



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Facultat de Medicina
Departament de Medicina**

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON
PRESIÓN POSITIVA CONTÍNUA EN LA VÍA AÉREA (CPAP)
SOBRE LA INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES
NO MORTALES EN ANCIANOS CON APNEA DEL SUEÑO.**

TESIS DOCTORAL

Pablo Catalán Serra

Directores

Dr. Miguel Ángel Martínez García

Prof. Dr. Gabriel Sampol Rubio

Tutor

Prof. Dr. Ferran Morell Brotad

Barcelona, 2013

Dr. MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ GARCÍA, Doctor en Medicina, médico adjunto de Neumología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Prof. Dr. GABRIEL SAMPOL RUBIO, Doctor en Medicina, médico adjunto de Neumología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Prof. Dr. FERRAN MORELL BROTA, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Neumología en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada *“EFECTO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON PRESIÓN POSITIVA CONTÍNUA EN LA VÍA AÉREA (CPAP) SOBRE LA INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES NO MORTALES EN ANCIANOS CON APNEA DEL SUEÑO.”* ha sido realizada bajo su dirección por el licenciado en Medicina y Cirugía Pablo Catalán Serra.

Y para que así conste a todos los efectos, se extiende la presente certificación en Barcelona a 5 de septiembre de 2013.

Dr. M.A. Martínez García Dr. Gabriel Sampol Rubio Dr. Ferran Morell Brota

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización de la presente Tesis Doctoral. Sin ellas hubiese sido del todo imposible afrontar con éxito la elaboración de este proyecto en el que tanta ilusión he puesto.

Al Dr. Miguel Ángel Martínez García, director de la presente Tesis, por su entrega, motivación y dedicación absoluta, además de por su inestimable amistad, porque ha sabido trasmitirme su ilusión por mirar más allá y buscar constantemente los huecos que deja la ciencia. Su interés por el sueño me ha convertido a mí también en un “soñador”.

Al Dr. Gabriel Sampol Rubio, director de la presente Tesis, por la orientación, apoyo y supervisión continua durante el seguimiento de la Tesis.

Al Prof. Dr. Ferran Morell Brotad, tutor de la presente Tesis, por su disponibilidad y apoyo constante.

Al Dr. Francisco Campos, sin el cual este trabajo no se podría haber llevado a cabo, por su dedicación, trabajo y colaboración desinteresada. Porque a pesar de estar lejos físicamente, ha estado cerca durante todo el desarrollo del proyecto.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna, por apoyarme y animarme durante la elaboración de la presente Tesis. Especialmente a mi amigo el Dr. Juan José Soler, investigador de corazón y mente, por sus enseñanzas constantes y su ayuda incondicional, y a la Dra. Pilar Román, Jefa de Servicio de Medicina Interna, luchadora donde las haya, incansable y tenaz impulsora de la investigación.

A todos y cada uno de los amigos que han conseguido entender mi dedicación y obcecación en este trabajo, y a los que sin entenderlo, me han dado alegría y fuerza en el camino.

A mis hermanos, y fundamentalmente a mis padres, Paco y Emilia. Ellos me han animado a seguir mi propio camino, dándome aliento y sosteniéndome en los momentos difíciles. Sin ellos, mi interés por la vida y la búsqueda de la superación personal no tendrían sentido.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) como problema de salud pública.....	3
1.2. Relación del SAHS y la patología cardiovascular.....	9
1.2.1. SAHS y enfermedad cardiovascular.....	9
1.2.1.1. Mecanismos de la enfermedad y riesgo cardiovascular asociado.....	9
1.2.1.2. La activación simpática.....	11
1.2.1.3. La inflamación.....	12
1.2.1.4. El estrés oxidativo.....	13
1.2.1.5. La disfunción endotelial.....	14
1.2.1.6. Resistencia a la insulina.....	14
1.2.1.7. Coagulación.....	15
1.2.1.8. Los cambios de presión intratorácica.....	16
1.2.2. SAHS e hipertensión arterial.....	16
1.2.3. SAHS y fibrilación auricular.....	21
1.2.4. SAHS e ictus.....	23
1.2.5. SAHS e insuficiencia cardíaca.....	28
1.2.6. SAHS y cardiopatía isquémica.....	33
1.2.7 SAHS y mortalidad cardiovascular.....	37

1.3. Papel del tratamiento mediante presión positiva en las vías respiratorias (CPAP) en el SAHS.....	39
1.4. El SAHS en el anciano.....	41
1.4.1. Introducción.....	41
1.4.2. Epidemiología del SAHS en el anciano.....	45
1.4.3. Clínica del SAHS en el anciano.....	46
1.4.4. Diagnóstico del SAHS en el anciano.....	48
1.4.5. Impacto del SAHS en el anciano.....	49
1.4.5.1. Calidad de vida.....	49
1.4.5.2. Consecuencias cardiovasculares.....	50
1.4.5.3. Mortalidad.....	51
1.4.5.3.1 Mortalidad cardiovascular.....	52
1.4.5.3.2 “Ischemic preconditioning hypothesis”.....	56
1.4.5.4. Alteraciones neurocognitivas.....	60
1.4.5.5. Consecuencias económicas.....	61
1.4.6. Tratamiento.....	61
1.4.6.1. Ensayos clínicos aleatorizados.....	61
1.4.6.2. Estudios observacionales.....	63
1.4.6.3. Cumplimiento de la CPAP.....	64
 II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	 65
III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	71
IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	75

V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
1. Población de estudio.....	80
1.1. Criterios de inclusión.....	80
1.2. Criterios de exclusión.....	80
2. Diseño del estudio.....	81
2.1. Tipo de estudio.....	81
2.2. Valoración de los sujetos en situación basal.....	81
2.2.1. Signos y síntomas de SAHS.....	81
2.2.2. Anamnesis y historia clínica.....	82
2.2.3. Analítica sanguínea.....	83
2.3. Estudio de sueño.....	83
2.3.1 Poligrafía nocturna diagnóstica.....	84
2.3.2 Polisomnografía nocturna diagnóstica.....	85
2.4. Diagnóstico de SAHS.....	86
2.5. Ajuste de presión de CPAP.....	86
2.6. Tratamiento mediante CPAP.....	87
2.7. Retirada de la CPAP.....	88
2.8. Seguimiento.....	88
2.8.1. Variables recogidas durante el seguimiento.....	89
2.8.1.1. Cumplimentación objetiva de la CPAP.....	89
2.8.1.2. Tolerancia al dispositivo y aparición de efectos secundarios.....	89
2.8.1.3. Mejoría clínica del SAHS.....	89
2.8.1.4. Eventos cardiovasculares no mortales.....	90

2.8.2. Final de seguimiento.....	91
2.8.3. Censura de datos.....	92
3. Variables a estudio.....	92
3.1. Definición de los grupos de estudio.....	92
3.2. Variable principal.....	93
3.3. Covariables.....	94
4. Análisis estadístico.....	95
VI. RESULTADOS.....	97
1. Descripción de la población a estudio.....	98
1.1 Pacientes intuidos.....	98
1.2 Grupos a estudio.....	100
2. Características basales de la muestra.....	101
2.1. Características de la población a estudio.....	101
2.1.1 Variables basales cualitativas.....	101
2.1.2 Variables basales cuantitativas.....	102
2.2. Características basales de la muestra por grupos.....	103
2.2.1. Análisis comparativo de las variables basales cualitativas por grupos de estudio	103
2.2.2. Análisis comparativo de las variables basales cuantitativas por grupos de estudio.....	105
3. Eventos cardiovasculares no mortales incidentes durante el seguimiento.....	106
3.1. ECV incidentes en la población a estudio.....	106
3.2. ECV incidentes por grupos	106

4. Efecto del tratamiento con CPAP en la incidencia de ECV.....	108
4.1. ECV global incidente.....	108
4.1.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).....	108
4.1.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de evento cardiovascular incidente).....	110
4.2. Fibrilación auricular no mortal incidente.....	111
4.2.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).....	111
4.2.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de fibrilación auricular incidente).....	113
4.3. Ictus no mortal incidente.....	114
4.3.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).....	114
4.3.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de ictus incidente).....	116
4.4. Insuficiencia cardíaca no mortal incidente.....	116
4.4.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).....	116
4.4.2. Análisis de supervivencia ajustado.....	118
4.5. Cardiopatía isquémica no mortal incidente.....	119
4.5.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).....	119
4.5.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de Cardiopatía isquémica incidente).....	121
5. Análisis de subgrupos.....	122
5.1 ECV global por género.....	122
5.1.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en hombres...	122
5.1.2. Análisis de supervivencia ajustado en hombres.....	124
5.1.3. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en mujeres....	124

5.1.4. Análisis de supervivencia ajustado en mujeres.....	126
5.2. ECV global e hipersomnias.....	127
5.2.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en hipersomnes.....	127
5.2.2. Análisis de supervivencia ajustado en hipersomnes....	129
5.2.3. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en no hipersomnes.....	130
5.2.4. Análisis de supervivencia ajustado en no hipersomnes.....	132
5.3. ECV global y obesidad.....	133
5.3.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en obesos....	133
5.3.2. Análisis de supervivencia ajustado obesos.....	135
5.3.3. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) no obesos....	136
5.3.4. Análisis de supervivencia ajustado obesos.....	138
VII. DISCUSIÓN.....	139
1. Impacto del SAHS en los ECV.....	141
2. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de ECV.....	145
2.1. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de fibrilación auricular..	147
2.2. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de ictus.....	149
2.3. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca.....	152
2.4. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de cardiopatía isquémica.....	154

3. Análisis de subgrupos.....	159
3.1. Incidencia de ECV según el género.....	159
3.2. Incidencia de ECV según la presencia de hipersomnia.....	161
3.3. Incidencia de ECV según la presencia de obesidad.....	162
4. Fortalezas del estudio.....	165
5. Limitaciones del estudio.....	167
 VIII. CONCLUSIONES.....	 171
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	175
X. ABREVIATURAS.....	225
ANEXOS.....	229

I. INTRODUCCIÓN

"Aquel que duda y no investiga, se torna no sólo infeliz, sino también injusto"

Blaise Pascal (1623-1662).

1.1. EL SAHS COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) es una patología muy prevalente en la población general, lo cual ha sido puesto de manifiesto por numerosos estudios epidemiológicos, en los cuales se ha observado que su prevalencia se incrementa con la edad. Según la normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño, el SAHS se caracteriza por un exceso de alteraciones respiratorias durante el sueño, expresado como un índice de apneas-hipopneas (IAH) $\geq 5 \text{ h}^{-1}$ que se acompaña de una serie de síntomas secundarios (fundamentalmente hipersomnias diurnas), cuya prevalencia se estima del 2-4% en mujeres y del 4-6% en hombres en la población de mediana edad ¹. Por tanto, sería comparable en términos de prevalencia a la diabetes mellitus (DM) o el asma, ya que se observa hasta en un 20% de la población de edad igual o superior a 65 años ². Se trata de una enfermedad infradiagnosticada, puesto que se calcula que sólo un 10% de los pacientes con SAHS grave (o sintomático) están diagnosticados en este momento ³. El riesgo de padecer esta enfermedad está directamente relacionado con el hecho de padecer un exceso de alteraciones respiratorias durante el sueño. Se estima que más de un 25% de la población de mediana edad de ambos sexos presenta un IAH $\geq 5 \text{ h}^{-1}$, y un 15-20% presenta un IAH $\geq 10 \text{ h}^{-1}$. Estas cifras alcanzan el 80 y el 65%, respectivamente, en individuos con edades por encima de los 65 años. Además, un IAH $\geq 30 \text{ h}^{-1}$ se observa en un 7% de los hombres y un 3% de las mujeres de mediana edad (llegando a alcanzar estas cifras el 20-25% en pacientes ancianos) ^{4,5}. Tanto los factores de riesgo de padecer esta enfermedad como los desencadenantes o

agravantes de la misma son muy prevalentes en nuestra sociedad. Así la roncopatía crónica se observa en un 40% de la población masculina y un 20% de la femenina, y su frecuencia aumenta con la edad. Otro importante factor de riesgo para SAHS, la obesidad, está presente en un 25% de la población general, y su frecuencia ha ido en aumento los últimos años. De igual modo, otros agravantes como el tabaco, el alcohol o los sedantes, se observan con frecuencia en la práctica clínica diaria ⁵. Todo ello pone de relieve la elevada prevalencia de la enfermedad, ya que millones de personas presentan factores de riesgo para padecerla, y de ello se deduce que entre ellos una cantidad considerable de individuos sufren esta patología, hayan sido o no diagnosticados ^{6,7}.

En el SAHS se dan una serie de mecanismos fisiopatológicos, que unidos a alteraciones anatomofuncionales, ocasionan a un colapso de las vías aéreas durante el sueño. Este colapso completo (apneas) o parcial (hipopneas) de la vía aérea superior durante la espiración que impide o dificulta el paso del aire en la siguiente inspiración, y se produce como resultado de deficiencias en los centros respiratorios, reflejos y musculatura respiratoria. Un IAH $> 5 \text{ h}^{-1}$ asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y no explicados por otras causas, confirma el diagnóstico de SAHS. No obstante, considerar un IAH $> 5 \text{ h}^{-1}$ como anormal es discutible y es probable que el umbral de anormalidad sea diferente, en relación al género y a la edad. La gravedad de la enfermedad vendrá marcada por el número de apneas y/o hipopneas estableciendo distintos grados según el IAH, siendo leve (IAH: $5\text{-}14,9 \text{ h}^{-1}$), moderada (IAH: $15\text{-}29,9 \text{ h}^{-1}$) o grave (IAH $> 30 \text{ h}^{-1}$).

La polisomnografía convencional (PSG) consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que permiten evaluar la cantidad y calidad

del sueño, así como la identificación de los diferentes eventos respiratorios y su repercusión respiratoria y neurofisiológica. La PSG vigilada por un técnico en el laboratorio de sueño es el método de referencia para el diagnóstico, pero se trata de una técnica cara, laboriosa y compleja, por lo que actualmente se ha extendido el uso de métodos simplificados, como es el caso de la poligrafía respiratoria (PR). La PR, validada frente a la PSG, consta de un sistema multicanal que recoge las variables cardiorrespiratorias sin evaluar las neurofisiológicas, y es una técnica aceptada como abordaje diagnóstico del SAHS. En los casos en los que existe sospecha de SAHS y la PR resulta negativa o técnicamente deficiente, se recomienda la realización de una PSG.

La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) aplicada mediante máscara nasal es el tratamiento de primera elección en las formas graves o sintomáticas de la enfermedad. La recomendación actual es que en el diagnóstico y tratamiento del SAHS en el anciano, la edad no sea por sí sola (salvo en situaciones extremas) un obstáculo para tratarlo. La aplicación de presión positiva continua en la vía aérea durante el sueño impide la producción de apneas e hipopneas y minimiza o evita los síntomas derivados de las mismas, tales como la somnolencia, la irritabilidad o cansancio, y las consecuencias de estas a distintos niveles. Esta presión es aplicada de manera continua mediante un generador de presión y una interfaz sujeta con arneses a la cara del paciente. Las interfaces más utilizadas son las mascarillas nasales u oronasales y, con menor frecuencia, otras interfaces nasales, las piezas bucales y las faciales. Se trata de una terapia que ha demostrado un excelente cociente coste-efectividad, y hasta el momento supone la terapia de elección en el SAHS.

Como consecuencia de la elevada prevalencia de esta enfermedad, en los hospitales se han duplicado en la última década el número de unidades de sueño especializadas. Sin embargo, no todas están adecuadamente dotadas y reconocidas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualmente no existe una adecuada coordinación entre las unidades menos dotadas con aquellas con mayores recursos, esto sumado a que se trata de una enfermedad muy prevalente, da lugar a que existan largas listas de espera de pacientes que llegan a esperar un año para la realización de una prueba de sueño ³.

El SAHS no ha sido reconocido como un problema de salud pública hasta hace relativamente poco tiempo, ya que su diagnóstico no era hasta hace pocos años más que una mera curiosidad. Se han necesitado más de veinte años para que esta patología sea considerado un problema de salud pública de primera magnitud, alcanzando la relevancia que hoy tienen otras patologías como la DM, el tabaco o la hipertensión. Esta patología cumple todas y cada una de los requisitos para ser considerado un problema de salud pública, como son: 1) Una elevada prevalencia en la población general ^{1,4,5}. 2) La capacidad de provocar un incremento de la morbi-mortalidad tanto a corto plazo (accidentes de tráfico y domésticos), como a largo (consecuencias cardiovasculares), teniendo un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes ^{8,9,10,11,12}. 3) La existencia de herramientas diagnósticas validadas para discernir con suficiente grado de fiabilidad que pacientes son susceptibles de tratamiento, teniendo en cuenta su peor pronóstico ¹³. 4) La existencia de un tratamiento, la CPAP, el cual ha demostrado ser altamente coste-efectivo en las formas graves de la enfermedad ^{14,15}. En este sentido, a pesar del elevado coste directo e indirecto de la enfermedad, es difícil calcular los

elevados costes económicos que genera el SAHS no tratado. Se estima que la población con un SAHS grave no tratado consume hasta tres veces más de recursos sanitarios que aquellos tratados mediante CPAP o aquellos que no sufren la enfermedad. En Estados Unidos, se estima que el coste total del SAHS no tratado supera el generado por otras enfermedades crónicas, tales como el asma (11 billones de dólares en 1994) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (23 billones de dólares en 2002), e igualaría el coste de la DM (132 billones en 2002) ¹⁶. 5) Tendencia a un aumento de prevalencia. Como la obesidad es el factor de riesgo más importante para padecer SAHS, y dado que claramente ha aumentado durante los últimos años la prevalencia de la misma, la tendencia en la evolución del SAHS es al crecimiento.

Por tanto, el SAHS es una enfermedad muy prevalente que cumple los requisitos para ser considerada un problema de salud pública de primer orden. Los sistemas sanitarios de todo el mundo tienen el deber de establecer guías basadas en la evidencia para la prevención y la formación al público acerca de esta patología, así como promover el diagnóstico y tratamiento del elevado número de individuos que la padecen.

El SAHS se ha convertido en estos últimos años en el principal motivo de derivación de pacientes desde la consulta de atención primaria a la consulta especializada de neumología. Es deber de todos los profesionales dedicados a esta patología, no sólo optimizar la asistencia de la misma, sino también contribuir de manera activa a la investigación clínica en este campo. Este esfuerzo conjunto permitirá ampliar nuestros conocimientos sobre esta prevalente patología, impartir

docencia a los colectivos implicados en su manejo (fundamentalmente atención primaria) e informar a la población general sobre sus consecuencias.

Las consecuencias cardiovasculares del SAHS son en estos momentos un foco prioritario en la investigación médica, y en especial la realizada en el SAHS. La patología cardiovascular es en la actualidad la primera causa de muerte en España¹⁷ y supone anualmente un gasto al sistema sanitario de siete mil millones de euros¹⁸, lo cual pone de relieve la importancia de esclarecer la relación entre estas patologías. La morbilidad cardiovascular asociada al SAHS genera unos costes muy elevados para nuestro sistema sanitario, al mismo tiempo que es responsable de un elevado porcentaje de discapacidades. Como consecuencia de ello, los eventos cardiovasculares no mortales generados por el SAHS y las posibles consecuencias del tratamiento mediante CPAP sobre su incidencia, deben suponer una prioridad en la investigación. De confirmarse una reducción de estos eventos, el tratamiento mediante CPAP supondría una reducción significativa en el gasto sanitario global, que como sabemos es mayor en edades avanzadas. En este sentido, la presente tesis doctoral, pretende arrojar evidencia suficiente de la existencia de una asociación entre el SAHS y la patología cardiovascular, dos problemas de salud pública de primera magnitud, así como de las consecuencias del tratamiento del SAHS sobre la morbilidad cardiovascular en pacientes ancianos.

1.2. RELACIÓN DEL SAHS Y LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

1.2.1. SAHS y enfermedad cardiovascular.

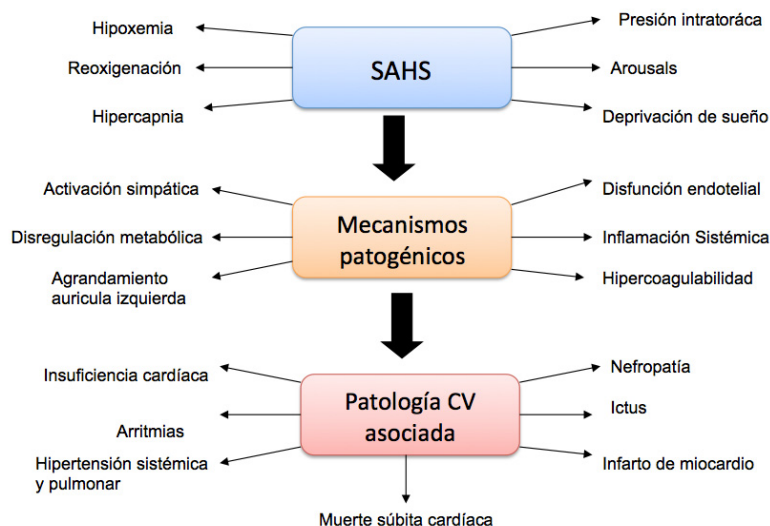
Existe cada vez mayor evidencia en la literatura de que el SAHS provoca ciertas enfermedades cardiovasculares o empeora su pronóstico. Algunas de las alteraciones inflamatorias, neuronales, humorales y vasculares presentes en el SAHS, parecen estar implicadas en el inicio y la progresión de las consecuencias cardiovasculares del mismo. Los pacientes con SAHS desarrollan mecanismos intermedios capaces de dar lugar a una enfermedad cardiovascular, como son: arterioesclerosis, inflamación sistémica, hipercoagulabilidad, activación simpática y otras alteraciones metabólicas ⁴. Lo que todavía se desconoce es la importancia relativa de cada uno de ellos en el desarrollo de las distintas enfermedades cardiovasculares asociadas al SAHS.

1.2.1.1. Mecanismos de la enfermedad y riesgo cardiovascular asociado

La evidencia indirecta hasta la fecha implica al SAHS tanto en la etiología como en la progresión de la enfermedad cardiovascular. La coexistencia de obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa en el SAHS, ha dificultado el estudio del riesgo independiente del SAHS sobre las enfermedades cardiovasculares al ser variables importantes de confusión.

Sabemos que las apneas obstructivas inducen una hipoxemia intermitente grave y la retención de dióxido de carbono (CO₂) durante el sueño, dando lugar a una caída de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂), interrumpiendo así la estructura normal de las respuestas autonómicas y hemodinámicas del sueño. Ello ocasiona a un aumento de la actividad simpática de los vasos sanguíneos periféricos, y finalmente vasoconstricción^{19,20}. Con cada episodio de apnea se puede producir una elevación importante de la presión arterial (PA)²¹ y ello origina un mayor estrés hemodinámico, hipoxemia grave, hipercapnia, y activación adrenérgica (Figura 1). Todos ellos mecanismos que promueven el desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹².

Figura 1. Componentes fisiopatológicos del SAHS, activación de mecanismos patogénicos cardiovasculares y enfermedad cardiovascular establecida.



Adaptado de Somers VK, White DP, Amin R, 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. Circulation 2008; 118: 1080–1111.

1.2.1.2. La activación simpática

Los pacientes con SAHS presentan una actividad simpática aumentada, como consecuencia de la presencia durante el sueño de apneas repetidas, y este aumento de actividad persiste incluso durante el estado de vigilia en situación de normoxia ²¹. El aumento de la actividad simpática en los vasos sanguíneos periféricos se incrementa incluso en personas con SAHS que tienen buena salud, independientemente de la presencia de obesidad ²². Se ha observado que la frecuencia cardíaca de los pacientes con SAHS durante la vigilia en reposo es mayor que la de aquellos que no la padecen, lo que hace pensar que existe un aumento de la actividad simpática cardíaca ²³. Las razones que explican este elevado nivel de excitación simpática no están claras, pero parece que este hecho podría darse como consecuencia de un aumento quimiorreflejo durante la normoxia. La administración de oxígeno a dosis altas para eliminar este aumento quimiorreflejo parece reducir durante la vigilia la actividad simpática, la frecuencia cardíaca y la PA ²⁴.

