgo debe ser interpretado con cautela, dado que un posible mayor efecto de la CPAP en la modulación autonómica en mayores de 50 años puede, en nuestro análisis, estar condicionado por unos valores de VFC basalmente más alterados en esta subpoblación y por una escasa representación de los menores de 50 años (solo 9 de los 26 pacientes) en nuestra serie.

### *El uso de CPAP se asocia a una mejora de la variabilidad de la frecuencia cardíaca diurna y no la nocturna*

Es interesante resaltar que ninguno de los parámetros de dominio de tiempo mejoró tras CPAP, con la única excepción del rMSSD (considerado un equivalente del HF). La razón de esta aparente ausencia de efecto sobre los parámetros de dominio de tiempo podría radicar en que, por un lado, estos parámetros son menos específicos de la actividad simpática o parasimpática. Por otro lado, estas medidas utilizan un espectro posiblemente inadecuado (excesivo) de latidos durante el registro Holter como para analizar el impacto de esta terapia en la VFC<sup>6</sup>.

La falta de efecto de la CPAP sobre los parámetros HF y LF (los más representativos de la modulación parasimpática y simpática, respectivamente) durante el descanso nocturno, justo cuando actúa esta terapia podría considerarse sorprendente y merece ser discutido. Los parámetros HF y LF analizan solamente los extremos inferior y superior del espectro de FC, incorporando por tanto una proporción modesta del número total de latidos. Este número de latidos es todavía menor durante el sueño, cuando los cambios abruptos y extremos de FC son menos habituales. Como consecuencia de esta condición fisiológica, la VFC durante el sueño (y por ende los parámetros HF y LF) es menor que durante la vigilia. Los pacientes con SAHS tienen un tono simpático anormalmente elevado durante el sueño, lo cual aumenta la FC promedio y contribuye a una adicional reducción de la VFC, reduciéndose la posibilidad de cambios nocturnos de los parámetros HF y LF inducidos por la CPAP.

Además, el análisis de la VFC nocturna en pacientes SAHS puede estar condicionado por la influencia de patrones respiratorios

alterados<sup>11,16</sup>. Este hecho, por un lado, puede justificar una cierta discrepancia de resultados entre las diferentes series y, por el otro, puede impedir una interpretación adecuada de cambios en la VFC durante el sueño en estos pacientes. Durante la vigilia, cuando precisamente la VFC viene menos influenciada por los patrones de respiración, es cuando parece más demostrable una asociación entre el tratamiento a largo plazo con CPAP y una mejoría de la VFC.

Es conocido que el aumento del tono simpático y la disminución del tono parasimpático durante el sueño característicos de los pacientes con SAHS se traslada de algún modo al periodo de vigilia. Ello es consecuencia de un aumento de secreción de catecolaminas y saturación de quimio- y barorreceptores<sup>24</sup>. El tratamiento con CPAP reduce esta saturación de receptores, lo que permite una disminución del tono simpático y favorece una respuesta más fisiológica a los estímulos simpático y vagal durante la vigilia<sup>15,24</sup>. Este fenómeno justificaría los cambios observados en la VFC durante las horas diurnas, demostrados de manera novedosa mediante Holter de 24 horas en el presente estudio.

### *Estudios previos*

Los estudios que han analizado el impacto de la CPAP en la VFC no arrojan resultados homogéneos<sup>8-15</sup>. La razón de esta aparente discrepancia podría radicar en aspectos metodológicos, como son por ejemplo la utilización de fragmentos ECG de 5 minutos durante fases específicas del sueño (esencialmente durante estadio 2 de sueño no-REM) en lugar de un análisis del registro ECG continuo. Además, pocos son los estudios que analizan el impacto a largo plazo del tratamiento con CPAP en la VFC. Datos previos sugieren, en concordancia con nuestros hallazgos, una reducción del tono simpático diurno, efecto fisiológico que contribuye a un aumento de la VFC durante la vigilia<sup>15</sup>. Junto con este efecto sobre el tono simpático diurno, nuestro estudio apunta además hacia una normalización de la respuesta diurna al estímulo parasimpático o vagal tras el inicio de CPAP, también en consonancia con datos previos<sup>8</sup>. La posibilidad de que una mejoría a largo plazo de la VFC implique un mejor pronóstico cardiovascular en pacientes sin otras comorbilidades (hipertensión, insuficiencia cardíaca u otra cardiopatía estructural) sigue sin ser demostrada. Nuestro estudio y otros apuntan a la posibilidad de que la CPAP pueda mejorar el pronóstico cardiovascular global de los pacientes con SAHS a través de efectos adicionales al control de la hipertensión arterial, por efecto directo (modulación más fisiológica de los tonos simpático y parasimpático diurnos) e indirecto (reducción de la incidencia de arritmias). Ello siempre teniendo en cuenta que este tratamiento se continúe a largo plazo<sup>14,15</sup>.