Los pacientes con SAHS presentan una disminución de la variabilidad del ritmo cardíaco y un aumento de la variabilidad de la PA ²³. Esta reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca está asociada con un peor pronóstico ²⁵⁻²⁷. El Estudio de Framingham demostró que una menor variabilidad del ritmo cardíaco actúa como precursor del desarrollo de hipertensión arterial (HTA) ²⁸ así como un mayor riesgo de daño orgánico ²⁹.

El estrés hipoxémico recurrente induce una mayor liberación de sustancias vasoactivas y tróficas pudiendo dar lugar a una vasoconstricción que persiste

durante horas. En los pacientes con SAHS grave no tratados, los niveles de endotelina, liberada en el tejido celular durante la hipoxia ³⁰, están aumentados, por lo que se cree que juega un papel importante en el aumento de la PA ³². Estos niveles parecen descender tras de 4 horas de tratamiento con CPAP ³¹. Se ha observado asimismo una correlación positiva entre la aldosterona y la gravedad del SAHS, aunque esto sólo ha podido ser demostrado en aquellos pacientes con hipertensión resistente ³³.

1.2.1.3. La inflamación

La inflamación parece jugar un papel fundamental en la progresión de las enfermedades cardiovasculares, particularmente en la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. Se cree que la hipoxemia desencadena una inflamación sistémica. La hipoxia y la altitud pueden dar lugar a la producción de citoquinas inflamatorias, tales como la interleucina-6 y la proteína C-reactiva ³⁴. La privación de sueño también puede dar lugar a la producción de citoquinas ^{35,36}. La combinación de hipoxemia repetitiva y la privación de sueño, características de los pacientes con SAHS, se asocia a un aumento de los marcadores inflamatorios en estos pacientes ^{37,38}, y a niveles mayores de proteína amiloide A sérica ³⁹ y proteína C-reactiva ^{38,40-42}. Aunque el aumento de la proteína C-reactiva en el SAHS parece ser independiente de la adiposidad, esta cuestión sigue siendo controvertida ⁴³.

La adhesión de leucocitos circulantes al endotelio se considera uno de los primeros pasos en la patogénesis de la arteriosclerosis ^{44,45}. Los monocitos de los

pacientes con SAHS se unen de manera más activa a las células endoteliales, y el tratamiento con CPAP parece atenuar esta unión. El estrés hipóxico modula la expresión de las moléculas de adhesión. Ryan et al comprobaron que in vitro, la hipoxia intermitente y la reoxigenación, activan el factor de transcripción del factor nuclear proinflamatorio factor- κ B⁴⁶. Otros estudios han demostrado un aumento de los niveles del factor de necrosis tumoral α circulante.

1.2.1.4. El estrés oxidativo

La hipoxia y reoxigenación durante los episodios repetidos de apneas nocturnas dan lugar a la producción de radicales libres de oxígeno, así como a una lesión de la pared vascular, lo cual desemboca en un aumento del riesgo de arteriosclerosis. La hipoxemia repetida y la reoxigenación durante el sueño desencadenan una serie de mecanismos de estrés oxidativo⁴⁷⁻⁴⁹. Algunos estudios han objetivado un aumento de los niveles sustancias reactivas, isoprostanos, y lipoproteína de baja densidad oxidada⁵⁰, aunque estos cambios no han sido confirmados en estudios posteriores⁵¹. La nitrotirosina libre circulante, un marcador de estrés oxidativo nitrosativo, no se eleva en pacientes con SAHS⁵². La hipoxemia nocturna da lugar a la activación de varios mecanismos adaptativos en respuesta al incremento de especies reactivas de oxígeno⁵³. Este fenómeno de hipoxia-reoxigenación, que se repite múltiples veces cada hora de sueño durante muchos años en los pacientes no tratados, aumenta el estrés oxidativo vascular.

1.2.1.5. La disfunción endotelial vascular

La hipoxia, hipercapnia y aumento de la PA que acompaña a las apneas estimula la liberación de sustancias vasoactivas y da lugar a una disfunción endotelial. A pesar de que no disponemos de grandes estudios al respecto, un pequeño estudio realizado en pacientes con SAHS comparados con sujetos obesos que no padecían SAHS, demostró que existía una insuficiencia selectiva de la función endotelial de los pequeños vasos, no objetivándose en los vasos más grandes (concretamente en la arteria braquial) ³¹. Sin embargo, otros estudios similares realizados en pacientes con otras comorbilidades, han puesto de manifiesto una relación inversa entre la dilatación de la arteria braquial y la gravedad del SAHS ⁵⁴. Se han observado resultados contradictorios respecto a la función de los pequeños vasos ^{55,56}, quizás como consecuencia de una falta de exclusión cuidadosa de las comorbilidades asociadas. Estudios recientes sugieren que la función endotelial de los grandes vasos puede verse afectada en la SAHS, y que este deterioro está relacionado con la apoptosis de las células endoteliales, pudiéndose mejorar la función endotelial mediante el tratamiento con CPAP ^{57,58}. Por tanto, podemos afirmar que el SAHS es un factor de riesgo independiente de disfunción endotelial vascular.

1.2.1.6. Resistencia a la insulina

El SAHS se puede asociar a alteraciones metabólicas que predisponen a la ganancia de peso y un aumento del riesgo cardiovascular. El aumento de las

catecolaminas y la privación de sueño, podrían estar asociados con la resistencia a la insulina ⁵⁹. De hecho, los datos obtenidos de diferentes estudios sugieren una asociación entre el SAHS y la intolerancia a la glucosa, independientemente del índice de masa corporal (IMC) ⁶⁰⁻⁶². Los efectos vasculares de la resistencia a la insulina pueden contribuir a la aparición de enfermedades cardiovasculares en el SAHS. Algunos estudios sugieren que el tratamiento con CPAP puede reducir la resistencia a la insulina ⁶³. No obstante, los estudios sobre el tratamiento del SAHS con CPAP muestran resultados inconsistentes y no revelan una mejoría en la resistencia a la insulina tras el tratamiento ⁶⁴. La disregulación metabólica en relación con la resistencia a la leptina y el síndrome metabólico, también se han relacionado con el SAHS ⁶⁵. La gravedad del SAHS parece estar relacionada con el grado de resistencia a la insulina. Sin embargo, hasta la fecha no disponemos de evidencia científica consistente que demuestre una mejoría de la tolerancia a la glucosa tras el tratamiento con CPAP.

1.2.1.7. Coagulación

Los pacientes con SAHS presentan una mayor agregabilidad y aumento de fibrinógeno como resultado del aumento nocturno de las catecolaminas, lo cual eleva en estos pacientes el riesgo de trombosis y arteriosclerosis ⁶⁶. El tratamiento mediante CPAP, parece reducir estos efectos. No obstante, son necesarios estudios adicionales para evaluar de manera más concluyente el papel de los mecanismos hemostáticos subyacentes y confirmar este posible estado de hipercoagulabilidad en el SAHS ⁶⁷.

1.2.1.8. Los cambios de presión intratorácica

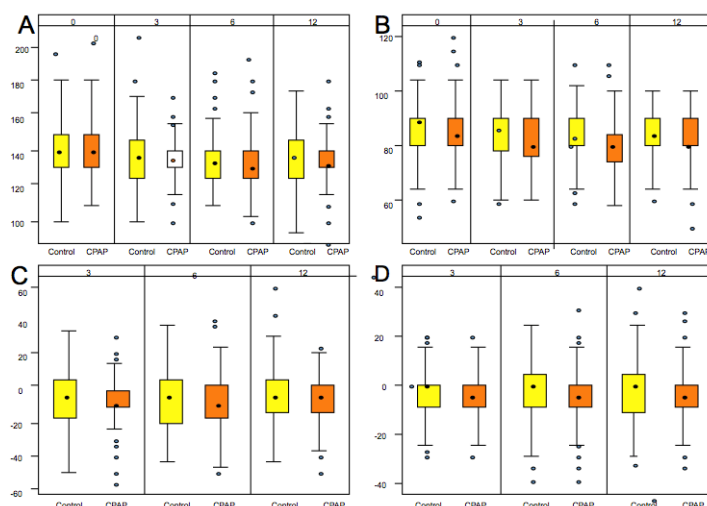
Durante el sueño, como consecuencia de las apneas repetidas, las inspiraciones forzadas contra una vía aérea superior colapsada generan presiones negativas en la cavidad torácica. Esta presión negativa intratorácica aumenta el gradiente transmural en las aurículas, los ventrículos y en la aorta ^{68,69}, alterando la función ventricular ⁶⁸ y la estabilidad hemodinámica ⁷⁰. A consecuencia de ello se produce un aumento del estrés en la pared, un aumento de la poscarga y el tamaño de la aurícula ^{71,72}, un deterioro la función diastólica ^{71,73}, y una dilatación de la aorta torácica, haciéndola más propensa a la disección ⁷⁴. No se ha podido demostrar hasta el momento si el aumento de estos gradientes podría contribuir a largo plazo a la hipertrofia y remodelado ventricular, lo que explicaría las manifestaciones clínicas resultantes de estos cambios.

1.2.2. SAHS e hipertensión arterial

En estos momentos disponemos de suficiente evidencia para afirmar que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA ⁷⁵. Diferentes meta-análisis y estudios recientes (Figura 2) verifican que el tratamiento con CPAP es capaz de reducir significativamente la PA ^{76,77}.

Figura 2. (A) PA sistólica (PAS) y (B) PA diastólica (PAD) en ambos grupos (control y CPAP en estado basal y durante el seguimiento (3, 6 y 12 meses) y diferencias en (C) PAS y (D) PAD entre los valores basales y los de seguimiento.

Los puntos negros representan la mediana de los valores y la caja incluye el 50% de las medidas.



Adaptado de Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 718–726.

Tanto el SAHS como la HTA son patologías muy prevalentes, y a menudo se presentan de forma sincrónica. Alrededor del 50% de los pacientes con SAHS son hipertensos ⁷⁸, y se estima que 30% de los pacientes hipertensos padecen un SAHS ⁷⁹⁻⁸³. En la cohorte de sueño de Wisconsin, Hla et al ⁸⁴ y Young et al ⁸⁵ encontraron una relación lineal entre el registro de PA de 24 horas y el IAH, independientemente del IMC del paciente. Los pacientes con una falta de disminución de la PA durante la noche (“nondippers”) pueden presentar un SAHS coexistente ⁸⁶. La activación simpática nocturna y el consecuente aumento de la PA pueden atenuar la caída nocturna de la PA ⁸⁷. Estudios recientes han demostrado un aumento de mortalidad por todas las causas en aquellos pacientes con una caída atenuada de la PA (hazard ratio (HR), 1.30; IC95%, 1.00-1.69) o ausente (HR, 1.96; IC95%, 1.43-2.96)

Los estudios en modelo animal han relacionado la HTA con la existencia de posibles mecanismos predisponentes, tales como la hipoxemia intermitente, la estimulación de los quimiorreceptores ⁸⁹, la activación simpática ^{89,90}, o la activación del sistema renina-angiotensina. Se ha observado que al simular apneas en animales, se produce un aumento marcado de la PA de aproximadamente 20 mmHg, que persiste durante varias horas y se ve agravada por la privación de sueño precedente ⁹¹. Este aumento de la PA puede ser atenuado mediante un bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo, lo que indica que este aumento está mediado por el sistema nervioso simpático y no por factores mecánicos relacionados con cambios en la presión intratorácica. A largo plazo, la oclusión repetida nocturna de las vías respiratorias da lugar a la aparición de HTA durante el día en un modelo canino ⁹². El SAHS es un factor de riesgo independiente para la el desarrollo de HTA esencial, pudiendo preceder y predecir su aparición. En la cohorte de sueño de Wisconsin se observó una relación causal entre el SAHS y la PA, tras ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, y medicamentos antihipertensivos ⁵⁶. El efecto del SAHS sobre la HTA es especialmente evidente en la mediana edad en comparación con sujetos de mayor edad. La relación entre el SAHS y la HTA asociada al embarazo no está claramente definida ⁹³⁻⁹⁵. No obstante, tanto la gravedad del SAHS como la respuesta en la PA empeoran durante el embarazo, y mejoran tras el parto ^{96,97}. Con respecto a la interacción entre el SAHS y la HTA resistente a fármacos, Logan et al observaron que la prevalencia del SAHS en los pacientes con HTA resistente era del 83% ⁹⁸. El SAHS parece ser un predictor independiente de HTA no controlada en pacientes de menos de 50 años de edad ⁹⁹. Se postula que el aumento de la aldosterona podría

contribuir a ello ^{100,101}. Por tanto, podemos afirmar que de acuerdo a la evidencia de la que disponemos actualmente, el SAHS supone una de las causas más relevantes de aparición de HTA ¹⁰².

El tratamiento del SAHS mediante CPAP ha demostrado tener efectos significativos en el descenso de la PA y la actividad simpática durante el sueño ²¹. En algunos estudios observacionales centrados en la aparición de nuevos casos de HTA, no se han podido observar diferencias entre pacientes tratados y no tratados ¹⁰³. A corto plazo, el tratamiento mediante CPAP, no parece dar lugar a una mejoría en la PA ¹⁰⁴. Estudios recientes controlados con placebo se han centrado en comparar el tratamiento con CPAP con píldoras-placebo, o la CPAP con una falsa CPAP ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Tres estudios han objetivado una caída de la PA en pacientes tratados con una falsa CPAP a presiones subterapéuticas ¹⁰⁸⁻¹¹⁰. En un estudio que comparó los efectos de la CPAP en pacientes hipertensos con y sin SAHS, la CPAP redujo únicamente la PA nocturna, no observándose ningún efecto sobre la PA durante el día ¹¹¹. Un estudio aleatorizado controlado con placebo de un mes de duración que comparaba la CPAP terapéutica con la CPAP subterapéutica ambulatoria no mostró cambios significativos en la presión sistólica ni diastólica, tanto durante el día como durante la noche ¹¹². En los meta-análisis sobre el efecto del tratamiento del SAHS mediante CPAP, la reducción de la PA ha resultado ser significativa, pero modesta ^{113,114}. En general, estos estudios sugieren que hay efectos moderados y variables de la CPAP sobre la PA en los pacientes con SAHS. La CPAP por término medio reduce la PAs en 2-3 mmHg, lo cual ha demostrado ser clínicamente significativo dado que a largo plazo es capaz de disminuir la incidencia de eventos

cardiovasculares, especialmente los debidos a un ictus ¹¹⁵. Los pacientes con SAHS más grave, hipertensión arterial de difícil control, y un mejor cumplimiento del tratamiento, presentan una reducción de la PA mayor tras el tratamiento con CPAP o dispositivos mandibulares ¹¹⁶⁻¹¹⁷.

No existen datos concluyentes sobre el efecto de los antihipertensivos sobre el SAHS. Se ha observado que la clonidina suprime las apneas que ocurren durante el sueño REM, lo cual disminuye de manera significativa la hipoxemia nocturna ¹¹⁸. El cilazapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, no ha demostrado tener efecto sobre el IAH, aunque reduce la PA durante el sueño ¹¹⁹. El celiprolol, un beta-bloqueante, disminuye la PA diurna, pero tiene un efecto relativamente escaso durante la noche ¹²⁰. En un estudio comparativo de los efectos de los cinco antihipertensivos más comunes (atenolol, amlodipino, enalapril, losartán, e hidroclorotiazida) sobre la PA y la arquitectura del sueño no se ha observado ningún efecto sobre la gravedad de la apnea del sueño ¹²¹. Únicamente los niveles de aldosterona han demostrado estar relacionados con la gravedad del SAHS, del mismo modo que se ha demostrado que el bloqueo de la aldosterona reduce su gravedad. Por ello, se postula que el mecanismo fisiopatológico que relaciona ambas enfermedades es la alteración del eje renina-angiotensina-aldosterona ¹²².

1.2.3. SAHS y fibrilación auricular

La presencia de arritmias cardíacas es más frecuente en los pacientes con SAHS, y su frecuencia aumenta de manera paralela al número de apneas y a la gravedad de la hipoxemia ¹²³⁻¹²⁵. Aproximadamente la mitad de los pacientes con SAHS presentan arritmias nocturnas ¹²⁶⁻¹³⁰. Las arritmias cardíacas que no son debidas a fibrilación auricular, como es el caso de las arritmias ventriculares también presentes en el SAHS, tienen un significado incierto, no estando clara su relación con el mismo. Por otro lado, existe cierta controversia sobre si el SAHS es un factor etiológico primario de taquiarritmias, debido a la elevada prevalencia de comorbilidad cardiovascular presente en el SAHS. Sin embargo, los resultados obtenidos en el Sleep Heart Health Study (SHHS) sugieren que los pacientes con SAHS tienen de 2 a 4 veces más riesgo de arritmias nocturnas que aquellos individuos que no lo padecen. Incluso tras ajustar por edad, sexo, IMC, y coronariopatía, estos pacientes presentan una mayor riesgo de fibrilación auricular (Odds ratio (OR), 4.02; IC95%, 1.03 -15.74) ¹³¹. Los pacientes con SAHS presentan mecanismos predisponentes de fibrilación auricular, como son: la hipoxemia, la activación simpática, los cambios de PA, los cambios en la presión intratorácica y la inflamación sistémica ^{132,133}. La obesidad parece ser un importante marcador de fibrilación auricular. Sin embargo, en el estudio de Framingham, después de ajustar por el alargamiento de la aurícula izquierda, el efecto de la obesidad no resultó significativo.

Ng et al realizaron un meta-análisis que demostró una asociación estadísticamente significativa entre el SAHS y la fibrilación auricular recurrente tras

la ablación mediante catéter ¹³⁴. Por el contrario, Loomba et al no observaron resultados consistentes que demostraran una relación entre el SAHS y la fibrilación auricular incidente o prevalente ¹³⁵.

En un estudio retrospectivo en una amplia cohorte de pacientes sin fibrilación auricular previa, tanto la obesidad como la desaturación de oxígeno nocturna, resultaron ser predictores independientes de fibrilación auricular incidente, en pacientes de menos de 65 años ¹³⁶. En los pacientes con SAHS, los episodios de taquiarritmia auricular persistente son más frecuentes durante la noche ¹³⁷.

No disponemos de evidencia consistente hasta la fecha sobre los efectos del tratamiento del SAHS sobre la gravedad y el pronóstico de las arritmias. Los estudios observacionales sugieren que tras la cardioversión, el 82% de los pacientes con SAHS no tratado sufren recurrencia de la fibrilación auricular al año (aproximadamente el doble que los pacientes con SAHS tratados de manera efectiva con CPAP) ¹³⁸. Tampoco se dispone de evidencia suficiente en el momento actual que demuestre que el tratamiento de las arritmias tenga ningún efecto sobre el SAHS. A día de hoy, no están claros los mecanismos que vinculan el SAHS con la génesis de fibrilación auricular. Ello es debido probablemente a limitaciones metodológicas, muestras de pacientes pequeñas, las comorbilidades asociadas a ambas patologías y la falta de grupos control, lo cual sólo permite interpretar de manera parcial los resultados.

1.2.4. SAHS e ictus

Los pacientes con SAHS tienen de dos a tres veces mayor riesgo de padecer un ictus que aquellos que no lo padecen ¹³⁹. Esta relación también parece estar presente en ausencia de HTA, probablemente debido a otros mecanismos implicados, tales como arritmias cardíacas, la hipercoagulabilidad y la arteriosclerosis. La presencia de SAHS no tratado en pacientes que previamente han sufrido un ictus, parece estar asociado a un mayor riesgo de padecer un nuevo ictus ¹⁴⁰, así como a una incapacidad para la recuperación funcional ¹⁴¹ y un mayor incremento de mortalidad ¹⁴². Algunos estudios observacionales han demostrado que el tratamiento con CPAP en aquellos pacientes con SAHS que han sufrido un ictus previamente, se asocia también a un menor riesgo de ictus, un nuevo evento cardiovascular y un menor riesgo de muerte ¹⁴³.

La prevalencia del SAHS en pacientes con ictus no está clara, ya que muchos de los pacientes que sufren un ictus fallecen, por lo que no se puede estudiar la presencia de SAHS. Una limitación añadida viene determinada por la selección de los pacientes, ya que los estudios al respecto sólo incluyen los pacientes remitidos a unidades de rehabilitación. Otra limitación de estos estudios viene marcada por el hecho de que la lesión vascular a los centros respiratorios puede dar lugar a un SAHS, por lo que las características respiratorias del sueño pueden cambiar significativamente en el período postictal. Varios estudios han observado una alta prevalencia de apnea del sueño en sujetos estudiados poco después de un accidente cerebrovascular. Un estudio reciente realizado en Suecia observó que de 132 pacientes ingresados en rehabilitación hospitalaria, sólo 23

pacientes presentaban un SAHS obstructivo, 28 fueron SAHS de predominio central, y 2 pacientes tenían apneas mixtas. El IAH postictus parece ser mayor cuando los pacientes se mantienen en la posición de decúbito, especialmente en las primeras 24 horas tras el ictus ^{145,146}. Bassetti y Aldrich diagnosticaron de SAHS al 62% de los pacientes con accidente isquémico transitorio (AIT) en comparación con un 12% de los sujetos sin AIT, por lo que se postula que el SAHS podría preceder a la aparición del ictus ¹⁴⁶. Este hecho no se ha podido confirmar en estudios posteriores donde el riesgo de SAHS ha resultado el mismo en sujetos con y sin ictus ¹⁴⁷.

Los mecanismos que han sido implicados en un mayor riesgo de ictus en SAHS incluyen cambios de PA, reducción del flujo sanguíneo cerebral, autorregulación cerebral alterada, alteración de la función endotelial, aterogénesis acelerada, y estados protrombóticos y proinflamatorios. La reducción del flujo cerebral en respuesta a la hipoxia en pacientes con SAHS se normaliza después de 4-6 semanas de tratamiento con CPAP ¹⁴⁸. Estudios epidemiológicos sugieren que el ronquido es un factor de riesgo de ictus, independientemente de factores de confusión tales como la obesidad o la edad ¹⁴⁹. El exceso de somnolencia durante el día medido mediante el test de somnolencia de Epworth, posiblemente como consecuencia del SAHS, se ha asociado también a la presencia de ictus (OR, 3.07; IC95%, 1.65-6.08) ¹⁵⁰. Algunos estudios han observado que los pacientes con un ictus que presentan SAHS tienen una mayor prevalencia de leucoaraiosis, lo que sugiere que el SAHS puede dar lugar a leucoaraiosis y en consecuencia a un ictus ¹⁵¹. Un cuarto de los pacientes con SAHS moderado-grave presentan infartos

cerebrales silentes, así como una décima parte de los pacientes con SAHS leve, lo que sugiere que el SAHS puede provocar daños cerebrovasculares de manera temprana ³⁸. Datos recientes obtenidos en grandes muestras de población, muestran que el SAHS moderado se asocia con un mayor riesgo de sufrir un primer ictus. Sin embargo, en el análisis prospectivo longitudinal de estos datos, después del ajuste por edad, sexo e IMC, la OR seguía siendo elevada, pero no era estadísticamente significativa (OR, 3.08; IC95%, 0.74-12.81; p=0.12) ¹⁵². Un estudio de seguimiento de diez años de duración de pacientes con ictus muestra un mayor riesgo de muerte en los pacientes con SAHS (HR, 1.76; IC 95%, 1,05 a 2,95; p=0,03) independientemente de la edad, la DM, el sexo, el índice de masa corporal, la presencia de tabaquismo, HTA, presencia de fibrilación auricular, la puntuación del Mini-Mental, y el índice de Barthel de actividades de la vida diaria ¹⁴⁴. El incremento en la gravedad del SAHS se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular o muerte independientemente de la edad, el sexo, la raza, el tabaquismo, el alcohol, el IMC, la DM, la presencia de hiperlipidemia, fibrilación auricular y la hipertensión. En los pacientes con SAHS grave el HR fue de 3,3 (IC95%, 1.74-6.26) ¹⁵³. Este incremento riesgo de ictus o muerte incluso con tratamiento, sugiere que el riesgo habría sido aún mayor en ausencia de tratamiento ¹⁵⁴. Redline et al en un estudio reciente han observado en una amplia cohorte de pacientes de mediana edad del SHHS seguidos durante ocho años, que aquellos que padecen un SAHS grave presentan un riesgo ajustado de muerte 2,86 veces mayor que los sujetos que no lo padecen (HR, 2.86 ; IC 95%, 1.1 a 7.4; p= 00,016)

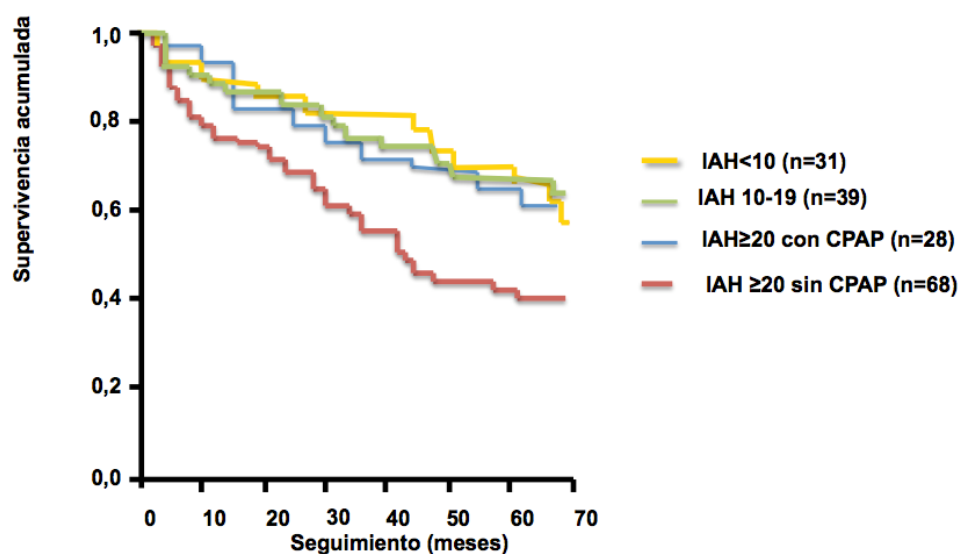
¹⁵⁵.

En los pacientes que han sufrido un ictus, la tolerabilidad y el cumplimiento de la CPAP después de un ictus puede estar limitada en comparación con los pacientes sin ictus ¹⁵⁶. Bassetti et al en un estudio prospectivo, observaron que tras haber sufrido un ictus, sólo el 15% de las personas con apnea del sueño continúa con la CPAP de forma crónica ¹⁵³. Por el contrario, Wessendorf et al observaron que el 70% de estos pacientes continuaban el tratamiento con CPAP de manera eficaz en casa tras un episodio de ictus, mostrando una mejoría y aceptación similar a los pacientes con SAHS que no han sufrido un ictus ¹⁵⁷. Varios estudios sugieren que el SAHS en pacientes postictus reduce la motivación, disminuye la capacidad cognitiva, y puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y muerte ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Los estudios realizados mediante pulsioximetría sugieren que los episodios de hipoxia durante el sueño predicen una peor recuperación funcional tras un ictus. Estudios polisomnográficos muestran una elevada prevalencia de SAHS obstructivo, que se acompaña de un mayor deterioro funcional y un mayor tiempo de hospitalización y rehabilitación ¹⁶¹.

Martínez-García et al. en una cohorte de 223 pacientes con SAHS, en su mayoría con un SAHS moderado o grave, demostraron que el tratamiento con CPAP a largo plazo se asociaba a una reducción significativa del exceso de riesgo de mortalidad (Figura 3), siendo este 1,5 veces mayor en aquellos sujetos no tratados que en los tratados mediante CPAP (HR, 1.58; IC95%, 1.01-2.49; p = 0.04) ¹⁴³.

Figura 3 . Supervivencia acumulada por grupos de pacientes con ictus, mediante puntos de corte de IAH y tolerancia a la CPAP. El grupo de pacientes con ictus e IAH mayor o igual a 20 h^{-1} y mala tolerancia a la CPAP mostraron mayor mortalidad que el resto de grupos tras de cinco años de seguimiento.



Adaptado de Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36–41.

Inmediatamente después de un accidente cerebrovascular agudo, el SAHS central puede ser predominante ¹⁶², mientras que en la fase de recuperación postaguda y durante la rehabilitación, predomina el SAHS obstructivo ¹⁹⁶. La gravedad del SAHS viene condicionada por diferentes factores entre los que se encuentran: la localización de la lesión cerebral, la magnitud de la lesión, los efectos sobre el tono de las vías respiratorias superiores, los efectos de la posición supina durante la polisomnografía, la obnubilación mental transitoria, y la medicación que toma el paciente ^{163, 143}. En conclusión, la evidencia actual sugiere que el SAHS puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de un ictus.

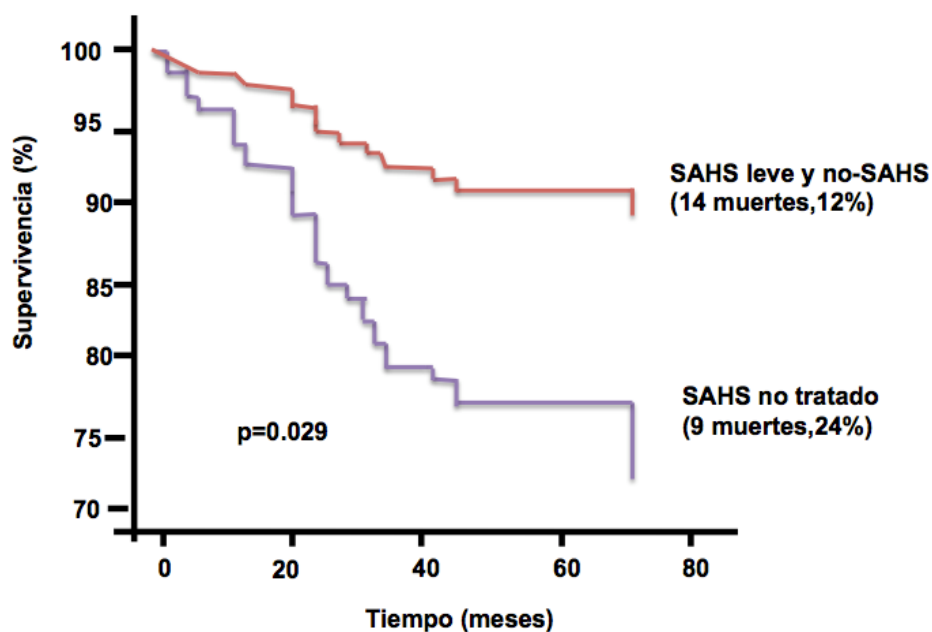
1.2.5. SAHS e insuficiencia cardíaca

El SAHS tiene una doble relación con la insuficiencia cardíaca grave. Por una parte puede dar lugar a una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Por otra, la presencia de insuficiencia cardíaca, ya sea sistólica o diastólica, aumenta la probabilidad de eventos respiratorios centrales, los cuales intensifican la disfunción del ventrículo izquierdo, cerrando así un círculo vicioso que se perpetúa. A pesar de que la CPAP no parece mejorar la mortalidad en aquellos pacientes que padecen insuficiencia cardíaca y apnea del sueño central (respiración de Cheyne-Stokes), podría ser efectivo en la evolución de los pacientes, especialmente en aquellos con eventos obstructivos.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca a menudo padecen un SAHS. Se calcula que entre el 11 y el 37% de los pacientes con disfunción sistólica padecen SAHS ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶, siendo la prevalencia mayor en hombres, y la obesidad el principal factor de riesgo. Wang et al realizaron un estudio prospectivo en el que se realizó estudio de sueño a todos los pacientes remitidos por primera vez a un hospital terciario para estudio y manejo de insuficiencia cardíaca. De los 218 pacientes estudiados, presentaron un SAHS el 26% de los pacientes. Los autores observaron que en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca, el SAHS no tratado se asociaba a un incremento del riesgo de muerte (Fura 4) ¹⁶⁷. Otro estudio, observó que el SAHS estaba presente en más del 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada ¹⁶⁸. Se postula que el SAHS podría dar lugar a la aparición de insuficiencia cardíaca diastólica. Ello es debido a que se ha podido

observar que el tratamiento con CPAP atenúa las alteraciones en la función diastólica⁷³.

Figura 4. Análisis multivariante de los cocientes de riesgo proporcionales de supervivencia para los pacientes con SAHS leve y No-SAHS versus SAHS no tratados. La gráfica muestra una peor supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca y SAHS no tratado que aquellos con SAHS leve y no-SAHS, (HR, 2.81; $p = 0.029$) tras ajuste por factores confusores (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional de la New York Heart Association y edad). Las curvas de supervivencia ajustada se muestran como promedio de estos factores confusores.



Tomado de Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1625–1631.

La HTA es el factor de riesgo más relevante en el desarrollo de insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular ¹⁶⁹. La desaturación nocturna de oxígeno es un predictor independiente de relajación ventricular alterada durante la diástole ¹⁷⁰. El aumento del IMC se asocia a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca ¹⁷¹. Se ha sugerido que la hipertrofia ventricular izquierda está vinculada a la HTA, sobre todo durante el sueño ¹⁷². Por lo tanto, a mayor PA nocturna en pacientes hipertensos con SAHS, presentan mayor probabilidad de hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca ⁸⁶. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la coexistencia de SAHS puede estar asociada a una mayor actividad simpática y una mayor PA sistólica durante la vigilia ¹⁷³. El SAHS está asociado a alteraciones estructurales y de la función cardíaca ^{71,73,174,175} y algunas de estas alteraciones pueden ser reversibles con un tratamiento eficaz mediante CPAP. Esta patología podría contribuir en la progresión de la insuficiencia cardíaca a través de varios mecanismos patológicos, como son: un mayor flujo simpático hacia el corazón, el aumento de poscarga ventricular izquierda, la inducción de hipoxia y el aumento del riesgo de infarto ¹⁷⁶. Estudios recientes, utilizando imágenes de Doppler tisular mediante ecocardiografía de estrés con dobutamina, han planteado la posibilidad de que los pacientes con SAHS tengan deprimida la reserva contráctil del miocardio ¹⁷⁶. Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia cardíaca y SAHS, utilizando la tomografía por emisión de positrones cardíaca con acetato C-11, sugieren un potencial papel del tratamiento mediante CPAP en la modulación de la eficiencia energética y metabólica del miocardio en el corazón insuficiente ^{177,178}. En los pacientes con insuficiencia cardíaca y SAHS, la PA se eleva durante el sueño por encima de los valores obtenidos en estado de vigilia ¹⁷⁹. Por lo tanto, aumenta la

demanda de oxígeno del miocardio en los momentos de hipoxia recurrente, lo cual podría reducir la contractilidad del miocardio ¹⁸⁰. Este aumento de la PA puede dar lugar a un mayor riesgo de isquemia miocárdica ¹⁶⁸, a un empeoramiento de la función del ventrículo, arritmias o muerte. En los pacientes con SAHS, la producción repetida de una presión intratorácica de hasta -65 mmHg contra una faringe ocluida induce respuestas hemodinámicas y autonómicas, así como un aumento de la sobrecarga cardíaca ¹⁸¹. Al ser sometido a tales aumentos en la presión transmural del ventrículo izquierdo y al aumentar la demanda de oxígeno del miocardio, los pacientes experimentan una reducción más marcada y prolongada del volumen sistólico ¹⁸², así como un aumento de flujo simpático central ¹⁸³. Los aumentos abruptos y repetidos en la presión transmural del ventrículo izquierdo, podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de isquemia miocárdica, la disfunción contráctil y la dilatación del ventrículo izquierdo ¹⁸⁴.

Sin embargo, aún no está claramente demostrado si el SAHS en sí mismo, puede ser el causante de insuficiencia cardíaca. De igual manera, continúa sin confirmarse si la presencia de SAHS en insuficiencia cardíaca aumenta la mortalidad. En un estudio de 78 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva evaluados para decidir un posible trasplante cardíaco, la presencia de la SAHS no afectó a la supervivencia a largo plazo ¹⁸⁵. Gottlieb et al han demostrado recientemente que el SAHS grave aumenta el riesgo de sufrir un episodio de insuficiencia cardíaca incidente en hombres de cualquier edad, pero no en mujeres. Los pacientes con SAHS grave presentan un 58% más de probabilidades de sufrir un episodio de insuficiencia cardíaca que aquellos que no padecen esta enfermedad ¹⁸⁶. La

presencia de un SAHS no tratado en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia con un mayor riesgo de muerte en comparación con los sujetos sin SAHS ¹⁶⁷.

Las medidas generales, como la pérdida de peso o evitar sedantes y alcohol pueden reducir la gravedad de insuficiencia cardíaca y la gravedad del SAHS ¹⁸⁷. Hasta la fecha no existen estudios controlados que evalúen el efecto de los dispositivos de avance mandibular o la cirugía de las vías respiratorias superiores en pacientes con SAHS e insuficiencia cardíaca. El tratamiento del SAHS mediante CPAP ha demostrado eliminar la hipoxia recurrente, reducir la PA nocturna y la frecuencia cardíaca ¹⁷⁹. El primer estudio no controlado, con sólo ocho pacientes, examinó los efectos de la CPAP sobre la función del ventrículo izquierdo, que demostró una reducción de la fracción del ventrículo izquierdo y la disnea ¹⁸⁵, pero estos efectos desaparecieron una semana después de la retirada de la CPAP. El primer ensayo aleatorio, realizado en 24 pacientes con insuficiencia cardíaca y SAHS moderado-grave, el tratamiento con CPAP durante un mes redujo la frecuencia cardíaca, la PA sistólica, y produjo un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en un 9% ¹⁸⁸. En una segunda cohorte más amplia de pacientes con insuficiencia cardíaca y SAHS, se produjo un aumento del 5% en la fracción de eyección después de 3 meses de tratamiento con CPAP ¹⁸⁹. Cabe destacar un tercer estudio aleatorizado, el único que utilizó un diseño cruzado, el cual no mostró cambios con el uso de autoCPAP en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en comparación con el uso de CPAP subterapéutica, aunque sí se observó una disminución de la somnolencia durante el día ¹⁹⁰. Las diferencias metodológicas y en las características de los pacientes, podrían explicar la inconsistencia de los resultados obtenidos en estos estudios ¹⁹¹. Los últimos datos

observacionales muestran una tendencia a una menor tasa de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con CPAP, en comparación con los pacientes con SAHS no tratado ¹⁶⁷. Sin embargo, todavía no ha sido evaluado mediante un ensayo clínico randomizado si el tratamiento con CPAP de los pacientes con SAHS e insuficiencia cardíaca da lugar a una disminución en la mortalidad ¹⁹².

El estrechamiento de la vía aérea y la resistencia aumentada de ésta, precisando una mayor presión intratorácica negativa para mantener el flujo aéreo, puede predisponer a la oclusión de las vías respiratorias superiores ¹⁹³. De hecho, en voluntarios sanos, el desplazamiento rápido de flujo desde las piernas hasta la parte superior del cuerpo, provocó una presión positiva en la parte inferior del cuerpo, aumentando la circunferencia del cuello y la resistencia al paso de aire a través de la faringe, reduciéndose así la sección transversal de la vía aérea superior ^{194,195}. Por lo tanto, la disminución del volumen intravascular y la disminución de la congestión venosa, resultante del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, podría reducir potencialmente la gravedad del SAHS. Sin embargo, no existen pruebas de que los medicamentos específicos para tratar la insuficiencia cardíaca tengan ninguna influencia directa sobre la gravedad del SAHS ¹²¹.

1.2.6. SAHS y cardiopatía isquémica

Algunos autores han utilizado estudios poblacionales para determinar que los pacientes con SAHS presentan de dos a tres veces mayor prevalencia de cardiopatía isquémica ¹⁶⁰. La investigación del efecto del tratamiento con CPAP en

estos pacientes todavía esta en marcha. De igual manera, se ha observado que la prevalencia del SAHS en los pacientes con enfermedad coronaria resulta ser el doble que en aquellos pacientes que no la padecen ¹⁹⁶⁻¹⁹⁹.

La hipoxemia grave intermitente, la acidosis, el aumento de la PA, y la vasoconstricción simpática, junto a variaciones en la presión transmural intratorácica y cardiaca, son posibles desencadenantes de isquemia cardiaca. A largo plazo, estos mecanismos pueden dar lugar a disfunción endotelial e inflamación sistémica, los cuales pueden promover el daño estructural de las arterias coronarias. En un amplio estudio realizado en pacientes sin enfermedad coronaria a los cuales se les realizó una tomografía axial computarizada (TAC), tres años después de haber sido diagnosticados de SAHS mediante polisomnografía, la mediana en la puntuación de la calcificación de las arterias coronarias fue de 9 en los pacientes con SAHS y 0 en pacientes sin SAHS ²⁰⁰. Este estudio demostró un aumento de la calcificación coronaria a medida que aumenta la gravedad del SAHS. El análisis multivariante confirmó una asociación independiente entre el SAHS y la enfermedad coronaria subclínica. Se ha observado que la angina nocturna y la depresión del segmento ST, disminuyen durante el tratamiento de la apnea del sueño mediante CPAP ^{201,202}. Hanly et al comprobaron que la depresión del segmento ST ocurría en aproximadamente un tercio de los pacientes con SAHS grave. Esta depresión se atenuaba considerablemente durante el tratamiento con CPAP nasal ²⁰³. En los pacientes con enfermedad coronaria establecida y SAHS moderado-grave, no hubo evidencia de daño miocárdico nocturno ²⁰⁴. En un estudio con un seguimiento de 5 años, el SAHS en pacientes con enfermedad coronaria se asoció con un aumento

significativo en el resultado combinado de muerte, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares. Este resultado combinado se encontró en hombres, en el 28% de los pacientes con SAHS y en el 16% de los pacientes sin SAHS. Los porcentajes correspondientes a las mujeres fueron del 20% y del 14% respectivamente. No obstante, ni el índice de desaturación de oxígeno ni el IAH resultaron ser predictores independientes del resultado combinado final de infarto agudo de miocardio y muerte ²⁰⁵. Se ha observado que las probabilidades de sufrir un infarto agudo de miocardio, tras ajustar por los posibles factores de confusión, aumenta a medida que aumenta la gravedad del SAHS ²⁰⁶. En un estudio reciente de más de 500 sujetos se ha observado que las personas con SAHS tienen una historia familiar de muerte prematura por enfermedad coronaria más frecuentemente que las personas sin SAHS, con independencia de sexo, índice de masa corporal, y los antecedentes personales de enfermedad arterial coronaria (OR, 2.13; IC95%, 1.04-4.66; $p= 0.046$) ¹⁵². Los estudios que relacionan SAHS y enfermedad coronaria ofrecen en su mayoría un punto de vista observacional. En el momento actual se desconoce si el SAHS aumenta el riesgo de muerte súbita. No obstante, el SAHS parece afectar el momento en que ésta se produce. En los pacientes sin SAHS que sufren muerte súbita, ésta se produce entre las 6 y las 11 de la mañana ²⁰⁷, mientras que en los pacientes con SAHS, éstas se dan entre las 10 de la noche y las 6 de la mañana. Gottlieb et al han demostrado recientemente que el SAHS grave aumenta el riesgo de sufrir un episodio de cardiopatía isquémica incidente, aunque esto sólo ha podido ser demostrado en la población de hombres menores de 70 años, no observándose estas diferencias en hombres mayores de 70 años ni en mujeres de cualquier edad. En el caso de los hombres entre 40 y 70 años, el SAHS

grave elevaba hasta un 68% su riesgo de enfermedad coronaria frente a aquellos sujetos sin SAHS ¹⁸⁶.

Diferentes estudios observacionales han analizado el efecto del SAHS y la enfermedad coronaria sobre el riesgo de eventos cardiovasculares. Un estudio observacional en pacientes con SAHS y enfermedad arterial coronaria, demostró que el tratamiento del SAHS se asociaba a un descenso de nuevos eventos cardiovasculares ²⁰⁸. Otro estudio prospectivo observacional evaluó la incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales en hombres sanos, en roncadore, y en pacientes con SAHS tratado y no tratado. En los hombres con SAHS grave no tratado, tanto los eventos fatales como los no fatales se incrementaron notablemente. Por el contrario, en pacientes tratados alcanzaron un nivel similar al observado en los pacientes con roncopatía simple ²⁰⁹. En un estudio observacional que comparaba los resultados cardiovasculares de 107 pacientes tratados con CPAP y 61 pacientes con intolerancia a la CPAP, el número de muertes cardiovasculares fue significativamente mayor en el grupo de no tratados ¹⁰³. Por lo tanto, dados los resultados obtenidos de estudios observacionales, podemos afirmar que el tratamiento con CPAP de los pacientes con SAHS tiene un efecto beneficioso al disminuir el riesgo de eventos coronarios en la población de mediana edad ²¹⁰.

1.2.7. SAHS y mortalidad cardiovascular

Previamente al uso de la CPAP como tratamiento convencional del SAHS^{211,212}, los pacientes tratados mediante tratamiento conservador presentaban una mayor mortalidad que aquellos que habían sido traqueostomizados, a pesar de que estos últimos tenían un IMC mayor y un SAHS más grave²¹³. La mayoría de las muertes eran debidas a eventos cardiovasculares. En un estudio realizado en pacientes con un IAH>20 h⁻¹, la mortalidad resultó ser significativamente menor en aquellos pacientes tratados mediante traqueostomía o CPAP nasal durante ocho años, que en aquellos no tratados o tratados mediante uvulopalatofaringoplastia²¹⁴.

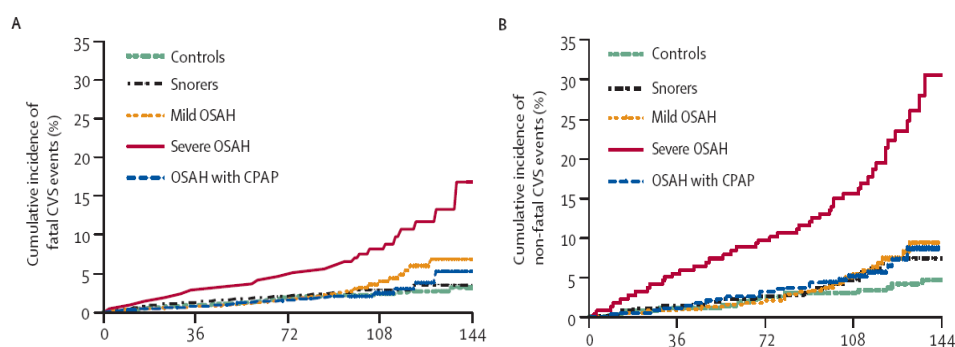
Los estudios longitudinales realizados en poblaciones con SAHS durante los últimos veinte años han clarificado la relación existente entre el SAHS y la mortalidad cardiovascular. Diferentes estudios con un seguimiento extenso de pacientes han puesto de manifiesto que existe un exceso de mortalidad en aquellos sujetos con SAHS que no han recibido tratamiento con CPAP. El estudio de Yaggi et al, realizado en 1022 pacientes sin enfermedad cardiovascular o cerebrovascular previa, demostró que el SAHS supone un factor de riesgo para desarrollar un primer ictus. No obstante no aclaraba si este incremento de mortalidad era debido a causas cardiovasculares, puesto que sólo analizó el incremento de mortalidad general¹⁵³.

Lavie et al, en un estudio realizado en 14.589 pacientes con una media de seguimiento de 4,6 años, observaron que este exceso de mortalidad era debido sobre todo a causas cardiovasculares, y se observaba especialmente en pacientes menores de 50 años. Este estudio, realizado en una amplia cohorte de pacientes

con SAHS jóvenes y de mediana edad, confirmó la existencia de un exceso de mortalidad en este grupo de pacientes ²¹⁵.

En el año 2005, Marín et al demostraron una reducción de la mortalidad, especialmente debida a causas cardiovasculares, en una amplia cohorte de pacientes con SAHS tratados mediante CPAP. En este estudio prospectivo controlado, de una media de 10 años de seguimiento, en el que se estudió a 1.465 pacientes remitidos por sospecha de SAHS, se concluyó que en los pacientes no tratados con SAHS grave el riesgo de padecer un evento cardiovascular mortal está aumentado, y existe una relación dosis-efecto entre la gravedad del SAHS y el riesgo cardiovascular (Figura 5). Del mismo modo, se observó que la roncopatía simple no supone un factor de riesgo cardiovascular ²⁰⁹.