Khoo et al. subrayaron que los parámetros de VFC (especialmente el componente HF) son altamente sensibles a los patrones de respiración, los cuales no fueron tenidos en cuenta en nuestro análisis al no sincronizarse la monitorización ECG (Holter) con el estudio PSG<sup>13</sup>. En nuestra opinión, ello hubiera impedido analizar correctamente la evolución de la VFC en las horas de vigilia y, por ende, los demostrados cambios en la VFC observados más allá de las horas de sueño. Chrysostomakis et al. confirmaron la alteración en la VFC inducida por el SAHS, con cambios demostrativos de la respuesta nocturna al estímulo parasimpático que tendieron a la normalización tras inicio de CPAP<sup>11</sup>. Sin embargo, consistentemente con los hallazgos de nuestra serie, esta tendencia resultó ser no significativa en el análisis estadístico.

### *Impacto de la terapia con CPAP en la incidencia de arritmias*

La disfunción del sistema nervioso parasimpático es un factor conocido causante de una mayor incidencia de arritmias cardíacas<sup>3</sup>. En nuestro estudio se demuestra que la CPAP disminuye, en una

cohorte de pacientes con muy baja prevalencia de cardiopatía subyacente, la incidencia de TA ( $p=0,024$ ), lo cual redundará en que este tratamiento pueda ejercer un papel protector en la aparición de arritmias. Si bien la TA se considera una arritmia de comportamiento benigno, la necesidad en ocasiones de recurrir a fármacos antiarrítmicos para su control y la posibilidad de que la TA induzca alteraciones estructurales en la aurícula que favorezcan la aparición de FA confieren a esta arritmia cierta morbilidad cardiovascular asociada<sup>25</sup>.

Nuestro grupo demostró en un trabajo previo que el tratamiento con CPAP disminuye la incidencia de FA de nueva aparición en pacientes con aleteo auricular (*flutter*)<sup>17</sup>. En un contexto poblacional más global de pacientes SAHS, la posibilidad de que la CPAP reduzca la incidencia de FA y de arritmias ventriculares requiere más investigación<sup>17-20</sup>.

Datos previos procedentes de pacientes con insuficiencia cardíaca muestran que la CPAP disminuye la carga de EEVV, dato que nuestro estudio no confirmó<sup>20</sup>. La baja prevalencia de cardiopatía en nuestra serie podría justificar esta discrepancia.

### Limitaciones

Este estudio no es un análisis randomizado sobre el efecto de la CPAP sobre la VFC y la incidencia de arritmias, debido a lo cual este probable efecto terapéutico no queda demostrado de forma inequívoca. Sin embargo, el diseño del estudio (análisis de datos apareados) minimiza el sesgo de variabilidad interindividual y atenúa esta potencial limitación. A la vista de nuestros resultados, la posibilidad de que los cambios en VFC e incidencia de arritmias tras CPAP inducen un mejor pronóstico cardiovascular en pacientes con SAHS parece razonable, aunque sigue siendo especulativa.

El diseño de este estudio, en el que el registro Holter se realiza fuera del análisis PSG, no permite establecer una correlación entre el tiempo de desaturación y la incidencia de arritmias o la VFC. Sin embargo, este mismo aspecto metodológico permite subrayar que el efecto deletéreo del SAHS (y beneficioso de la CPAP) sobre la VFC e incidencia de arritmias se producen más allá de los periodos de mayor compromiso oximétrico.

En 8 pacientes con  $CT_{90\%} > 30\%$  no se pudo descartar síndrome de obesidad-hipoventilación asociado, aunque la corrección oximétrica observada tras CPAP (datos no reportados) parece atribuir fundamentalmente al SAHS dicha alteración del  $CT_{90\%}$ .