Figura 5. Consecuencias cardiovasculares del SAHS. A la izquierda los eventos fatales (muerte por infarto de miocardio e ictus) en los diferentes subgrupos detallados en la figura, y a la derecha el porcentaje acumulado de eventos cardiovasculares no fatales (infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, cirugía de bypass coronario y angiografía coronaria transluminal percutánea).



Tomado de Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti 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: 1046–1053.

Posteriormente, Young et al observaron en la cohorte de sueño de Wisconsin, con más de mil pacientes y un seguimiento de 18 años, un aumento de mortalidad cardiovascular (HR, 5.2; IC95%, 1.4-19.2) y por todas las causas (HR, 3.0; IC95%, 1.4-6.3) en los pacientes con SAHS grave no tratado, comparados con aquellos individuos que no padecen un SAHS ²¹⁷. Otros grandes estudios también han puesto de manifiesto este exceso de mortalidad, llegando a conclusiones similares ²¹⁸. Trabajos recientes realizados en mujeres con SAHS grave no tratado (HR, 3.50; IC95%, 1.23-9.98) ²¹⁹ y ancianos con SAHS grave no tratado (HR, 2.25; IC95%, 1.41-3.61) ²²⁰ han podido demostrar un exceso de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en estos dos grupos poblacionales, que se reduce hasta niveles semejantes a los sujetos sin SAHS en los pacientes tratados mediante CPAP. Punjabi et al también han demostrado un aumento de mortalidad por todas las causas y especialmente por coronariopatías en los pacientes con SAHS no tratado (2.09; 95% CI: 1.31–3.33) en aquellos pacientes mayores de 40 años en la cohorte de más de seis mil pacientes del SHHS ²²¹.

1.3. PAPEL DEL TRATAMIENTO MEDIANTE CPAP EN EL SAHS.

La CPAP aplicada mediante máscara nasal continúa siendo el tratamiento de primera elección en pacientes con SAHS. Este aparato se compone de una máscara conectada a un ventilador que genera una presión positiva de aire al nivel deseado, actuando a modo de apertura neumática de la vía aérea faríngea ²¹⁶. La presión prescrita se obtiene generalmente por los resultados obtenidos en una poligrafía o polisomnografía nocturna, realizada generalmente en las unidades de

sueño. Esta presión debe ser suficiente para eliminar el ronquido, las apneas y las hipopneas, durante todas las fases del sueño en cualquier posición corporal en la que el paciente se encuentre. Se dispone de suficiente evidencia científica para afirmar que el tratamiento mediante CPAP mejora todos los parámetros que definen el SAHS, incluyendo la somnolencia diurna y la función neurocognitiva del paciente

²²².

A pesar de disponer de un tratamiento efectivo, el mayor problema que se observa en los pacientes con SAHS tratados mediante CPAP, es la falta de adherencia al mismo ^{223,224}. Ello es debido fundamentalmente a que se aplica mediante una máscara facial, y a que en ocasiones, los pacientes no toleran la presión positiva necesaria para impedir el colapso de la vía aérea. Por ello, se sugiere que la educación de los pacientes, juega un papel importante en la adherencia al mismo. Por otra parte, existen maneras efectivas de mejorar tolerancia. Entre ellas se encuentra el uso de humidificadores del aire inspirado, la selección de máscaras apropiadas para cada paciente o el uso de una rampa de presión progresiva. Del mismo modo, un ajuste periódico y el uso de dispositivos de auto-titulación, podrían mejorar la aceptación de los mismos.

1.4. EL SAHS EN EL ANCIANO

1.4.1. Introducción

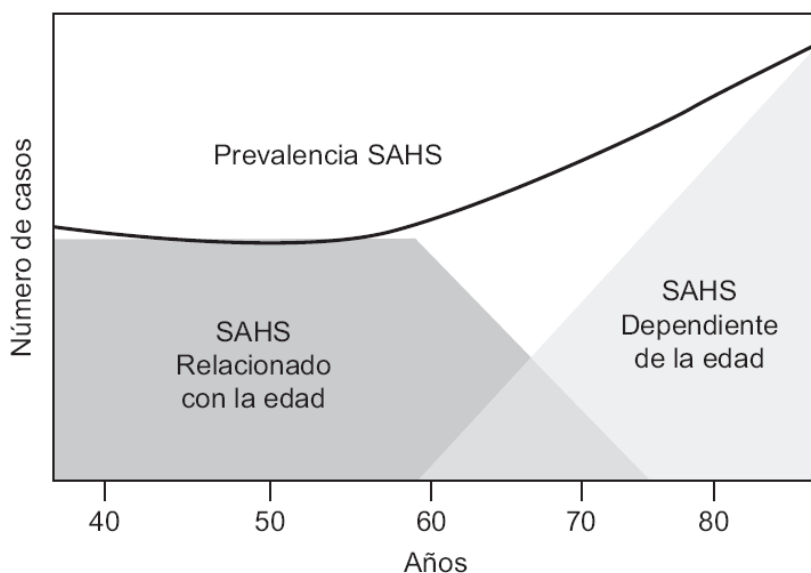
La pirámide poblacional está cambiando debido a que la población que la compone es cada vez más longeva. Se calcula que en el mundo industrializado, las personas nacidas a principios del presente siglo, tendrán una esperanza de vida superior a los 100 años ²²⁵. Esto sin duda supondrá, sin duda, un mayor gasto sanitario debido a que los pacientes que se encuentren en el último cuarto de la vida, darán lugar a un mayor porcentaje de visitas médicas, y éstas deberán recibir un trato diagnóstico y terapéutico similar al recibido por aquellos pacientes más jóvenes. La supervivencia media al nacer estimada en el 2011 en nuestro país era de 79 años para los hombres y 85 para las mujeres, la cual sólo es superada a nivel mundial por la calculada en Japón ²²⁶. Como es de suponer, adquirirán mayor importancia y se deberá incidir más sobre aquellas enfermedades que sean más prevalentes o aquellas en las que nuestro conocimiento actual sea deficitario. Se estima que el SAHS tiene una prevalencia en España del 20% en individuos mayores de 65 años, por lo que se cree que en este grupo poblacional se encuentran 1,7 millones de individuos, pudiendo llegar a duplicarse esta cifra en las próximas tres décadas.

Según los resultados extraídos del SHHS, en el que se estudió a más de 2.500 individuos, en las edades más avanzadas, se produce un incremento del porcentaje de sueño superficial y un decremento del sueño profundo, con una

disminución del tiempo total de sueño, así como una disminución de la eficiencia del mismo y un incremento del número de despertares o *arousals* (pudiendo llegar a 15 episodios por hora de sueño). Estos cambios no resultaban estar tan presentes en el caso de las mujeres ²²⁷. Se cree que estas modificaciones en la cantidad y la calidad del sueño, son debidas tanto a una serie de variaciones neurohormonales como a una serie de factores externos. Las variaciones neurohormonales, vienen dadas por cambios en la secreción endocrina del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal ²²⁸⁻²³², y a cambios en la actividad neurológica ^{233,234}. Entre ellas, cabría destacar una disminución en la concentración de la hormona del crecimiento, variaciones en el eje hipocretina-orexina, cambios en la secreción de melatonina, un aumento del cortisol nocturno y citoquinas inflamatorias (como la interleukina-6), la implicación de los sistemas serotoninérgicos y GABAérgicos, así como la progresiva incapacidad de mantener la regulación homeostática que marca los ritmos circadianos de vigilia-sueño en los individuos de edades avanzadas ²³⁵. Los factores externos que pueden influir en estas modificaciones en la calidad del sueño incluyen los cambios en el estilo de vida con la edad, la dieta, la actividad física o la exposición a la luz ²³⁶. Las comorbilidades crónicas pueden también dar lugar a una desestructuración del sueño, siendo especialmente importantes el insomnio, el síndrome de piernas inquietas, el uso de hipnóticos, las artropatías o el incremento de los trastornos respiratorios del sueño (TRS) ²³⁷⁻²³⁹. Los TRS aumentan con la edad debido a una mayor tendencia al colapso de la vía aérea superior resultante de múltiples factores como son: el aumento de la resistencia de la vía aérea al dormir, la disminución del diámetro de la faringe por depósito de grasa mural, la disfunción muscular faríngea, alteraciones de los reflejos dilatadores de la faringe,

la alteración de la estructura del sueño, una mayor inestabilidad respiratoria durante el sueño (eventos centrales), el periodo posmenopáusico en la mujer, la pérdida de los dientes, o frecuentes comorbilidades que son factores de riesgo, como el ictus, la insuficiencia cardíaca, o el hipotiroidismo. Esta heterogeneidad fisiológica dificulta la determinación del umbral patológico de eventos, a partir del cual un individuo de edad avanzada debe ser tratado ²⁴⁰⁻²⁴². Por ello, Bliwise et al postulan la existencia de dos tipos de SAHS: uno que aparece en las edades medias de la vida, y otro a partir de los 60 años de edad, causado de forma fisiológica por el propio envejecimiento (Figura 6) ²⁴³.

Figura 6. Hipótesis que propone 2 tipos de SAHS, uno relacionado con la edad y otro dependiente de la edad para explicar el incremento en la prevalencia de SAHS en los individuos de edad avanzada.



Adaptado de Bliwise DL. Normal aging. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 26–42.

El número de ancianos está aumentando en nuestro país de manera significativa en los últimos años, así como el número de pacientes de edad avanzada remitidos a las Unidades de Sueño para estudio de un posible SAHS, probablemente como consecuencia de una mayor concienciación de las consecuencias negativas sobre la salud de esta enfermedad. A pesar de que al 60% de los pacientes estudiados se les prescribe el tratamiento con CPAP, sólo uno de cada cuatro estudios se realiza en pacientes ancianos, lo que pone de relieve una falta de evidencia al respecto. Actualmente el Grupo Español de Sueño ha puesto en marcha un ensayo clínico del que pronto se obtendrán resultados, cuyo objetivo es determinar la efectividad del tratamiento con CPAP tanto en la esfera clínica como en la cognitiva. No obstante y a falta de nuevas recomendaciones específicas, las guías vigentes afirman que la edad no debe ser un factor limitante a la hora de decidir el tratamiento de los pacientes de edad avanzada. Además, el límite que determina el punto de IAH patológico en el anciano es difícil de determinar, y probablemente un IAH de 10 h^{-1} considerado como patológico en la población de mediana edad, en los pacientes ancianos se encuentre dentro del rango fisiológico. Por todo ello, descubrir cual es el diagnóstico y tratamiento más apropiado en los pacientes de edad avanzada con SAHS tiene que ser un objetivo primordial en la investigación clínica y aplicada compleja, con el objetivo de adquirir una sólida evidencia científica al respecto ²⁴⁴.

1.4.2. Epidemiología del SAHS en el anciano

Con la edad, se ha demostrado en la población general un incremento fisiológico de la colapsabilidad de la vía aérea, lo cual da lugar a un aumento de los TRS observados²⁴⁰⁻²⁴². Young et al observaron que este aumento de los TRS edad-dependiente, alcanzaba un techo a partir de los 60 años². Durán et al, observaron en una cohorte de 428 individuos con edades comprendidas entre los 71 y los 100 años, que el 20% de los varones y el 15% de las mujeres cumplían criterios para establecer el diagnóstico de SAHS, entendido como un IAH ≥ 10 h⁻¹ con clínica compatible (hipersomnia diurna con una puntuación de Epworth >10)²⁴⁵. Es importante destacar que el cuestionario de Epworth no ha sido validado hasta la fecha para su uso en edades avanzadas. Además, en este grupo poblacional, probablemente el IAH de 10 h⁻¹ forme parte del rango fisiológico para la mayoría de individuos. En este estudio se observó que el 26% de los hombres y el 21% de las mujeres presentaban un IAH mayor o igual a 30 h⁻¹. Esta prevalencia tiende a igualarse en hombres y mujeres en la tercera edad. Otro hecho que es conveniente señalar es que este incremento de los TRS se da en forma de eventos obstructivos y centrales, aunque algunos autores han observado un incremento mayor de eventos centrales^{246,248,249}. Otros autores, como Campos-Rodríguez et al no han observado que la edad sea un factor determinante en el desarrollo de SAHS localizado en la fase REM²⁵⁰.

Con respecto al IAH observado en aquellos pacientes remitidos a unidades de sueño por sospecha de SAHS, no se han encontrado diferencias entre los pacientes de edad avanzada y aquellos de menor edad²⁵¹. En la actualidad, uno de

cada cuatro estudios de sueño realizados en estas unidades (24,3%) son realizados en individuos mayores de 65 años, preferentemente varones. De estos el 70% presentan un IAH > 10 h⁻¹ y de estos el 70% son tratados con CPAP. La actividad asistencial de este grupo poblacional de edad avanzada está aumentando en los últimos años, y sin embargo no disponemos de una evidencia científica contundente sobre el impacto que la enfermedad tiene en ellos, así como de indicaciones claras acerca del diagnóstico y tratamiento del SAHS en los pacientes de edad avanzada²⁵².

1.4.3. Clínica del SAHS en el anciano

La manera en que los pacientes de edad avanzada viven su enfermedad está condicionada en gran medida por la forma de contar o de sentir propia de su edad. En numerosas ocasiones acuden a las unidades de sueño acompañados por compañeros de cama de edad avanzada, con una particular visión de los síntomas. Todo ello hace que la clínica del SAHS sea distinta en este grupo poblacional. Según Young et al, a partir de los 50 años disminuye de forma progresiva el número de roncadore, al mismo tiempo que aumenta el porcentaje de hombres y de mujeres que desconocen que roncan². Este desconocimiento del ronquido y de la presencia o no de apneas junto a la dificultad par establecer la existencia de hipersomnia, hace que sea más difícil detectar la clínica, lo cual condiciona que en el anciano exista un alto porcentaje de infradiagnóstico de SAHS.

Existen varias razones por las que la hipersomnia, relacionada con el SAHS y su gravedad, es con frecuencia más difícilmente identificable en los individuos de

edad avanzada. La hipersomnia es muy prevalente en ancianos y como observaron Bixler et al, aumenta con la edad a partir de los 75 años independientemente de otros factores de confusión ²⁵³. Entre otros factores, como estudiaron Whitney et al, además de con la edad, la obesidad, las comorbilidades crónicas cardiorrespiratorias y las que provocan dolor físico, los psicotropos, la desestructuración del sueño, la peor calidad de vida y el descenso de la actividad motora, son factores que contribuyen al exceso de hipersomnia ²⁵⁴. La hipersomnia es en ocasiones percibida por los ancianos como algo propio de la edad, lo que hace que no consulten al médico por ella. Esto ocurre con mayor frecuencia en el sexo femenino y lleva al infradiagnóstico ²⁵⁵. A pesar de que algunos autores han observado un grado de hipersomnia similar, entre los ancianos es más frecuente la clínica no típica. Esto hace que se trate de un grupo con una clínica paucisintomática, a pesar de que esta sea frecuente, sobre todo en aquellos pacientes con perfil de SAHS y rasgos cardiovasculares o neurocognitivos ²⁵¹. Es importante destacar la dificultad de la medición de la hipersomnia en el anciano, ya que como hemos comentado previamente, el cuestionario de Epworth en ocasiones no es apropiado para este grupo poblacional (incluye preguntas relacionadas con la conducción, y en este grupo de individuos un porcentaje muy alto de pacientes no conduce), en el cual todavía no ha sido validado.

Todos estos factores hacen que tanto los datos clínicos como antropométricos tengan un valor predictivo más limitado que en pacientes jóvenes, por su menor especificidad, dificultad de su medición, y la presencia de mecanismos adaptativos ²⁵⁶. Muchos de estos pacientes acuden a las consultas de sueño por síntomas relacionados con la esfera neurocognitiva y cardiovascular (síntomas

depresivos ^{257,258}, crisis epilépticas ²⁵⁹, glaucoma ²⁶⁰, nicturia ²⁶¹, caídas frecuentes ²⁶², demencia ^{263,264} o eventos cardiovasculares ^{140,162,265}), los cuales parecen relacionarse con la presencia de SAHS. Ello condiciona que exista una clara discordancia entre la probabilidad pretest de SAHS (muy marcada por la clínica), y la probabilidad real de padecer esta enfermedad ²⁶⁶.

1.4.4. Diagnóstico del SAHS en el anciano

Debido a la elevada presión asistencial que ha ido en aumento los últimos años y la escasa disponibilidad de la polisomnografía (PSG), los dispositivos utilizados para medir las variables neurofisiológicas se han ido simplificando técnicamente, lo cual ha supuesto una ligera pérdida en la eficacia diagnóstica que ha sido asumible. Se prefiere, sin embargo, el uso de la PSG tras un resultado negativo en la prueba de sueño simplificada, en aquellos pacientes con patología cardiopulmonar de base, inestabilidad del sueño, toma de psicotropos que alteren la arquitectura del sueño o la sospecha de diagnósticos alternativos ²⁶⁷. Ciertas patologías son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, como el síndrome de piernas inquietas, o la mayor frecuencia de eventos centrales ²⁶⁸. Los dispositivos simplificados poseen la ventaja de permitir que el paciente descanse en su ambiente habitual. Sin embargo plantean otros inconvenientes como la menor habilidad del anciano en el manejo de estos dispositivos, los frecuentes despertares por nicturia o las alteraciones neurocognitivas. Todo ello da lugar a un aumento de registros no válidos mediante estos dispositivos ²⁶⁹. Los pacientes de edad avanzada por tanto, además de tener una clínica paucisintomática, requerirán de

dispositivos validados específicamente para ellos, ya que en este momento, la validación de los mismos en este grupo de edad no ha sido probada.

1.4.5. Impacto del SAHS en el anciano

Hasta la fecha se desconoce cual es el punto de corte de IAH que debe ser considerado como patológico en el anciano, debido a que existen pocos estudios a este respecto. Del mismo modo que tampoco se conoce que porcentaje de TRS son debidos a la edad del paciente y no tienen un impacto negativo sobre el mismo, ni que síntomas clínicos debemos tener en cuenta para el diagnóstico.

1.4.5.1. Calidad de vida

El exceso de los TRS y la hipersomnia diurna se han asociado a un empeoramiento en la calidad de vida. Stepnowsky et al observaron un descenso en la calidad de vida significativo en aquellos pacientes que presentaban un IAH mayor a 15 h^{-1} ²⁷⁰. Baldwin et al observaron al estudiar los individuos mayores de 65 años del SHHS, un impacto significativo en la calidad de vida medida mediante el cuestionario SF-36, a partir de un IAH mayor a 30 h^{-1} ²⁷¹. Asimismo se observó un descenso de la puntuación en todas las dimensiones del cuestionario en aquellos pacientes con una puntuación en el cuestionario de Epworth mayor a 11. En un estudio reciente se ha observado que las variables que influyen de manera significativa en la calidad de vida de los pacientes jóvenes por orden de importancia son: la hipersomnia, la edad, el IMC y el IAH. Sin embargo en este mismo estudio

se observó que en los individuos de edad avanzada las variables que más influían eran las comorbilidades y la propia edad, por encima de las variables de sueño y la hipersomnia⁸. Por el contrario otros autores, como Kezirian et al no han objetivado asociación entre la calidad de vida de varones de edad media de 76 años, medida mediante el cuestionario de Pittsburg (PSQI) y el FOSQ, y el IAH²⁷².

1.4.5.2. Consecuencias cardiovasculares

Hasta el momento, pocos han sido los estudios realizados en pacientes ancianos para analizar las consecuencias cardiovasculares del SAHS. Chung et al observaron una correlación entre los niveles de proteína C reactiva (PCR) y el IAH^{273,274}. Roche et al objetivaron una relación significativa entre la PCR y el índice de desaturación de oxihemoglobina (ODI) mayor de 10, no existiendo esta relación con el IAH²⁷⁵. Esto pone de manifiesto la relación de la hipoxemia nocturna y el aumento del riesgo cardiovascular. Nieto et al observaron en la cohorte del SHHS, que el IAH y la hipoxemia se asociaba una disfunción endotelial medida mediante el flujo de la arteria braquial²⁷⁶. Esta relación era más intensa en los pacientes menores de 80 años, por ello se postula que es posible que exista un factor protector o resistente en estos individuos resultante de la presencia prolongada de apneas e hipoxemia. Esto podría explicar el hecho de que exista una menor mortalidad debida al SAHS en edades avanzadas, como sugieren algunos autores^{215,277}. Algunos autores relacionan la presencia de los TRS centrales con un empeoramiento en la función sistólica y la presencia de fibrilación auricular. Del mismo modo se cree que el aumento de eventos obstructivos da lugar a extrasistolia

ventricular nocturna^{131,278,279}. Edershow et al observaron un incremento de las cifras tensionales nocturnas sistólicas y diastólicas en aquellos pacientes con un IAH superior a 15 h^{-1} ²⁸⁰. Otros grandes estudios que no excluyen pacientes de edad avanzada, observan un aumento de riesgo cardiovascular en el SAHS, tendiendo a ser mayor en pacientes de menor edad. Con respecto a la relación del SAHS con el ictus, Muñoz et al, en un estudio realizado en pacientes con edades superiores a los 70 años, observaron un riesgo ajustado de ictus 2,5 veces mayor en los que presentaban una IAH mayor de 30 h^{-1} ³⁶⁵. Los resultados de este estudio fueron similares a los obtenidos en otros estudios donde no se excluyeron los pacientes ancianos, aunque suponían la población predominante^{140,143,153,162}. Otros autores, sin embargo, no han encontrado una relación significativa entre los TRS y los eventos cardiovasculares en este grupo de población²⁸¹⁻²⁸³.

Por tanto, las consecuencias cardiovasculares del SAHS han sido objeto de numerosos estudios en la población general de mediana edad, en aquellos estudios en los que no se excluye a los pacientes ancianos, donde se ha observado un incremento en el riesgo cardiovascular incluso en pacientes con SAHS leve-moderado^{209,284-286}.

1.4.5.3. Mortalidad

En general, los estudios realizados hasta la fecha de mortalidad del SAHS, no incluyen a sujetos mayores de 65 años. Por ello, se mantiene la controversia sobre si la presencia de un SAHS produce un exceso de mortalidad general en ancianos.

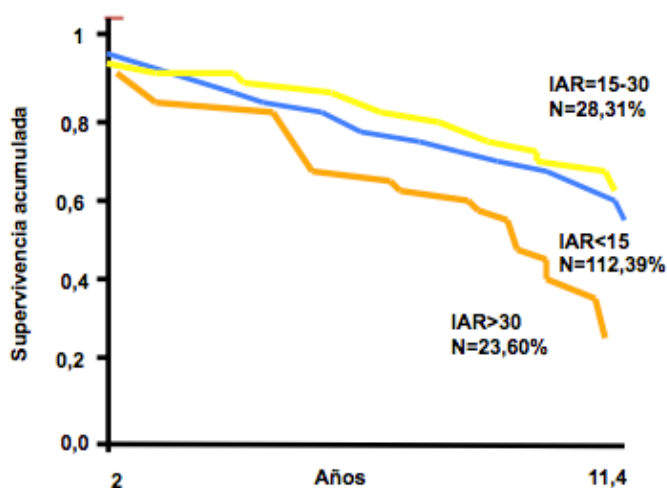
1.4.5.3.1. Mortalidad cardiovascular

Algunos estudios han observado un mayor riesgo ajustado de morbilidad cardiovascular en ancianos con SAHS (cifras tensionales nocturnas, eventos cardiovasculares o taquiarritmias)^{2,240,287}. Sin embargo, hasta la fecha los estudios realizados, no han demostrado un aumento de mortalidad cardiovascular en los pacientes ancianos con SAHS²⁸⁸, exceptuando el estudio de Martínez-García et al () en el que se observó un aumento de la mortalidad como consecuencia del SAHS en este grupo de pacientes²²⁰.

He et al observaron un exceso de mortalidad en aquellos individuos con un IAH mayor de 20 h⁻¹, dependiente de la edad, ya que sólo era significativo en aquellos individuos menores de 50 años²¹⁴. Estudios más recientes han puesto de manifiesto un exceso de mortalidad en pacientes con exceso de TRS^{289,290}, sobre todo en los individuos de menor edad que no siguieron tratamiento con CPAP. Otros autores, como Ancoli-Israel et al²⁹¹, observaron en pacientes mayores de 65 años una mayor mortalidad en pacientes con un IAH mayor a 30 h⁻¹ en un periodo de seguimiento de once años (Figura 6). Este aumento de mortalidad, no parecía estar relacionado de manera directa con el IAH, sino con un exceso de patología cardiovascular resultante, que sí se relacionaba directamente con este exceso de mortalidad. Martínez-García et al observaron en individuos mayores de 73 años, que aquellos pacientes con un SAHS no tratado y un IAH superior a 20 h⁻¹, presentaban un exceso de mortalidad entre 1,6 y 2,7 veces superior a aquellos que no padecían un SAHS, o que lo padecían y estaban tratados de forma efectiva mediante CPAP¹⁴³. Parra et al en un estudio de dos años de seguimiento de

pacientes con una media de edad de 72 años, observaron que a cada incremento de un punto del IAH, se evidenciaba un incremento del 5% de mortalidad ¹⁴². De acuerdo con la evidencia arrojada por todos estos estudios, podríamos afirmar que el aumento de los TRS (sobre todo IAH mayor de 30 h⁻¹), supone un aumento de la mortalidad general y de la mortalidad cardiovascular, siendo ésta menor en individuos de edad avanzada. Una explicación a ello podría ser que la resistencia prolongada en el tiempo a las apneas, hipopneas y desaturaciones nocturnas durante el sueño producidas por el SAHS convierten a estos pacientes adaptados progresivamente en supervivientes.

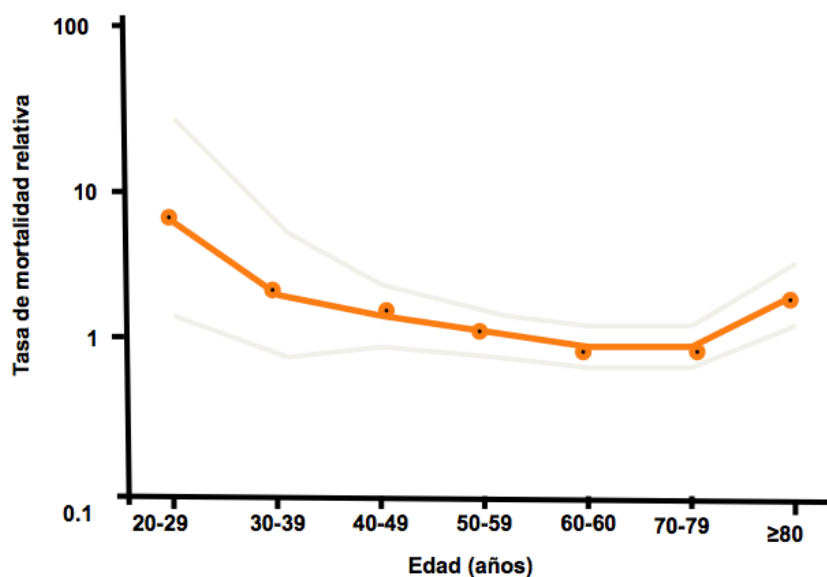
Figura 6. Supervivencia estimada (con los tamaños muestrales y el porcentaje de mortalidad) para los ancianos con un índice de alteración respiratoria (IAR) <15, IAR=15-30 y IAR ≥30 (Mantel-Cox, p=0,0034)



Adaptado de Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al. Morbidity, mortality and sleep disordered breathing in community dwelling elderly. Sleep. 1996;19:277–82.

Lavie et al, en una cohorte de 14.583 sujetos seguidos durante cuatro años, observaron que en aquellos sujetos que presentaban un IAH mayor de 30 h⁻¹, el exceso de mortalidad sólo era identificable en los varones menores de 50 años ajustado por edad e IMC (Figura 7) ²¹⁵.

Figura 7. Tasas de mortalidad general e intervalos del 95% de confianza (IC95%) por grupos de diez años en hombres con un índice de alteración respiratoria >30 en relación con la tasa de mortalidad general en la población general en Israel**p<0,01#P<0,007; valores de p ajustados para múltiples comparaciones 0.007.



Adaptado de Lavie P, Lavie L, Herer P. All cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J.* 2005;27:1–7.

Un hecho que llama la atención de este estudio es que los pacientes con más de 70 años presentaban una mortalidad menor que aquellos de menor edad. Los autores explican este hecho como resultante de un mecanismo protector como consecuencia de las apneas en individuos de edad avanzada ^{215,277,286}, aunque no se puede descartar que esta diferencia no sea debida a limitaciones relativas a sesgos de gravedad, adherencia al tratamiento con CPAP, o cambios en los TRS a lo largo del tiempo de seguimiento. Este resultado paradójico se explicó posteriormente por los mismos autores por lo que conocemos como la hipótesis del “precondicionamiento isquémico” ^{277,292,293}, que atribuye el descenso de mortalidad a la adaptación anatómica (colaterales coronarias) y funcional (resistencia a la hipoxia intermitente) de los ancianos que han sobrevivido a un SAHS, que posiblemente padecen desde años atrás. Esta hipótesis sostiene que la hipoxia intermitente de larga evolución podría generar la formación de una neovascularización colateral (acción realizada a través del factor inducible por hipoxia-1 [HIF-1]) sobre la concentración de VEGF (vascular endotelial growth factor) que es el factor vasculogénico más importante conocido. Recientemente ha sido confirmada esta hipótesis al observar que aquellos pacientes con oclusión coronaria y SAHS presentan un mayor número de colaterales neoformadas que teóricamente les protegerían de la muerte tras un evento coronario.

Punjabi et al, analizando el subgrupo de pacientes mayores de 70 años de ambos sexos en la cohorte del Sleep Heart Health Study, no observaron un exceso de mortalidad general en relación con la gravedad del SAHS ²²¹.

Martínez-García et al en un estudio reciente en el que se incluyeron 939 ancianos estudiados por sospecha de SAHS, demostraron una asociación

independiente entre el SAHS grave no tratado mediante CPAP y la mortalidad cardiovascular (HR 2.33; IC95%, 1.24-4.42; $p=0.01$). Los pacientes tratados con CPAP y aquellos con SAHS leve-moderado sin CPAP presentaron una mortalidad similar a los sujetos control. El incremento de mortalidad cardiovascular global fue debido al aumento en la mortalidad por ictus e insuficiencia cardíaca, pero no por cardiopatía isquémica. Los autores concluyeron que el SAHS grave no tratado es un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular en ancianos, y que el tratamiento con CPAP reduce el exceso de mortalidad a niveles semejantes a los del grupo control sin SAHS ²²⁰. Estos resultados van a favor de esta hipótesis, al observar que, incluso en los pacientes ancianos con SAHS grave no tratados, no se produjo un incremento de la mortalidad por cardiopatía isquémica respecto a los ancianos libres de enfermedad. Sin embargo, y en contrapartida, en dicho estudio se observa un incremento de la mortalidad cardiovascular global como consecuencia del aumento de mortalidad por ictus e insuficiencia cardíaca en ancianos con SAHS grave no tratado.

1.4.5.3.2. “Ischemic preconditioning hypothesis”

Los pacientes con SAHS presentan morbilidad cardiovascular significativa, y ésta aumenta a medida que aumenta la gravedad del SAHS ²⁹⁴⁻²⁹⁶. Ciertos mecanismos, tales como: la activación simpática, los cambios en la presión intratorácica, el estrés oxidativo, la activación de los procesos celulares inflamatorios y la intolerancia a la glucosa, podrían estar implicados en este aumento de morbilidad cardiovascular ^{51,297,298}. En estudios de mortalidad en SAHS,

este aumento de mortalidad se observó predominantemente en pacientes de menos de 50 años ^{214,215,299-301}. Los pacientes mayores de 50 años, a pesar de presentar más factores de riesgo y estar expuestos a la misma hipoxia nocturna y fragmentación del sueño, parecen no presentar mayor riesgo de muerte comparado con la población general. Así, algunos autores no encuentran diferencias dependientes de la edad entre jóvenes y ancianos en una amplia base de pacientes de todas las edades. En los pacientes no tratados de mediana edad, se observa un aumento de incidencia de hipertensión y cardiopatía isquémica ^{302, 303}.

El tratamiento con CPAP nasal parece reducir la tasa de mortalidad, así como la incidencia de eventos cardiovasculares no fatales en los pacientes con SAHS, en estudios en los que se incluyen pacientes de todas las edades ²⁰⁹. Sin embargo este descenso no se puede explicar sólo por diferencias relativas a la edad. Se cree que podría estar explicado por una adaptación exitosa al SAHS y los eventos apnéicos que lo caracterizan mediante un mecanismo adaptativo, el cual se conoce como “precondicionamiento isquémico”.

El preconditionamiento isquémico confiere, mediante isquemia subletal repetida, una protección contra el infarto de miocardio y futuros eventos isquémicos, resultado del desarrollo de colaterales coronarias en respuesta a la hipoxia intermitente. La formación de colaterales tiene una amplia variabilidad entre pacientes. Se propuso que este desarrollo se produce en respuesta a la isquemia cardíaca intermitente y la consecuente hipoxia tisular, posiblemente mediante señales bioquímicas que regulan al alza la expresión de múltiples genes responsables de la producción de factores angiogénicos, sobre todo VEGF. A pesar de los hallazgos contradictorios en la asociación entre SAHS y los niveles de VEGF

en la circulación, la amplia variabilidad interindividual en la capacidad de inducir VEGF en los monocitos en respuesta a un estímulo hipóxico bien definido y la correlación entre los niveles de VEGF-mRNA y los scores de colateralización en pacientes con enfermedad coronaria apoyan esta hipótesis ³⁰⁴. De igual manera, la evidencia de que las variaciones en el genotipo HIF-1 α influyen en el desarrollo de arterias colaterales coronarias en pacientes con arteriopatía coronaria significativa, nos sugiere que quizás exista una base genética en estas diferencias interindividuales ³⁰⁵. Es posible que los pacientes con SAHS que genéticamente presentan una mayor sensibilidad a la hipoxia sean más propensos a desarrollar colaterales coronarias en respuesta a la hipoxia intermitente, y ello les confiere mayor protección cardiovascular. Además, el hecho de que se hallen aumentadas las especies reactivas de oxígeno, que juegan un papel fundamental en la expresión de HIF-1 α y la formación de colaterales, apoya la teoría de este aumento de la colateralización en el SAHS ³⁰⁶.

Steiner et al expusieron la primera evidencia preliminar que sustentó la hipótesis en humanos, al demostrar que el desarrollo de colaterales coronarias se asocia significativamente al SAHS. Para ello seleccionaron 190 pacientes consecutivos que iban a ser intervenidos de angiografía coronaria selectiva con sospecha de SAHS y enfermedad arterial coronaria. A todos aquellos pacientes con oclusión completa de al menos un vaso, se les realizó una poligrafía nocturna. 15 de los 34 pacientes presentaron un IAH mayor a 10 h⁻¹. A pesar de que no existían diferencias significativas entre los pacientes con y sin SAHS en cuanto a características demográficas, clínicas y de función cardíaca, exceptuando niveles más altos de PA en el grupo de SAHS, los pacientes con SAHS mostraron un mayor

desarrollo de colaterales evidenciado como un score Rentrop mayor (2.4 ± 0.7 vs. 1.6 ± 1.2 , $p < 0.02$). De hecho la colateralización coronaria presentaba un mayor desarrollo en los pacientes con SAHS a pesar de que su TA era mayor en comparación a los sujetos sin SAHS ³⁰⁷. Estudios previos habían demostrado que una PA mayor se relaciona de manera inversa con la presencia y desarrollo de colaterales coronarias ³⁰⁸. Estos resultados avalan la hipótesis de adaptativa en ancianos con SAHS. Sin embargo no se estudió los niveles de VEGF ni de otros factores angiogénicos, por tanto no podemos asegurar con certeza que sus hallazgos se deba a remodelado cardíaco en respuesta a ciclos nocturnos repetidos de hipoxia-reoxigenación.

Los estudios realizados en roedores sometidos a hipoxia intermitente similar a la que se produce en el SAHS, refuerzan la teoría expuesta por Steiner et al. Se ha observado que el corazón de estas ratas sometidas a hipoxia intermitente está protegido frente a las lesiones postisquémicas. Esta cardioprotección está directamente relacionada con la dosis de genes HIF-1 α ³⁰⁹. Sin embargo, también la intensidad, duración e intermitencia de la hipoxia parecen ser claves. Estos efectos cardioprotectores están mediados por la proteína-quinasa C y estimulados por la proteína-quinasa activada por mitógeno p38 y la Erk1/2 ³¹⁰. La contractilidad del ventrículo izquierdo también mejoró en los ratones que sufrieron hipoxia intermitente ³¹¹. A pesar de que el estudio de Steiner et al está realizado en una muestra relativamente pequeña de pacientes y que los mecanismos que mejoran la colateralización coronaria en SAHS no son claramente conocidos, abren la puerta a un posible mecanismo adaptativo que podría explicar la tendencia al descenso en la mortalidad con la edad ²⁹³.

1.4.5.4. Alteraciones neurocognitivas

En población general se ha demostrado que el SAHS da lugar a una serie de alteraciones neurocognitivas como son: el déficit de atención, la vigilancia psicomotora, déficit en la capacidad motora, en las habilidades de construcción y la velocidad de respuesta ³¹². Sin embargo, en ancianos, estas alteraciones en ocasiones son debidas al resultado de la propia edad, por lo que se convierten en factores de confusión en la evaluación de las mismas. Phillips et al observaron que en pacientes mayores de 50 años, un IAH mayor de 5 h⁻¹ producía un deterioro cognitivo significativo ^{313,314}. El seguimiento de los pacientes fue de tres años, lo que supone una limitación a la hora de sacar conclusiones consistentes. Cohen-Zion et al observaron un deterioro cognitivo objetivable en pacientes ancianos sometidos al cuestionario Mini-Mental ³¹⁵.

Las dos alteraciones neurocognitivas más frecuentemente asociadas a un exceso de TRS en el anciano, que en ocasiones se presentan unidas, son la demencia y la depresión ³¹⁶. Estas podrían ser el resultado de la fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente nocturna ³¹⁷. Algunos autores han relacionado la gravedad del SAHS con la presencia de enfermedad de Alzheimer ^{318,319}. Con la base científica disponible hasta el momento, a pesar de que no existe hasta el momento suficiente evidencia científica, podríamos decir que las alteraciones neurocognitivas presentes en el paciente anciano que padece un SAHS se producen sobre todo en individuos con un IAH superior a 30 h⁻¹, o un IAH menor si se acompaña de hipersomnia patológica.

1.4.5.5. Consecuencias económicas.

Probablemente el mayor gasto de los pacientes ancianos con SAHS, esté relacionado con las consecuencias cardiovasculares del mismo y la toma de psicotropos. Algunos autores han demostrado que aquellos pacientes que presentan SAHS generan prácticamente el doble de gasto sanitario que aquellos que no lo padecen. Entre los pacientes con SAHS, los ancianos generan a su vez el doble de gasto sanitario que los más jóvenes ³²⁰.

1.4.6. Tratamiento

Hace ya más de un cuarto de siglo que se prescribió el primer tratamiento con CPAP. Sin embargo, a pesar de ello, no existen ensayos clínicos realizados exclusivamente en ancianos que demuestren la efectividad del tratamiento en relación a los síntomas o la estructura del sueño. Las decisiones terapéuticas actuales están basadas en resultados de ensayos clínicos realizados en población general, y las recomendaciones del Consenso Nacional sobre SAHS son que la edad no debe suponer un obstáculo para el tratamiento con CPAP en ancianos ²⁶⁶.

1.4.6.1. Ensayos clínicos aleatorizados.

En general, los ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con SAHS, han sido realizados en pacientes con edades inferiores a los 60 años. Los primeros ensayos clínicos realizados en SAHS estaban encaminados a demostrar la

efectividad del tratamiento con CPAP sobre la sintomatología. Posteriormente el objetivo de los mismos pasó a ser el efecto sobre la patología cardiovascular. De forma global, el resultado de los primeros estudios realizados fue que el tratamiento con CPAP disminuye de forma significativa los TRS, lo cual normaliza la arquitectura del sueño con una disminución de la fase I de sueño superficial e incremento de las fases de sueño profundo. El resultado de esto es una mejoría en los síntomas relacionados con el SAHS, especialmente de la hipersomnia. El efecto de la CPAP sobre las variables neurocognitivas no ha obtenido resultados homogéneos en los diferentes estudios. Chong et al observaron una mejora significativa en la hipersomnia tras seis semanas de tratamiento en pacientes con Alzheimer, con buena tolerancia ³²¹. Los resultados referentes al efecto en la calidad de vida son inconsistentes. Con respecto a los efectos cardiovasculares, Zhang et al, en un estudio realizado en pacientes mayores de 60 años con un IAH medio de 37 h^{-1} , no hallaron deterioro en las variables analíticas estudiadas (hematocrito, viscosidad sanguínea, agregación plaquetaria, coagulabilidad y niveles de fibrinógeno) ³²². Hsu et al no observaron efectos del tratamiento mediante CPAP sobre la somnolencia, la calidad de vida o la recuperación neurológica en pacientes con un IAH por encima de 30 h^{-1} que habían sufrido un ictus, aunque se trata de un estudio con tan sólo 30 pacientes y la adherencia a la CPAP fue muy baja ³²³. El resto de estudios que no excluyen a pacientes ancianos obtuvieron resultados dispares. Barbé et al, y Durán et al, demostraron que existe un descenso aproximado de 2 mmHg de las cifras tensionales de los pacientes con buena tolerancia a la CPAP ^{324,325}. Parra et al no observaron un efecto significativo en la recuperación funcional, la calidad de vida o la mortalidad, en un estudio de dos años

de seguimiento en pacientes en fase aguda de ictus ³²⁶. Por tanto parecen necesarios estudios focalizados en el análisis por edades, sobre todo en los estudios de morbilidad y aquellos que analizan el efecto de la CPAP sobre la HTA.

1.4.6.2. Estudios observacionales.

Existen pocos estudios que analicen el efecto de la CPAP en ancianos, y la mayoría de ellos se centran en la enfermedad cerebrovascular y los trastornos neurocognitivos. Aloia et al observaron en un pequeño grupo de pacientes, que tras tres meses de tratamiento, en aquellos con un IAH mayor de 10 h⁻¹ se producía una mejoría en la capacidad de atención y en las actividades psicomotoras y verbales ³²⁷. Martínez-García et al observaron una mejoría de la hipersomnia tanto en pacientes jóvenes como mayores, a pesar de que en estos últimos la mejoría de la calidad de vida tras el tratamiento fue menor ⁸. Marín et al observaron un efecto positivo sobre los eventos cardiovasculares mortales y no mortales en los pacientes que toleraron la CPAP ²⁰⁹. En dos estudios de pacientes seguidos dos y cinco años, la CPAP demostró reducir la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares (sobre todo de un segundo ictus) así como la mortalidad, llegando esta a igualarse a los pacientes sin SAHS o con enfermedad leve ^{140,143}.

Martínez-García et al, en un estudio reciente realizado exclusivamente en ancianos observaron un exceso de mortalidad cardiovascular en ancianos de ambos

sexos con SAHS grave no tratado, consiguiendo el tratamiento con CPAP disminuir este exceso de mortalidad a niveles semejantes a los ancianos sin SAHS ²²⁰.

1.4.6.3. Cumplimiento de la CPAP.

Existen una serie de características asociadas a un peor cumplimiento de la CPAP, como son: vivir sólo, menor sintomatología, alteraciones cognitivas, comorbilidades o deficiencias neurológicas ³²⁸. A pesar de ello, los pacientes ancianos tienen un cumplimiento similar a los jóvenes ³²⁹. Kotsikas et al observaron una menor resistencia de las vía aéreas en ancianos debido a un menor tono muscular y una mayor distensibilidad, lo cual daba lugar a que estos precisaran una presión 2,5 mmHg menor que los pacientes más jóvenes ³³⁰. Este hecho podría explicar la adherencia similar en pacientes de edad avanzada y pacientes jóvenes.

II. JUSTIFICACIÓN

"Lo que no sé, tampoco creo saberlo"

Platón (427-347 a. C.).

El SAHS es una patología muy frecuente en la población general y su prevalencia aumenta con la edad, llegando a triplicarse en los ancianos respecto a las edades medias. En España, se estima que la prevalencia del SAHS es del 20% de los individuos mayores de 65 años ^{2-5,244}, lo que suponen casi dos millones de ancianos, y esta cifra podría llegar a duplicarse en las próximas tres décadas. Un estudio reciente en el que se analizan más de 50.000 estudios de sueño, demuestra que en España en la actualidad sólo uno de cada cuatro estudios realizados en las unidades de sueño (24,3%) se realizan en individuos mayores de 65 años. De ello se desprende que más del 60% de los ancianos serán tratados con CPAP, y sin embargo apenas existen estudios específicos para este grupo de edad sobre el diagnóstico y manejo de esta enfermedad. Esta circunstancia viene agravada en parte por el incremento fisiológico con el paso del tiempo del número de trastornos respiratorios durante el sueño, lo cual supone, probablemente, el mayor obstáculo a la hora de definir, diagnosticar y tratar el SAHS en ancianos. Ello da lugar a que en ocasiones sea difícil discernir cual es el punto de corte en el número de estos trastornos a partir del cual un individuo de edad avanzada padece un SAHS ²⁴⁰⁻²⁴².

No deja de ser sorprendente que a pesar de tratarse de un grupo poblacional cuya actividad asistencial ha ido en aumento en los últimos años, no dispongamos de evidencia científica contundente sobre el impacto de la enfermedad, así como indicaciones claras sobre el diagnóstico y tratamiento en pacientes ancianos.

Por otro lado, la población es cada vez más longeva, calculándose que las personas nacidas a principio de este siglo tendrán una esperanza de vida superior a los cien años ²²⁵. Esta circunstancia dará lugar invariablemente a un mayor gasto sanitario, puesto que estos individuos realizarán en el último cuarto de su vida un

mayor porcentaje de visitas médicas, requiriendo un trato diagnóstico y terapéutico al menos tan bueno como el recibido por los pacientes de menor edad. De ello se deduce que en unos años, adquirirán mayor importancia aquellas enfermedades más prevalentes de las que se disponga de menor evidencia científica, y mejorarla se convertirá en un objetivo primordial.

El SAHS constituye un problema de salud pública de primera magnitud con un elevado consumo de recursos ³²³. Hace sólo apenas dos décadas, era considerado como una mera curiosidad, sin embargo hoy en día alcanza una relevancia similar a la que representan otras patologías como la DM o la HTA. El principal factor de riesgo de la misma es la obesidad, cuya prevalencia ha ido en aumento durante los últimos años por lo que la tendencia en la evolución del SAHS es al crecimiento. Constituye, por tanto, una enfermedad con una elevada prevalencia en la población general que ha demostrado ser capaz de provocar un incremento en la morbi-mortalidad a corto y largo plazo, y que además tiene un impacto negativo en la calidad de vida de aquellos que la padecen ⁸⁻¹². En la actualidad disponemos de herramientas diagnósticas suficientemente válidas, así como de un tratamiento que ha demostrado ser muy coste-efectivo en las formas graves de la enfermedad, la CPAP. Los costes directos e indirectos de la enfermedad son difíciles de calcular, a pesar de lo cual hoy sabemos que la población con SAHS grave no tratado consume tres veces más recursos que aquella con SAHS tratado mediante CPAP o aquellos individuos sin SAHS ^{14,15}.