El limitado tamaño muestral y la baja prevalencia de arritmias en nuestra población pueden limitar el análisis del impacto de la CPAP en la incidencia de arritmias, especialmente en lo relativo a las ventriculares. El reclutamiento de pacientes desde la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño favoreció la ausencia de sesgo de selección, a sacrificio de una muy baja prevalencia de cardiopatía y arritmias.

### Conclusiones

El tratamiento con CPAP no se asocia a cambios sustanciales en la VFC durante el reposo nocturno. La mejoría parcial observada en la VFC en el periodo de vigilia y en la incidencia de episodios de taquicardia auricular podría tener un impacto en la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con SAHS.

### Autoría/colaboradores

Nuria Grau: concepción y diseño del trabajo. Adquisición de datos.

Victor Bazan: concepción y diseño del trabajo. Adquisición y análisis de datos. Redacción del manuscrito.

Mohamed Kallouchi: adquisición de datos.

Diego Rodríguez: concepción y diseño del trabajo.

Cristina Estirado: adquisición de datos.

María Isabel Corral: adquisición de datos.

María Teresa Valls: adquisición de datos.

Pablo Ramos: revisión crítica de la versión final del manuscrito.

Carles Sanjuas: concepción y diseño del trabajo.

Miquel Felez: concepción y diseño del trabajo.

Ermengol Valles: revisión crítica de la versión final del manuscrito.

Begoña Benito: revisión crítica de la versión final del manuscrito.

Joaquim Gea: concepción y diseño del trabajo.

Jordi Bruguera-Cortada: revisión crítica de la versión final del manuscrito.

Julio Marti-Almor: concepción y diseño del trabajo. Revisión crítica de la versión final del manuscrito.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Agradecemos a Sergi Mojal su colaboración en la realización del análisis estadístico de este estudio.

### Bibliografía

1. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period risk late after myocardial infarction. *J Am Col Cardiol.* 1993;21:729-36.
2. Butler G, Naughton MT, Rahman A, Bradley TD, Floras JS. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure. *J Am Col Cardiol.* 1995;25:672-9.
3. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med.* 1971;285:877-83.
4. Yamada S, Suzuki H, Kamioka M, Suzuki S, Kamiyama Y, Yoshihisa A, et al. Sleep-disordered breathing increases risk for fatal ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2013;77:1466-73.
5. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Col Cardiol.* 2008;52:686-717.
6. Malik M, on behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17:354-81.
7. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2407-15.
8. Gilman MP, Floras JS, Usui K, Kaneko Y, Leung RS, Bradley TD. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clinical Science.* 2008;114:243-9.
9. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, 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.
10. Usui K, Bradley TD, Spaak J, Kubo T, Kaneko Y, Floras JS. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Col Cardiol.* 2005;45:2008-11.
11. Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Schiza SE, Karalis IK, Klapsinos NC, Sifakakis NM, et al. Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Hellenic J Cardiol.* 2006;47:13-20.
12. Karasulu L, Epozturk PO, Sokucu SN, Dalar L, Altın S. Improving heart rate variability in sleep apnea patients: Differences in treatment with auto-titrating positive airway pressure (APAP) versus conventional CPAP. *Lung.* 2010;188:315-20.
13. Khoo MC, Belozeroff V, Berry RB, Sasseon CS. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea. Effects of long-term CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:807-12.
14. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne P, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98:1071-7.
15. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999;100:2332-5.

16. Ward NR, Cowie MR, Rosen SD, Roldao V, de Villa M, McDonagh TA, et al. Utility of overnight pulse oximetry and heart rate variability analysis to screen for sleep-disordered breathing in chronic heart failure. *Thorax*. 2012;67:1000–5.
17. Bazan V, Grau N, Valles E, Felez M, Sanjuas C, Cainzos-Achirica M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with typical atrial flutter. Prevalence and impact on arrhythmia control outcome. *Chest*. 2013;143:1277–83.
18. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:565–71.
19. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108:47–51.
20. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnea. *Thorax*. 2005;60:781–5.
21. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marin JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:143–56.
22. Masa JF, Jimenez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: A large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1218–24.
23. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-age persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:1936–43.
24. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejjnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103:1763–8.
25. Shinagawa K, Li D, Leung TK, Natel S. Consequences of atrial tachycardia-induced remodeling depend on the preexisting atrial substrate. *Circulation*. 2002;105:251–7.