La patología cardiovascular es en la actualidad la primera causa de muerte en España ¹⁷ y supone un coste de casi 7.000 millones de euros al año a nuestro sistema sanitario, una cantidad que se eleva hasta los 181.000 millones en el

conjunto de la Unión Europea. Los 4.000 millones que invierte la sanidad española en el tratamiento de estas patologías suponen un 7.1% de todo el gasto sanitario nacional, lo que pone de relieve que las enfermedades cardiovasculares representan la mayor carga económica en España y en la Unión Europea. El mayor coste de estas enfermedades es el generado por la cardiopatía isquémica, y en menor medida por las enfermedades cerebrovasculares. Ambas suponen un 47% del gasto total anual. El coste anual de las enfermedades cerebrovasculares en España es de 1.200 millones de euros, mientras que el coste de la cardiopatía isquémica es de casi el doble ¹⁸. En consecuencia, la morbilidad cardiovascular asociada al SAHS genera unos costes muy elevados para nuestro sistema sanitario, al mismo tiempo que es responsable de un elevado porcentaje de discapacidades. Por tanto, consideramos que los eventos cardiovasculares no mortales generados por el SAHS y las posibles consecuencias del tratamiento mediante CPAP sobre su incidencia, deben suponer una prioridad en la investigación médica.

Si bien disponemos de una creciente evidencia científica sobre el papel protector que supone el tratamiento con CPAP en las complicaciones cardiovasculares mortales y no mortales atribuibles al SAHS, pocos son los estudios hasta la fecha que analicen de manera exclusiva el efecto de la CPAP en los individuos de edad avanzada sobre la esfera cardiovascular, como es el estudio realizado previamente por nuestro grupo en el que se estudió los eventos cardiovasculares mortales, y se observó que el SAHS grave no tratado es un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular en ancianos, y que el tratamiento con CPAP reduce el exceso de mortalidad a niveles semejantes a los del grupo control sin SAHS ²²⁰. No obstante, este estudio analizó exclusivamente los

eventos cardiovasculares mortales, por lo que desconocemos cual es el efecto del SAHS en los eventos cardiovasculares no mortales, así como el efecto del tratamiento con CPAP sobre los mismos. Los eventos cardiovasculares no mortales suponen una carga muy importante en términos de salud, calidad de vida y coste económico. Dada la implicación social y económica que tienen estos para la salud pública, nos propusimos llevar a cabo un estudio prospectivo observacional de siete años de seguimiento, con el objetivo de analizar el impacto a largo plazo del SAHS y el tratamiento con CPAP en la incidencia de eventos cardiovasculares no mortales.

III. HIPÓTESIS

“El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra.”

Claude Bernard (1813-1878).

A la vista de los resultados alcanzados sobre un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mortales en el anciano y el efecto positivo de la CPAP sobre este incremento de riesgo, consideramos dos hipótesis de trabajo que se desean confirmar en nuestro estudio:

1. El SAHS en ancianos es un factor de riesgo independiente para sufrir eventos cardiovasculares no mortales.

2. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior (CPAP) reduce el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares no mortales a un nivel similar a aquellos ancianos sin SAHS.

IV. OBJETIVOS

“El motivo no existe siempre para ser alcanzado, sino para servir de punto de mira.”

Joseph Joubert (1754-1824).

El objetivo principal que pretendemos alcanzar para confirmar nuestras hipótesis es analizar el papel del SAHS en el riesgo de padecer eventos cardiovasculares no mortales en ancianos y el efecto del tratamiento mediante CPAP sobre esta relación.

Los objetivos secundarios del estudio que analizaremos de manera específica serán los tres que se exponen a continuación: 1. Analizar si el SAHS es un factor de riesgo independiente para sufrir episodios de fibrilación auricular no mortal en ancianos, y el efecto del tratamiento mediante CPAP sobre estos. 2. Analizar si el SAHS es un factor de riesgo independiente para sufrir ictus no mortales en ancianos, y el efecto del tratamiento mediante CPAP sobre los mismos. 3. Analizar si el SAHS es un factor de riesgo independiente para sufrir episodios de insuficiencia cardíaca no mortal en ancianos, y el efecto del tratamiento mediante CPAP sobre estos. 4. Analizar si el SAHS es un factor de riesgo independiente para sufrir eventos isquémicos cardíacos no mortales en ancianos, y el efecto del tratamiento mediante CPAP sobre los mismos. 5. Analizar el papel de algunas variables confusoras en estas relaciones como son la presencia de hipersomnia, el género o la presencia de obesidad.

V. MATERIAL y MÉTODOS

“El tablero es el mundo; las piezas son los fenómenos del Universo; las reglas del juego constituyen lo que conocemos como leyes de la naturaleza.”

Thomas Henry Huxley (1825-1895).

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

1.1. Criterios inclusión:

- 1) Pacientes de edad igual o superior a 65 años, residentes en la Valencia o Sevilla.
- 2) Pacientes estudiados consecutivamente en las Unidades de Sueño de los Hospitales de Valme (Sevilla) y Requena (Valencia) por sospecha de SAHS en el periodo comprendido entre Diciembre 1999 y Diciembre 2007.

1.2. Criterios exclusión:

- 1) SAHS central (presencia de al menos un 50% de eventos centrales).
- 2) Negativa a realizar estudio de sueño.
- 3) Pacientes que hayan sido tratados mediante CPAP previo al inicio del estudio.
- 4) Pacientes con estudios de sueño no valorables por problemas técnicos.
- 5) Pacientes que hayan padecido un evento cardiovascular (cualquier episodio de ictus, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca) previo al estudio de sueño.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

2.1. Tipo de estudio

Estudio observacional prospectivo de seguimiento de una cohorte de pacientes de edad igual o superior a 65 años estudiados consecutivamente por sospecha de SAHS.

2.2. Valoración de los sujetos en situación basal.

Todos los pacientes fueron estudiados en las Unidades de Sueño de los Hospitales de Valme (Sevilla) y Requena (Valencia), donde habían sido remitidos por sospecha de SAHS desde asistencia primaria o especializada. En todos los casos se realizó, de forma protocolizada, una historia clínica estructurada, incluyendo un interrogatorio riguroso sobre signos y síntomas más frecuentes de SAHS, anamnesis, exploración física y analítica sanguínea. Todo ello siguiendo las normativas SEPAR²⁶⁶.

Todos los datos se obtuvieron, según protocolo, de la entrevista clínica y las historias clínicas, previamente a la realización del estudio de sueño, con los sujetos en situación estable.

2.2.1 Signos y síntomas de SAHS.

Se recogieron los siguientes signos y síntomas relacionados con el SAHS: ronquido estruendoso, apneas presenciadas, excesiva somnolencia diurna medida mediante la escala de Epworth (ESS) validada en español³³¹, sueño no reparador,

cuello ancho y corto, obesidad, episodios asfícticos nocturnos, despertares frecuentes, nicturia y cefalea matutina.

2.2.2. Anamnesis y exploración física.

Fueron recogidos los siguientes datos:

- Edad (medida en años)
- Género (hombre o mujer)
- Historia de tabaquismo (si el paciente era fumador, exfumador o nunca había fumado, y el tabaquismo acumulado medido en paquetes /año).
- Consumo de antidepresivos (agudo o crónico)
- Consumo de sedantes (agudo o crónico)
- Consumo de etanol (medido en gramos/día)
- Antecedentes cardiovasculares (presencia de hipertensión arterial, fibrilación auricular, ictus, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica previamente al inicio del estudio).
- Neumopatía previa (presencia de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial difusa o hipertensión pulmonar)
- Hipertensión arterial (definida según las normativas internacionales vigentes ³³²).
- Diabetes mellitus (presencia de diabetes tipo 1 o 2, definida según las normativas internacionales vigentes ⁶²).
- Presencia de hiperlipidemia
- Variables antropométricas (Peso, talla, IMC medido en Kg/m² y perímetro

del cuello).

Tipo de estudio de sueño (PR o PSG)

- Hospital de procedencia (Requena o Valme)

2.2.3. Analítica sanguínea.

Se solicitó en todos los pacientes un análisis sistemático de sangre a primera hora de la mañana en ayunas incluyendo un perfil analítico metabólico que incluía hemograma (hematíes, hematocrito, hemoglobina e índices eritrocitarios, fórmula leucocitaria y plaquetas), bioquímica básica (electrolitos, glucosa, creatinina y ácido úrico) y perfil lipídico (colesterol y triglicéridos).

2.3. Estudio de sueño

A todos los pacientes se les realizó un estudio de sueño, mediante polisomnografía convencional (PSG) completa (Compumedics PS, Melbourne, Australia) durante una noche en laboratorio de sueño, incluyendo electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma, flujo y presión oronasal, movimientos toracoabdominales, electrocardiograma y saturación arterial de oxígeno (SaO_2), o bien mediante poligrafía simplificada cardiorespiratoria (PR) utilizando un dispositivo validado frente a PSG (EMBLETTA[®], ResMed, España). Si se sospecharon otros trastornos del sueño asociados, se realizó una PSG. Si la PR resultó negativa y la probabilidad clínica pretest de SAHS era media o alta (presencia de ronquidos y apneas presenciadas asociada a un ESS>10 puntos o IMC≥30) se realizó una PSG. El diagnóstico del SAHS mediante el estudio de sueño correspondiente se realizó siguiendo las normativas SEPAR vigentes²⁶⁶.

2.3.1. Poligrafía nocturna diagnóstica

La poligrafía respiratoria diagnóstica se realizó mediante un polígrafo (EMBLETTA[®], ResMed, España), el cual consta de un sistema multicanal que recoge las variables cardiorrespiratorias y ha sido validado frente a la polisomnografía convencional³³³. Los canales de registro utilizados fueron: flujo nasal mediante cánula con transductor de presión, saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca mediante pulsioxímetro digital, ronquido, cuantificación del número de apneas según la posición del paciente mediante un sensor de posición corporal, y movimientos toracoabdominales mediante una banda toracoabdominal elástica con sensor piezoeléctrico. Todos los registros fueron revisados manualmente por el mismo neumólogo. Se consideró que la poligrafía era válida cuando el paciente reconocía haber dormido con normalidad al menos durante 4 horas.

Se consideró apnea obstructiva la ausencia o reducción mayor del 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de más de 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales. Apnea central a la ausencia o reducción mayor del 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de más de 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales. Apnea mixta al evento respiratorio que comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo. Hipopnea a la reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de más de 10 segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio

toracoabdominal que se acompaña de una desaturación >3% y/o un microdespertar en el EEG. Índice de apneas-hipopneas (IAH) como la suma del número de apneas e hipopneas por hora de sueño. Todo ello siguiendo las normativas SEPAR ²⁶⁶.

2.3.2. Polisomnografía nocturna diagnóstica.

La polisomnografía nocturna diagnóstica se realizó con un polisomnógrafo completo (Compumedics PS, Melbourne, Australia). Fueron monitorizados dos canales de electroencefalografía (C4/A1 y C3/A2), electrooculografía, electromiograma submentoniano y tibial anterior, el flujo aéreo oro-nasal se estudió mediante *termistor*, se registró el sonido con un micrófono traqueal, el esfuerzo torácico y abdominal con bandas de impedancia, y se obtuvieron las señales de electrocardiograma y SaO₂. Se monitorizaron las siguientes variables respiratorias: mínimo valor de SaO₂ alcanzado durante el sueño, índice de desaturación del 4% (ID4%) definido como el número de desaturaciones $\geq 4\%$ por hora de sueño o de registro, porcentaje de tiempo de sueño con una SaO₂ menor al 90% (CT90). Todos los estudios fueron corregidos manualmente por facultativos expertos siguiendo las recomendaciones de Rechtschaffen y Kales ³³⁴. Los criterios de apnea, apnea obstructiva, apnea central, apnea mixta, hipopnea e IAH, fueron los mismos que para la poligrafía respiratoria.

La PSG fue el método diagnóstico en pacientes con patología cardiorespiratoria asociada o cuando se sospechó un diagnóstico alternativo al SAHS. En aquellos casos estudiados mediante PR en los que existió discordancia entre los resultados del estudio de sueño y la clínica que manifestaba la paciente (si la PR era negativa y la probabilidad clínica de SAHS era media o alta), el registro

estaba artefactado, se detectó un elevado número de eventos centrales o bien el tiempo de sueño subjetivo fue <4 horas, el diagnóstico se confirmó mediante PSG (siguiendo las normativas SEPAR ²⁶⁶).

2.4. Diagnóstico de SAHS

Se consideró que un paciente presentaba un SAHS si el IAH $\geq 15 \text{ h}^{-1}$ asociado a excesiva somnolencia diurna (ESD) no explicada por otras causas, o bien dos o más de los siguientes síntomas: asfixias repetidas durante el sueño, despertares recurrentes durante el sueño, percepción del sueño como no reparador, cansancio y/o fatiga durante el día, o dificultades de concentración. Se clasificó a los pacientes según la gravedad en: leve-moderado (IAH: $15\text{-}29,9 \text{ h}^{-1}$) o grave (IAH $>30 \text{ h}^{-1}$). Para el diagnóstico se siguieron las recomendaciones de las normativas SEPAR vigentes ²⁶⁶. Somos conscientes de que el diagnóstico de SAHS según las normativas se establece con un punto de corte en el IAH >5 , sin embargo se ha preferido el punto de corte de IAH ≥ 15 dado que de esta forma se pueden comparar nuestros resultados con otros estudios de la literatura que también estudian a ancianos y dado el aumento progresivo del número de trastornos respiratorios durante el sueño que se producen en ancianos.

2.5. Ajuste de presión de CPAP

Los pacientes recibieron información sobre la autoCPAP y durmieron en la Unidad de Sueño del hospital con la autoCPAP (Autoset-T; ResMed, Sydney, Australia) durante una noche. La presión estaba programada para empezar automáticamente después de 20 minutos de adaptación (desde $4 \text{ cm H}_2\text{O}$ hasta un

máximo de 16 cmH₂O). Se utilizó el mismo modelo de máscara nasal para todos los pacientes (Mirage; ResMed). A la mañana siguiente se le pidió al paciente que contestara a las siguientes preguntas: 1. ¿Cuántas horas ha dormido?. 2. ¿Ha dormido bien, regular o mal?. El registro de presión automática se revisó en todos los casos en la Unidad de Sueño. El registro fue considerado como aceptable si se cumplían los siguientes criterios: 1) El tiempo total de sueño apreciado subjetivamente por el paciente era al menos de 4 horas. 2) El tiempo de grabación de la autoCPAP era de al menos 6 horas, y 3) La mediana de fuga era menor a 0,4 L/seg en el análisis estadístico obtenido por la autoCPAP o la fuga era menor a 0,4 L/seg durante al menos 5 horas en el análisis visual. La grabación fue repetida durante otras dos noches si esta era considerada como inaceptable. Se consideró fallo en la titulación cuando tres registros en noches distintas eran considerados inaceptables. La presión óptima se determinó visualmente con el registro de la autoCPAP mediante el análisis de la presión que incluía el 90% de los periodos con una fuga menor a 0,4 L/seg (percentil 90). Todo ello, siguiendo el procedimiento previamente descrito por el grupo español de sueño ³³⁵.

2.6. Tratamiento mediante CPAP

Se ofreció tratamiento con CPAP a todos los pacientes con un IAH $\geq$ 30 h⁻¹ independientemente de la presencia o no de síntomas, así como a aquellos con un IAH $\geq$ 15 h⁻¹, asociado a clínica compatible con SAHS o presencia comorbilidad asociada, especialmente neurocognitiva o cardiovascular ²⁶⁶.

2.7. Retirada de la CPAP

La CPAP fue retirada en los casos que no mostraban una adecuada adherencia al tratamiento, no lo toleraban o lo rechazaban. Cuando el paciente se negaba a aceptar el tratamiento o cuando lo intentaba durante un período inferior a cuatro semanas sin conseguirlo, era considerado rechazo de tratamiento.

El cumplimiento mínimo para considerar una adecuada adherencia y cumplimiento del tratamiento debía ser superior a 4 horas por noche. Además se debía comprobar una clara mejoría de sus síntomas atribuible al tratamiento con CPAP (puesto que el cumplimiento mínimo que se asocia a una clara mejoría de síntomas es de 3.5 hs/noche). Todo paciente que cumplía menos de 4 horas por noche era considerado un mal cumplidor. En estos casos y antes de retirar la CPAP, se evaluaba al paciente y se trataban de detectar las posibles causas solucionables. Si una vez solucionados estos problemas se comprobaba una utilización de la CPAP inferior a 4 horas por noche, se procedía a la retirada del aparato.

2.8. Seguimiento.

Tras la prescripción de CPAP, los pacientes fueron seguidos en las consultas monográficas de SAHS realizadas en las Unidades de Sueño de ambos hospitales cada tres meses durante el primer año, y posteriormente de forma anual.

2.8.1. Variables recogidas durante el seguimiento.

2.8.1.1. Cumplimentación objetiva de la CPAP.

Se consideró que un paciente era un mal cumplimentador del tratamiento cuando, tras comprobar el contador interno del dispositivo, se objetivó una cumplimentación media inferior a 4 horas/noche.

2.8.1.2. Tolerancia al dispositivo y aparición de efectos secundarios.

Se evaluó la tolerancia al la CPAP, así como las posibles causas de intolerancia. Para ello se interrogó rutinariamente sobre la existencia de los siguientes efectos secundarios: congestión nasal, irritación cutánea, sequedad faríngea y sensación de frío (en aquellos casos en que el paciente manifestó sequedad faríngea o sensación de aire demasiado frío, se introdujo el uso de un humidificador-calentador acoplado a la CPAP), conjuntivitis, epistaxis, insomnio, y aerofagia.

2.8.1.3. Mejoría en la clínica de SAHS.

Se preguntó de forma sistemática por los siguientes signos y síntomas de SAHS: presencia de ronquido, apneas presenciadas, excesiva somnolencia diurna (medida mediante la escala de Epworth validada en español), sueño no reparador, episodios asfícticos nocturnos, despertares frecuentes, nicturia, cefalea matutina, y presencia de HTA.

2.8.1.4. Eventos cardiovasculares no mortales (ECV).

Se recogió de manera sistemática la aparición durante el seguimiento de un evento cardiovascular no mortal (ECV), definido como la presencia de al menos uno de los siguientes eventos: ictus, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o cardiopatía isquémica.

Ictus incidente

El diagnóstico y localización del ictus se determinó siguiendo las guías internacionales vigentes, basadas en la evaluación de la alteración neurológica existente y el TAC realizado horas después del ingreso y posteriormente días más tarde ³³⁶. Tras el ictus, los pacientes recibieron tratamiento antiplaquetario, y anticoagulante en los casos de fibrilación auricular, si no existían contraindicaciones para ello. Para el presente estudio no se incluyeron los accidentes isquémicos transitorios. Las imágenes de TAC fueron interpretadas por un radiólogo especialista en ambos hospitales, y el diagnóstico de ictus fue realizado por un especialista en medicina interna o neurología del hospital correspondiente.

Insuficiencia cardíaca incidente

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se realizó de acuerdo a una serie de síntomas (disnea en reposo o con esfuerzo) y signos típicos (taquicardia, taquipnea, crepitantes pulmonares a la auscultación, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico o hepatomegalia), en pacientes con evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo

(cardiomegalia, tercer tono, soplos cardíacos, anomalías electrocardiográficas o concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos) ³³⁷. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca fue realizado por un especialista de medicina interna o cardiología de cada uno de los hospitales.

Fibrilación auricular incidente

Se diagnosticó fibrilación auricular en aquellos pacientes en los que se demostró una arritmia cardíaca con actividad auricular rápida y desorganizada y una respuesta ventricular variable e irregular, observándose en el electrocardiograma ausencia de ondas «p», las cuales eran sustituidas por las ondas «f» ³³⁸. El diagnóstico de fibrilación auricular fue realizado por un especialista de medicina interna o cardiología de cada uno de los hospitales.

Cardiopatía isquémica incidente

En este grupo se incluyeron los episodios documentados de infarto de miocardio, angina inestable, cirugía de bypass coronario o angioplastia coronaria. Las técnicas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico fueron la prueba de esfuerzo convencional, las distintas técnicas isotópicas, la ecocardiografía y la coronariografía. El diagnóstico de cardiopatía isquémica fue realizado por un especialista de medicina interna o cardiología de cada uno de los hospitales.

2.8.2. Final del seguimiento

Para el presente estudio, se consideró como fecha de final del seguimiento el 31 de Diciembre de 2010.

2.8.3. Censura de datos.

En aquellos pacientes que durante el seguimiento cambiaron de grupo de tratamiento (indicación de CPAP cuando inicialmente no fueron tratados, o bien retirada de CPAP por resolución de SAHS), el seguimiento se censuró en la fecha de la última visita y se utilizó la información generada hasta ese momento.

En los pacientes que sufrieron dos ECV de distinto tipo a lo largo del estudio, el seguimiento se censuró en el momento del primer ECV para el análisis principal del conjunto de ECV. Para el análisis de subgrupos por tipo de ECV no mortal, la censura se realizó con la aparición del ECV que se estudiaba en cada subgrupo.

Se consideraron perdidos aquellos casos que cambiaron de domicilio durante el seguimiento y no pudieron ser localizados, censurándose el seguimiento en la fecha de la última visita. En los casos de fallecimiento, la información sobre la causa y fecha de la muerte se obtuvo de la historia clínica o certificados de defunción, censurándose el seguimiento en la fecha del fallecimiento.

3. Variables a estudio

3.1. Definición de los grupos de estudio.

Se consideró que un paciente presentaba SAHS leve-moderado si el IAH era de 15-29,9 h⁻¹, y se clasificó como grave si el IAH ≥ 30 h⁻¹. Se estableció para el diagnóstico de SAHS en pacientes de edad igual o superior a 65 años, un punto de corte en el IAH de 15 h⁻¹, algo superior al habitual, por el conocido aumento en el número de trastornos respiratorios durante el sueño de forma fisiológica con la edad. Se consideró tratado con CPAP a todo paciente en el que se había prescrito

dicho tratamiento y se demostraba una cumplimentación media ≥ 4 horas/día. Se consideraron como no tratados a aquellos pacientes a los que no se ofreció tratamiento con CPAP, rechazaron o no toleraron dicho tratamiento, o bien iniciaron CPAP pero presentaron mala cumplimentación de forma continuada (uso medio < 4 horas/noche). La cumplimentación de CPAP se estableció en todos los casos de forma objetiva mediante los registros procedentes del contador interno del dispositivo.

Se definieron cuatro grupos de estudio en función de los resultados del estudio de sueño y del tratamiento mediante CPAP:

- 1) Grupo control sin SAHS ($IAH < 15 \text{ h}^{-1}$).
- 2) SAHS grave ($IAH \geq 30 \text{ h}^{-1}$) no tratado con CPAP.
- 3) SAHS leve-moderado ($IAH: 15-29.9 \text{ h}^{-1}$) no tratado con CPAP
- 4) SAHS grave ($IAH \geq 30 \text{ h}^{-1}$) tratado con CPAP

3.2. Variable principal.

La variable principal del estudio fue la incidencia de eventos cardiovasculares no mortales (ECV) durante el seguimiento. Se definió como ECV a todo episodio no mortal documentado de fibrilación auricular, ictus, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica que ocurrió durante el seguimiento tras la realización del estudio de sueño diagnóstico, puesto que se estudiaron únicamente los ECV incidentes (no los eventos prevalentes). La detección de estos ECV se realizó mediante la revisión de los episodios de ingreso hospitalario, informes de consultas externas o asistencia primaria, episodios de atención en urgencias, informes

médicos, bases de datos informatizadas de los hospitales y si era preciso, contactando telefónicamente con los participantes en el estudio.

3.3. Covariables.

Se analizaron las siguientes variables continuas, expresadas como media $\pm$ desviación estándar (DE): edad (años), IMC (Kg/m^2), escala de sueño de Epworth (ESS), cumplimiento de CPAP (horas/día) y seguimiento (meses). Se analizaron las siguientes variables dicotómicas: tabaquismo ≥ 30 paquetes/año, ingesta de alcohol ≥ 20 gr/día, HTA, DM, hiperlipidemia (HLP), antecedentes de eventos cardiovasculares previos (pacientes que fueron excluidos), insuficiencia respiratoria (IR) y hospital de procedencia (Hospital de Requena o Valme). Todos los datos se obtuvieron de la entrevista clínica, las historias clínicas y las bases de datos centrales computarizadas, y se recogieron previamente a la realización del estudio de sueño, y con los sujetos en situación estable.

Los pacientes se clasificaron como hipertensos, diabéticos o hiperlipémicos si estaban diagnosticados previamente de cualquiera de estas enfermedades, realizaban tratamiento específico para alguna de ellas, o presentaban PA sistólica o diastólica $>140/90$ en 2 o más mediciones ambulatorias, niveles de glucosa en ayunas >110 mg/dL en 2 o más determinaciones, o niveles de colesterol y/o triglicéridos en ayunas >200 mg/dL, respectivamente. Se consideró que un paciente había sufrido un evento cardiovascular previo si presentaba antecedentes documentados de al menos uno de los siguientes eventos: fibrilación auricular, ictus, insuficiencia cardíaca, o cardiopatía isquémica. Se consideró el antecedente de IR si un paciente había presentado $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg y/o $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg en algún

momento. Se consideró tabaquismo ≥ 30 pq/año en todo anciano fumador activo o exfumador con consumo ≥ 30 paquetes/año. El resto de variables han sido definidas previamente.

4. Análisis Estadístico.

Se utilizó el paquete SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) para el procesamiento de los datos y el análisis estadístico. Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ DE en aquellas variables con una distribución normal, o mediana y rango intercuartil si la distribución no era normal. Las variables cualitativas se expresaron en forma de valor absoluto y porcentaje. La normalidad en la distribución de los datos se estableció mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las características basales cuantitativas continuas de los grupos de estudio se compararon usando un análisis de la varianza con corrección de Bonferroni si seguían una distribución normal, y test de Friedman si no seguían una distribución normal. Las variables cualitativas fueron comparadas usando el test de chi-cuadrado o los métodos no asintóticos del test exacto de Monte Carlo y Fisher, según correspondiera.

La incidencia acumulada de ECV se calculó con el método de Kaplan-Meier, y las curvas se compararon con el log-rank test. Posteriormente, se realizó una regresión de Cox de riesgos proporcionales para identificar variables predictoras independientes de sufrir ECV. En este análisis se incluyeron las variables con $p < 0.20$ en el análisis univariante, y además de los grupos SAHS, se forzó la inclusión de las siguientes variables en el modelo totalmente ajustado, ya que todas

tenían potencial influencia en la aparición de ECV: edad, IMC, tabaquismo ≥ 30 paquetes/año, HTA, DM, HLP y antecedentes de evento cardiovascular previo. Los resultados del análisis de Cox se expresaron como hazard ratios (HR) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Se realizó el mismo tipo de análisis para la fibrilación auricular, el ictus, la insuficiencia cardiaca, y la cardiopatía isquémica, por separado.

De forma específica se analizaron algunos subgrupos de pacientes para valorar su influencia sobre los resultados finales. Estos subgrupos corresponden al género (hombre vs. mujer); la presencia de hipersomnia (ESS > 10 puntos vs ESS ≤ 10 puntos) ; y la presencia de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m² vs. < 30 kg/m²).

VI. RESULTADOS

***“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un
esfuerzo total es una victoria completa.”***

Mahatma Gandhi (1869-1948).

1. Descripción de la población a estudio

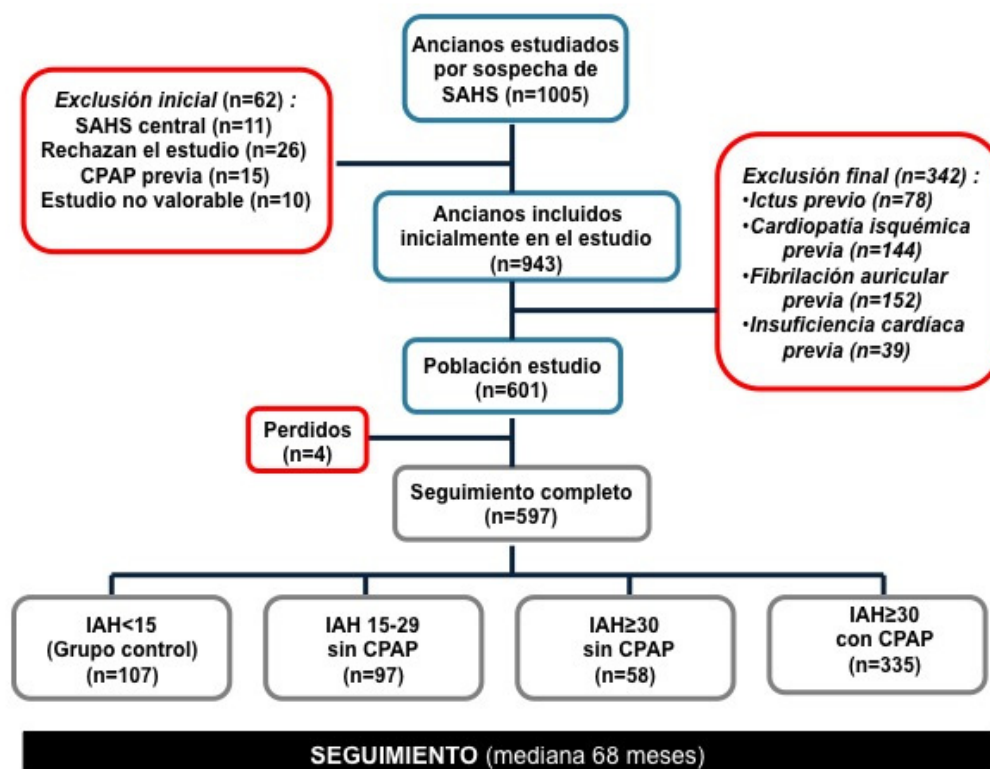
1.1. Pacientes incluidos

Fueron incluidos inicialmente 1005 ancianos estudiados consecutivamente en las Unidades de Sueño de los Hospitales de Requena (Valencia) y Valme (Sevilla) por sospecha de SAHS. A todos ellos se les realizó una prueba de sueño diagnóstica, mediante poligrafía respiratoria nocturna o polisomnografía para descartar SAHS siguiendo las normativas sobre diagnóstico y tratamiento de SAHS vigentes en cada momento 1998³³⁹ y 2005³⁴⁰.

De estos 1005 ancianos, 62 fueron excluidos inicialmente del estudio por distintas razones. Diez de ellos presentaron problemas técnicos que hicieron que los resultados no pudieran ser utilizables en el estudio, 26 fueron excluidos ante la negativa a realizar estudio de sueño, 11 pacientes no entraron en el estudio tras objetivarse la presencia de un SAHS central.

De los 943 sujetos incluidos inicialmente, y dado que el objetivo del trabajo era estudiar la incidencia de ECV, fueron eliminados 342 pacientes que previamente al inicio del estudio de sueño habían presentado un ECV (ECV prevalentes). En 78 de ellos existía constancia en la historia clínica de la presencia de al menos un episodio de ictus, 144 habían sido diagnosticados de cardiopatía isquémica, 152 habían presentado previamente al menos un episodio de fibrilación auricular y 39 de insuficiencia cardíaca. Dado que los ECV no son excluyentes, algunos pacientes habían sufrido varios de ellos.

Figura 8. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio. IAH = índice de apneas-hiponeas; CPAP = continuous positive airway pressure; SAHS = síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño.



Los 601 individuos de edad igual o superior a 65 años incluidos finalmente en el estudio, cumplían por tanto, los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión establecidos. De estos, se perdieron durante el seguimiento 4 pacientes que cambiaron de domicilio, trasladándose a otras comunidades autónomas,

perdiendo el contacto con sus hospitales de origen y haciendo imposible el continuar con las visitas de seguimiento (Figura 8).

1.2. Grupos a estudio

Los 597 ancianos incluidos finalmente en el estudio, de los cuales se disponía de seguimiento completo se distribuyeron en cuatro grupos, de acuerdo con los resultados obtenidos en la prueba de sueño y la presencia o no de tratamiento mediante CPAP.

- El grupo 1 o grupo control estaba constituido por 107 pacientes en los que la prueba de sueño había objetivado un $IAH < 15 \text{ h}^{-1}$.
- El grupo 2 lo formaban 97 pacientes que habían sido diagnosticados de SAHS grave ($IAH \geq 30 \text{ h}^{-1}$) y no mostraban una adecuada adherencia al tratamiento (se objetivó una cumplimentación media inferior a 4 horas/noche), no lo toleraron o lo rechazaron.
- El grupo 3 estaba compuesto por 58 pacientes con un SAHS leve-moderado ($IAH 15-29.9 \text{ h}^{-1}$) que no recibieron tratamiento con CPAP, ya fuera porque este no estuviera indicado o porque los mismos rechazaron ser tratados.
- El grupo 4 lo conformaban 335 pacientes que tras haber sido diagnosticados y tratados con CPAP, demostraron buena tolerancia a la misma.

Los cuatro grupos fueron seguidos en el periodo comprendido entre diciembre de 1999 y diciembre de 2010, con el objetivo de registrar la presencia de un evento cardiovascular no mortal incidente durante el seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 69 meses (rango intercuartil, 49 a 87 meses) (figura 8).

2.Características basales de la muestra.

2.1. Características de la población a estudio

2.1.1. Variables basales cualitativas

En la tabla 1 se muestran las características basales cualitativas de la población de estudio.

Tabla 1 . Características basales cualitativas de la población de estudio expresadas como frecuencia y porcentaje, sobre el total de pacientes estudiados (n=597).

Variable	Frecuencia (Porcentaje)
Hombres	413 (62.9%)
Tabaquismo activo	255 (42.7%)
Abuso alcohol	133 (22.3%)
Hiperlipidemia	284 (47.6%)
Insuficiencia respiratoria	93 (15.6%)
Consumo sedantes	119 (19.9%)
Consumo antidepresivos	54 (9%)
Neumopatía previa	145 (24.3%)
Estudio polisomnográfico (PSG)	121 (20.3%)
Estudio poligráfico (PR)	476 (79.7%)
Hipertensión arterial	398 (66.7%)
Diabetes Mellitus	175 (29.3%)
Hospital de procedencia Hospital General de Requena	230 (38.5%)

PSG= polisomnografía; PR=poligrafía respiratoria.

2.1.2. Variables basales cuantitativas

En la tabla 2 se muestran las características basales cuantitativas de la población de estudio.

Tabla 2. Características basales cuantitativas de la población de estudio, expresadas como media y desviación estándar en aquellas variables que siguen una distribución normal, y como mediana y rango intercuartil en las que no siguen una distribución normal.

Variable	Media (DE)
Edad (años)	70.2 (4.2)
IMC (Kg/m ²)	34 (5.6)
Tabaquismo acumulado (paquetes/año)	45.5 (27.0-67.8)
Consumo de etanol (gramos/día)	30 (20-50)
Test de Epworth (puntos)	10,7 (4.9)
IAH (h-1)	41.6 (27)
Índice de apneas centrales (nºeventos/hora)	1.8 (3.3)
CT90% (%)	15 (3-54)
Saturación de oxígeno mínima (%)	76 (65-87)
Utilización de CPAP (horas)	5 (2.7)
Presión de CPAP prescrita (cmH2O)	10 (2.7)

CPAP= Continuous positive airway pressure; CT90%= porcentaje de tiempo de sueño con una saturación de oxígeno inferior al 90%.

2.2. Características basales de la muestra por grupos

Las características basales de la muestra por grupos de estudio (grupo sin SAHS, grupo con SAHS grave sin tratamiento, grupo con SAHS leve-moderado sin tratamiento y grupo con SAHS con tratamiento con CPAP), así como el análisis comparativo de los valores basales, se exponen en los siguientes apartados.

2.2.1. Análisis comparativo de las variables basales cualitativas por grupos de estudio

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en las siguientes variables: presencia de tabaquismo activo y consumo de sedantes, que resultaron mayores en aquellos pacientes con un IAH más elevado. También se observaron diferencias significativas en cuanto al tipo de estudio de sueño realizado. Sin embargo no se observaron diferencias significativas en variables como: género, abuso de alcohol, presencia de hiperlipidemia, presencia de insuficiencia respiratoria, consumo de antidepresivos, presencia de neumopatía previa, hipertensión arterial, diabetes mellitus u hospital de procedencia (tabla 3).

Tabla 3 . Valores comparativos entre los grupos de estudio referentes a las características basales cualitativas de la población de estudio expresadas como frecuencia y porcentaje.

Variables (n, %)	IAH<15 Grupo control (n=107)	IAH ≥30 sin CPAP (n=58)	IAH 15-29 sin CPAP (n=97)	SAHS con CPAP (n=335)	P (ANOVA)
Hombres	66 (61.7%)	80 (82.5%)	43 (74.1%)	224 (66.9%)	0.06
Tabaquismo activo	38 (35.5%)	55 (56.7%)	25(43.1%)	137 (40.9%)	0.015
Abuso alcohol	15 (14.0%)	25(25.8%)	12(20.7%)	81(24.2%)	0.128
Hiperlipidemia	40 (37.4%)	45(46.4%)	26(44.8%)	173(51.6%)	0.075
Insuficiencia respiratoria	16 (15.0%)	22 (22.7%)	5 (8.6%)	50 (14.9%)	0.112
Consumo sedantes	34 (31.8%)	15(15.5%)	13(22.4%)	57(17.0%)	0.006
Consumo antidepresivos	13(12.1%)	9(9.3%)	7(12.1 %)	25(7.5%)	0.403
Neumopatía previa	28 (26.2%)	28(28.9%)	11(19.0%)	78(23.3%)	0.496
Estudio poligráfico (PR)	84(78.5%)	71(73.2%)	51(87.9 %)	270(80.6%)	0.000
Hipertensión arterial	67 (62,6%)	35 (60,3%)	64 (65,9%)	232 (69,2%)	0,413
Diabetes Mellitus	23 (21.5%)	30(30.9%)	17(29.3%)	105(31.3%)	0.268
Hospital General de Requena	66 (61.7%)	24 (24.7%)	33(56.9%)	107(31.9%)	0.306

IAH=Índice de apneas-hipopneas; CPAP=Continuous positive airway pressure; PR=poligrafía respiratoria.

2.2.4. Análisis comparativo de las variables basales cuantitativas por grupos de estudio

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en las variables cuantitativas únicamente para la variable consumo de etanol, que resultó mayor en aquellos pacientes con un IAH más elevado (tabla 4).

Tabla 4. Valores comparativos entre los grupos de estudio referentes a las características basales cuantitativas de la población de estudio expresadas como media y desviación estándar en aquellas variables que siguen una distribución normal, y como mediana y rango intercuartil en las que no siguen una distribución normal.

Variables	IAH<15 Grupo control (n=107)	IAH ≥30 sin CPAP (n=58)	IAH 15-29 sin CPAP (n=97)	SAHS con CPAP (n=335)	P (ANOVA)
Edad (años)	70.6 (4.1)	71.1 (4.3)	71 (5)	69.7 (4)	0.007
Test de Epworth (puntos)	8.2 (4.8)	11.4 (4.6)	7.4 (4.2)	11.8 (4.7)	0.000
IAH (h ⁻¹)	6.9 (3.9)	57.5 (19.8)	20.7 (4.4)	51.8 (23.5)	0.000
Utilización de CPAP (horas)	0	0,4 (0,7)	1,04 (1,05)	6,32 (1,35)	0.000
Presión de CPAP (cmH ₂ O)	0	8,29 (1,4)	10 (2,8)	9,9 (2,6)	0.000
IMC (Kg/m ²)	32.2 (5.1)	34.6 (6.4)	33.3 (3.8)	34.6 (5.7)	0.001
Tabaquismo acum. (paq/año) *	32,6 (20,7-57,7)	52 (30-90)	44 (32,5-58)	47 (25-65)	0.03
Consumo de etanol (gramos/día)	20 (15-30)	30 (20-50)	25 (20-40)	27,5 (20-52,5)	0.35
Índice de apneas centrales	0.1 (0.4)	2.5 (3.4)	0.6 (1.1)	2.2 (3.7)	0.000
CT90%*	2,7 (0,5-22,5)	20,5 (9,25-61,8)	8 (3-39,2)	20 (7-57,7)	0.001
SaO ₂ mínima (%)*	83 (74,5-86)	72,5 (59-80)	79 (68-83)	73,5 (63-80)	0.000

IAH=Índice de apneas-hipopneas; CPAP=Continuous positive airway pressure; CT90%= porcentaje de tiempo de sueño con una saturación de oxígeno inferior al 90%.

*Expresado en mediana (rango intercuartil)

3. ECV incidentes durante el seguimiento.

3.1. ECV incidentes en la población a estudio

Durante el seguimiento, se observaron 70 ECV incidentes (11.7%) en la población de estudio de manera global. Los diferentes tipos de ECV incidentes observados en este periodo se exponen en la tabla 5.

Tabla 5. ECV incidentes en la población a estudio expresados como frecuencia y porcentaje (con respecto a todos los pacientes incluidos en el estudio).

Causa de ECV	Frecuencia (porcentaje)
ECV global incidente	70 (11.7%)
Ictus incidente	20 (3.4%)
Cardiopatía isquémica incidente	28 (4.7%)
Fibrilación auricular incidente	16 (2.7%)
Insuficiencia cardíaca incidente	12 (2%)

ECV=Eventos cardiovasculares no mortales

3.2. ECV incidentes por grupos

Durante el seguimiento, se produjeron 9 (9.2%) ECV por todas las causas en el grupo sin SAHS, 18 (22.8%) en el grupo con SAHS grave sin CPAP, 9 (18.4%) en el grupo con SAHS leve-moderado sin CPAP, y 34 (11.3%) en el grupo con SAHS tratados con CPAP. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las variables fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca no mortal incidente. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la presencia de ictus y cardiopatía isquémica no mortal incidente. La variable ECV incidente por todas

las causas se aproximó al punto de corte establecido para la significación estadística.

Tabla 6. Valores comparativos entre los grupos de estudio referentes a la presencia de ECV incidentes por todas las causas de manera global y para cada tipo de ECV por separado, expresados como frecuencia y porcentaje (con respecto al total de pacientes que han presentado un ECV durante el seguimiento).

Causa de ECV	IAH<15 Control group (n=107)	IAH ≥30 sin CPAP (n=58)	IAH 15-29 sin CPAP (n=97)	SAHS con CPAP (n=335)	P (ANOVA)
ECV incidente por todas las causas	9 (12.9%)	18 (25.7%)	9 (12.9%)	34 (48.5%)	0.068
Ictus incidente	3 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	11 (55%)	0.870
Cardiopatía isquémica incidente	5 (17.9%)	6 (21.4%)	4 (14.3%)	13 (46.4%)	0.606
Fibrilación auricular incidente	0 (0%)	6 (37.5%)	3 (18.8%)	7 (43.7%)	0.025
Insuficiencia cardíaca incidente	1 (8.3%)	6 (50%)	0 (0%)	5 (41.7%)	0.012

ECV=Eventos cardiovasculares no mortales; IAH=Índice de apneas-hipopneas; CPAP=Continuous positive airway pressure

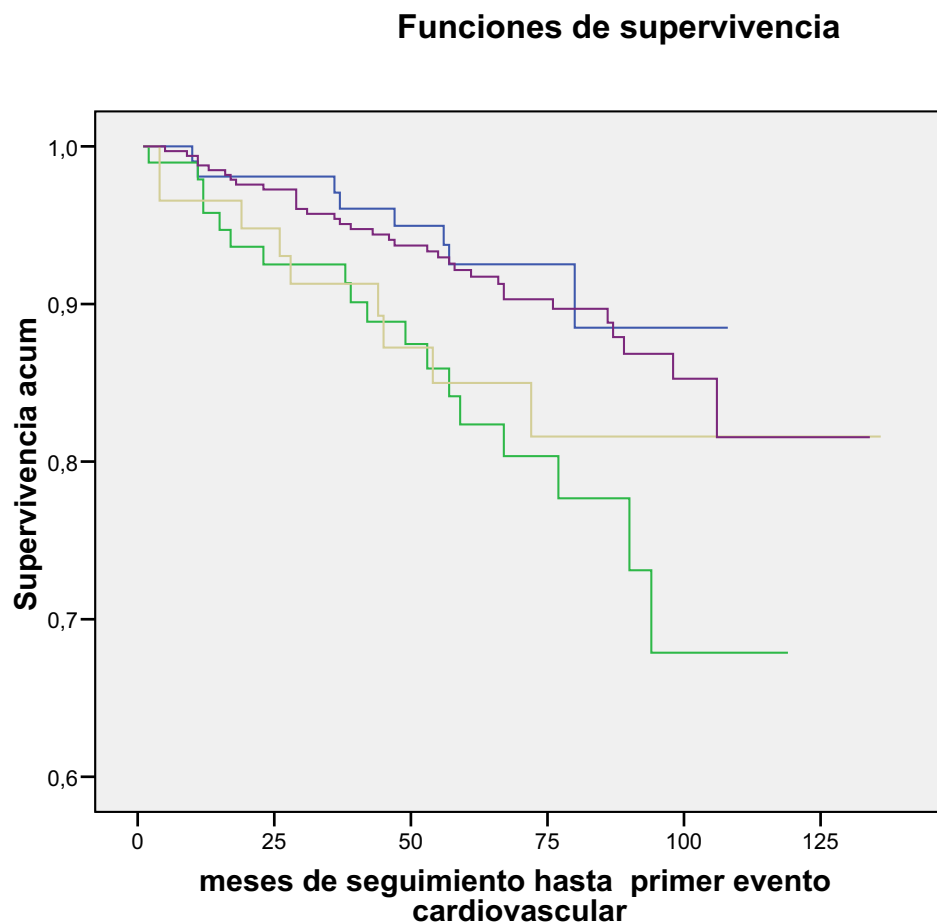
4. Efecto del tratamiento con CPAP en la incidencia de ECV

4.1. ECV global incidente

4.1.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier)

En la figura 9 se observa que la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP resultó significativamente mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 6.14; $p=0.013$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado no se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente con respecto al grupo control sin SAHS (log-rank test 2.23; $p=0.136$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente en el grupo de SAHS tratado con CPAP con respecto a la del grupo control sin SAHS (log-rank test 0.22 ; $p=0.640$).

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de ECV global incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH<15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

4.1.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de evento cardiovascular incidente).

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM, se puede observar que aquellos pacientes con un SAHS grave no tratado mediante CPAP presentan un mayor riesgo de ECV incidentes (HR, 2.41; IC95%, 1.08-5.38, $p=0.032$), comparado con el grupo control sin SAHS. Asimismo, se observó un mayor riesgo de ECV incidentes (HR, 1.97; IC95%, 1.22-3.16, $p=0.005$) en aquellos pacientes con DM, comparado con aquellos pacientes que no presentaban esta patología. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de ECV incidentes, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP, y aquellos pacientes sin SAHS (tabla 7).

Tabla 7. Regresión de Cox para ECV global incidente (fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca) para los diferentes grupos de SAHS, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM.

Variable	HR (IC 95%)	P
Grupo no SAHS (IAH<15). Control	1	-
Grupo SAHS grave sin CPAP	2.41 (1.08-5.38)	0.032
Grupo SAHS leve-moderado sin CPAP	1.87 (0.74-4.73)	0.184
Grupo SAHS con CPAP	1.08 (0.52-2.27)	0.837
Diabetes Mellitus	1.97 (1.22-3.16)	0.005

HR=Hazard ratio; IC 95%=Intervalo de confianza del 95%; SAHS= Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño; CPAP=Continuous positive airway pressure

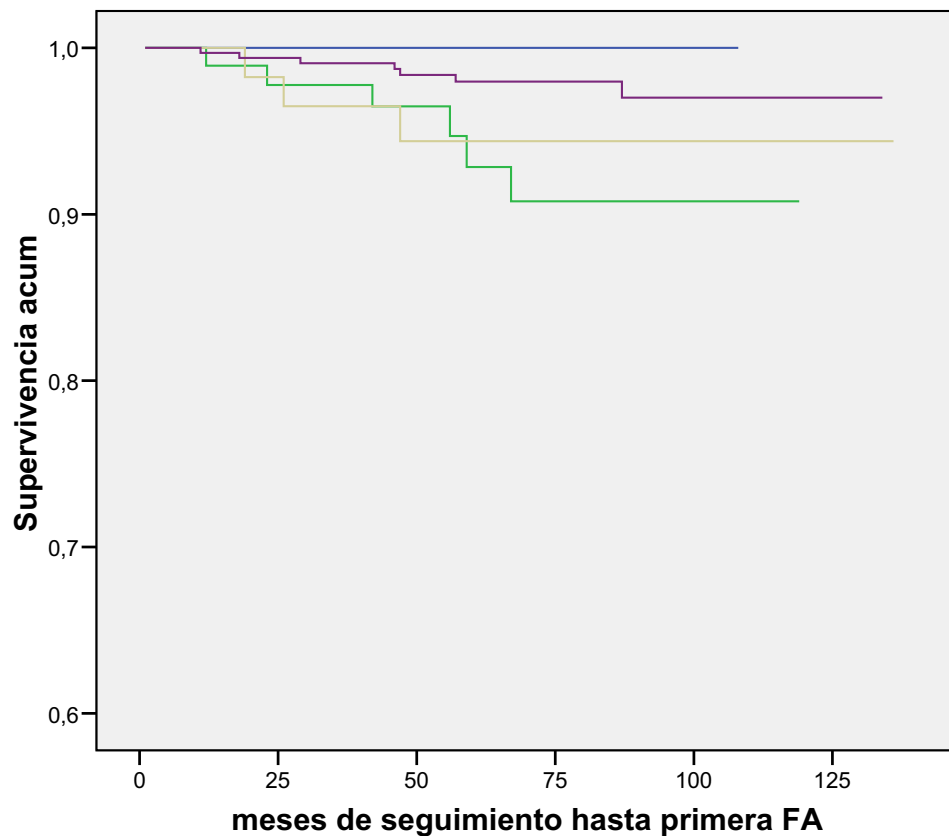
4.2 Fibrilación auricular no mortal incidente

4.2.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier)

En la figura 10 se observa que la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de fibrilación auricular incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP no resultó significativamente mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 1.45 ; $p=0.229$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado tampoco se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de fibrilación auricular incidente con respecto al grupo control sin SAHS (log-rank test 1.01 ; $p=0.315$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de fibrilación auricular incidente en el grupo de SAHS tratado con CPAP con respecto a la del grupo control sin SAHS (log-rank test 2.836 ; $p=0.092$).

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de fibrilación auricular incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.

Funciones de supervivencia



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH<15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

4.2.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de fibrilación auricular incidente).

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, IMC, HTA y DM, se puede observar que aquellos pacientes con un SAHS grave no tratado mediante CPAP presentan un mayor riesgo de fibrilación auricular incidente (HR,9.66; IC95%, 1.11-83.95; $p=0.04$), comparado con el grupo control sin SAHS. Así mismo, se observó un menor riesgo de fibrilación auricular incidente (HR,0.28; IC95%, 0.08-0.59; $p=0.005$) en hombres que en mujeres. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de fibrilación auricular incidente, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP, y aquellos pacientes sin SAHS (tabla 7).

Tabla 7. Regresión de Cox para fibrilación auricular incidente para los diferentes grupos de SAHS, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, IMC, HTA y DM.

Variable	HR (IC 95%)	P
Grupo no SAHS (IAH<15). Control	1	-
Grupo SAHS grave sin CPAP	9.66 (1.11-83.95)	0.04
Grupo SAHS leve-moderado sin CPAP	7.64 (0.79-73.99)	0.08
Grupo SAHS con CPAP	2.44 (0.30-19.85)	0.40
Sexo (hombres)	0.28 (0.08-0.59)	0.003

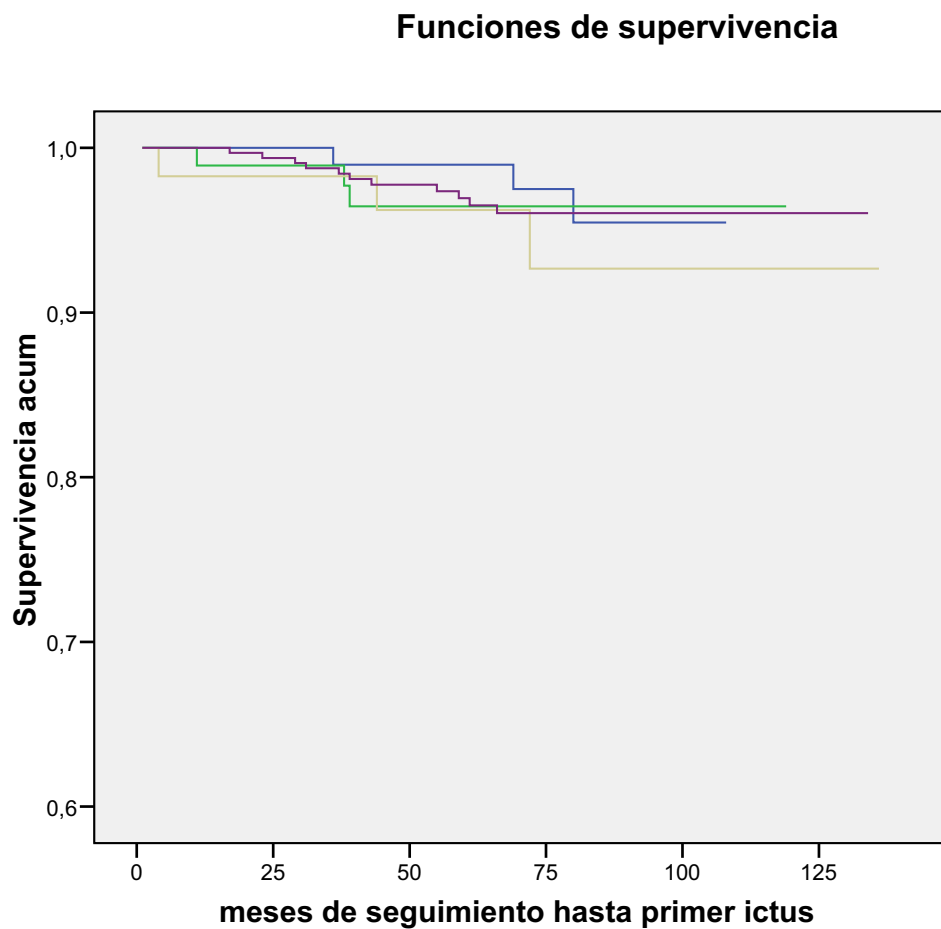
HR=Hazard ratio; IC 95%=Intervalo de confianza del 95%; SAHS= Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño; CPAP=Continuous positive airway pressure

4.3. Ictus no mortal incidente

4.3.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier)

En la figura 11 se observa que la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de ictus incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP no resultó significativamente mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 0.10 ; $p=0.757$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado, tampoco se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de ictus incidente con respecto al grupo control sin SAHS (log-rank test 0.76 ; $p=0.384$). La probabilidad acumulada de aparición de un episodio de ictus incidente en el grupo de SAHS tratado con CPAP, fue similar a la del grupo control sin SAHS (log-rank test 0.09; $p=0.767$).

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de ictus incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH<15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

4.3.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de ictus incidente).

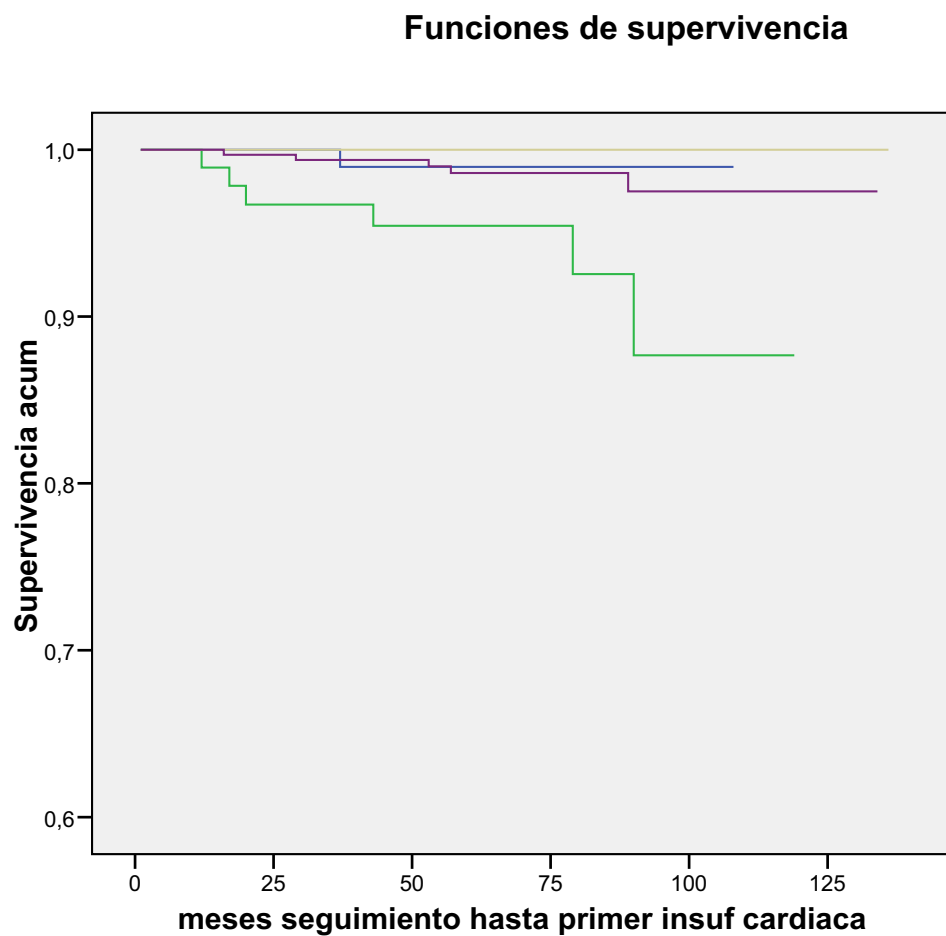
Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, HTA, DM, IMC y grupo de estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de ictus incidente, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS grave sin tratamiento con CPAP, y aquellos pacientes sin SAHS. No obstante, algunas de ellas como la DM ($p=0.095$) e HTA ($p=0.075$), se encontraban en el borde de la significación estadística.

4.4. Insuficiencia cardíaca no mortal incidente

4.4.1 Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier)

En la figura 12 se observa que la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de insuficiencia cardíaca incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP resultó significativamente mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 4.78; $p=0.029$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado no se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de insuficiencia cardíaca incidente con respecto al grupo control sin SAHS (log-rank test 0.57; $p=0.451$). La probabilidad acumulada de aparición de un episodio de insuficiencia cardíaca incidente en el grupo de SAHS tratado con CPAP, fue similar a la del grupo control sin SAHS (log-rank test 0.18; $p=0.670$).

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de insuficiencia cardíaca incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH < 15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

4.4.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de Insuficiencia cardíaca incidente).

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, IMC, HTA y DM, la única variable significativa resultó el grupo de CPAP ($p=0.042$). No obstante al existir únicamente 12 eventos, la potencia estadística se vio reducida y el grupo con SAHS grave sin tratamiento mediante CPAP, presentó una clara tendencia a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca incidente sin llegar a la significación estadística (HR,7.62; IC95%, 0.92-63.37; $p=0.06$), comparado con el grupo control sin SAHS. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de insuficiencia cardíaca incidente, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP, y aquellos pacientes sin SAHS (tabla 8).

Tabla 8. Regresión de Cox para insuficiencia cardíaca incidente para los diferentes grupos de SAHS, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, IMC, HTA y DM.

Variable	HR (IC 95%)	P
Grupo no SAHS (IAH<15). Control	1	-
Grupo SAHS grave sin CPAP	7.62 (0.92-63.37)	0.06
Grupo SAHS leve-moderado sin CPAP*	0.0	0.98
Grupo SAHS con CPAP	1.60 (0.19-13.70)	0.67

HR=Hazard ratio; IC 95%=Intervalo de confianza del 95%; SAHS= Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño; CPAP=Continuous positive airway pressure

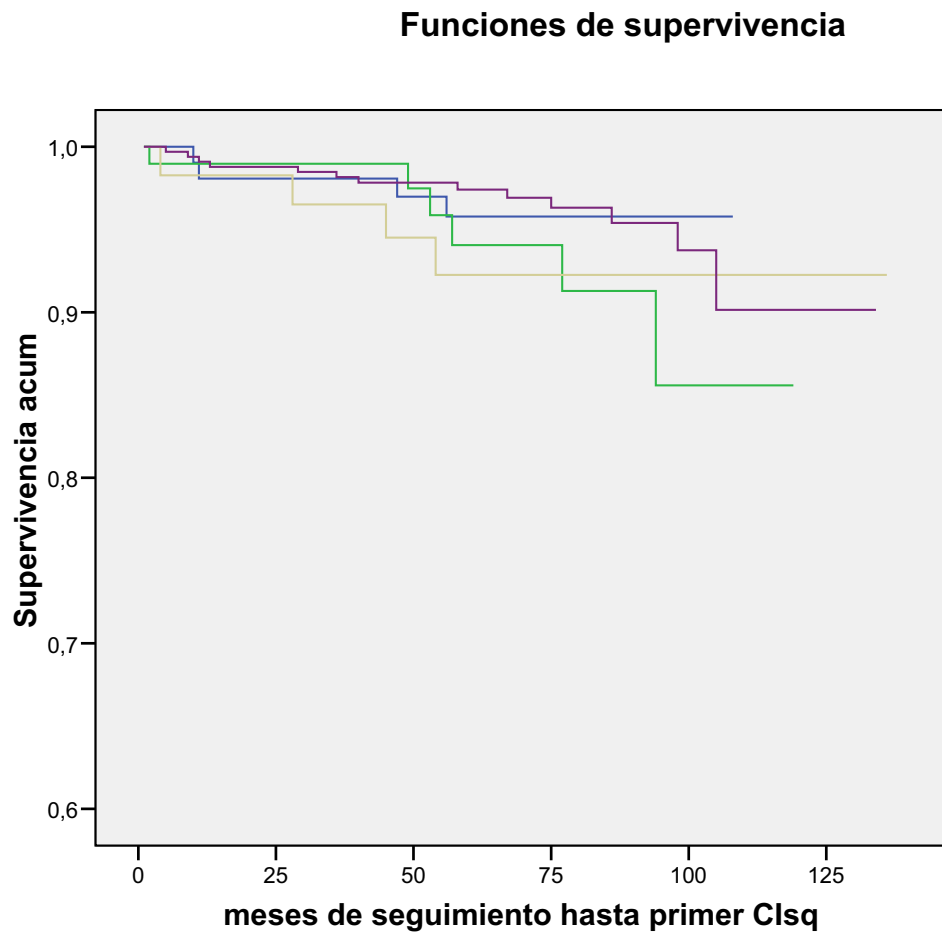
*No puede calcularse el riesgo del grupo de SAHS leve-moderado sin CPAP dado que no se produjo ningún episodio de insuficiencia cardíaca incidente en este grupo.

4.5. Cardiopatía isquémica no mortal incidente

4.5.1 Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier)

En la figura 13 se observa que la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de cardiopatía isquémica incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP no resultó significativamente mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 1.06 ; $p=0.303$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado, tampoco se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un episodio de cardiopatía isquémica incidente con respecto al grupo control sin SAHS (log-rank test 0.84 ; $p=0.360$). La probabilidad acumulada de aparición de un episodio de cardiopatía isquémica incidente en el grupo de SAHS tratado con CPAP, fue similar a la del grupo control sin SAHS (log-rank test 0.003; $p=0.960$).

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de cardiopatía isquémica incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH<15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

4.5.2. Análisis de supervivencia ajustado (tiempo libre de cardiopatía isquémica incidente).

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, HTA, DM, IMC, grupo de estudio, dislipemia y tabaquismo acumulado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de cardiopatía isquémica incidente, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS grave sin tratamiento con CPAP y aquellos pacientes sin SAHS. Sin embargo, se observó un mayor riesgo de cardiopatía isquémica incidente (HR,2.77; IC95%, 1.30-5.90; p=0.008) en aquellos pacientes con DM, comparado con aquellos pacientes sin DM.

5. Análisis de subgrupos

5.1. ECV global por género

Tabla 9. ECV incidente global según género por grupos de SAHS, expresados como frecuencia y porcentaje (con respecto al total de pacientes de cada grupo).

Grupo (n)	IAH<15 Grupo control (n=107)	IAH ≥30 sin CPAP (n=58)	IAH 15-29 sin CPAP (n=97)	SAHS con CPAP (n=335)
Hombres (n=413)	3 (0.7%)	12 (2.9%)	4 (0.9%)	26 (6.3%)
Mujeres (n=184)	3.3 (%)	6 (3.3%)	5 (2.7%)	12 (6.5%)

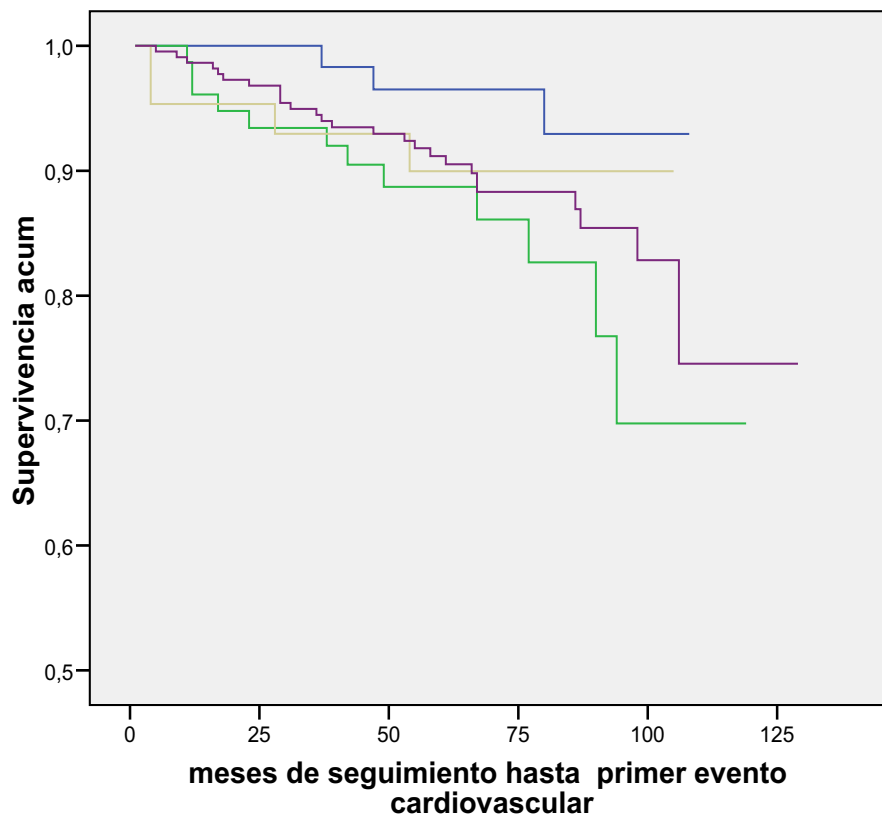
IAH=Índice de apneas-hipopneas; CPAP=Continuous positive airway pressure

5.1.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en hombres

En la figura 14 se observa que en el grupo de hombres, la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente para los pacientes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP resultó significativamente mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 5.24; $p=0.02$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado (log-rank test 1.02 ; $p=0.31$) y el grupo con SAHS con tratamiento con CPAP (log-rank test 2.66 ; $p=0.10$) no se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente con respecto al grupo control sin SAHS.

Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de ECV global incidente para los hombres con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.

Funciones de supervivencia



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH<15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

5.1.2. Análisis de supervivencia ajustado en hombres

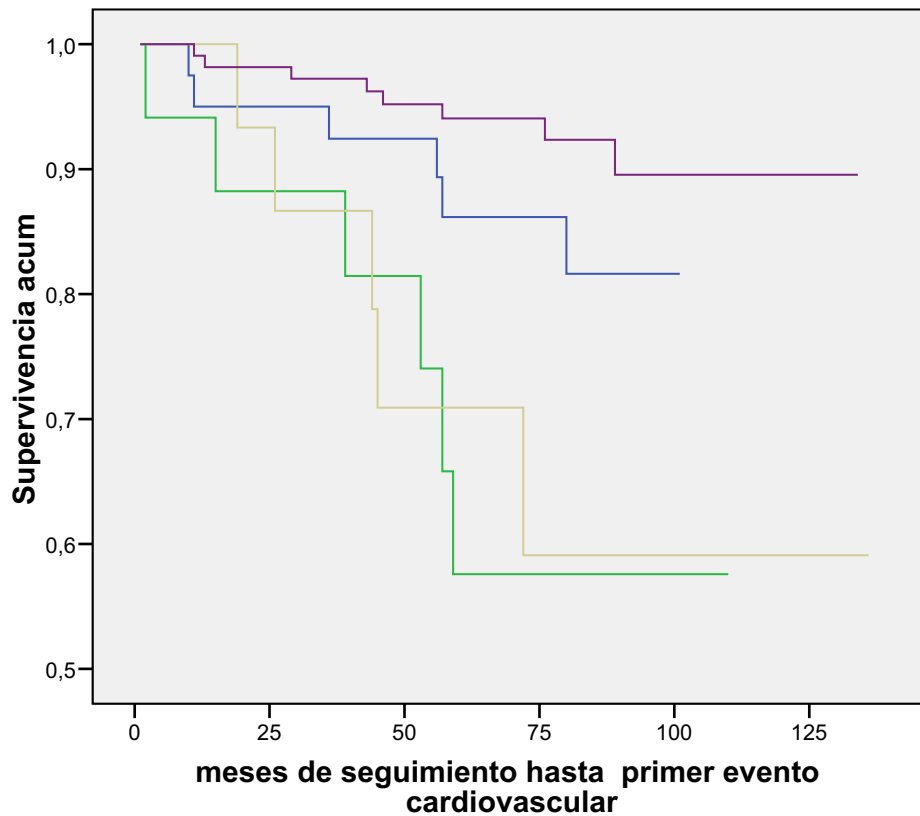
Al realizar el análisis mediante regresión de Cox en el grupo de hombres, se observó que ninguna de las variables utilizadas en el modelo se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor incidencia de ECV incidentes, incluyendo los grupos de gravedad del SAHS y el tratamiento o ausencia del mismo mediante CPAP.

5.1.3. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en mujeres

En la figura 15 se observa que en el grupo de mujeres, la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente en el grupo de SAHS grave sin tratamiento con CPAP resultó mayor que la del grupo control sin SAHS, rozando la significación estadística (log-rank test 3.54; $p=0.06$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado (log-rank test 2.65 ; $p=0.10$) y el grupo con SAHS con tratamiento con CPAP (log-rank test 1.98 ; $p=0.16$) no se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente con respecto al grupo control sin SAHS.

Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de ECV global incidente para las mujeres con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.

Funciones de supervivencia



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH<15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

5.1.4. Análisis de supervivencia ajustado en mujeres

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM, se puede observar que aquellos pacientes con un SAHS grave no tratado mediante CPAP presentan un mayor riesgo de ECV incidentes (HR, 2.90; IC95%, 0.93-9.0; $p=0.066$), comparado con el grupo control sin SAHS. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de ECV incidentes, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP, y aquellos pacientes sin SAHS (tabla 10).

Tabla 10. Regresión de Cox para ECV global incidente (fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca) en mujeres para los diferentes grupos de SAHS, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM.

Variable	HR (IC 95%)	P
Grupo no SAHS (IAH<15). Control	1	-
Grupo SAHS grave sin CPAP	2.90 (0.93-9.00)	0.066
Grupo SAHS leve-moderado sin CPAP	2.66 (0.81-8.74)	0.107
Grupo SAHS con CPAP	0.47 (0.16-1.36)	0.166

HR=Hazard ratio; IC 95%=Intervalo de confianza del 95%; SAHS= Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño; CPAP=Continuous positive airway pressure

5.2. ECV global e hipersomnia

Tabla 11. ECV incidente global según la presencia de hipersomnia por grupos de SAHS, expresados como frecuencia y porcentaje (con respecto al total de pacientes de cada grupo).

Grupo (n)	IAH<15 Grupo control (n=107)	IAH ≥30 sin CPAP (n=58)	IAH 15-29 sin CPAP (n=97)	SAHS con CPAP (n=335)
Hipersomnes (n=331)	7 (2.1%)	16 (4.8%)	7 (2.1%)	25 (6.3%)
No hipersomnes (n=266)	2 (0.8%)	0 (0%)	2 (0.8%)	9 (3.4%)

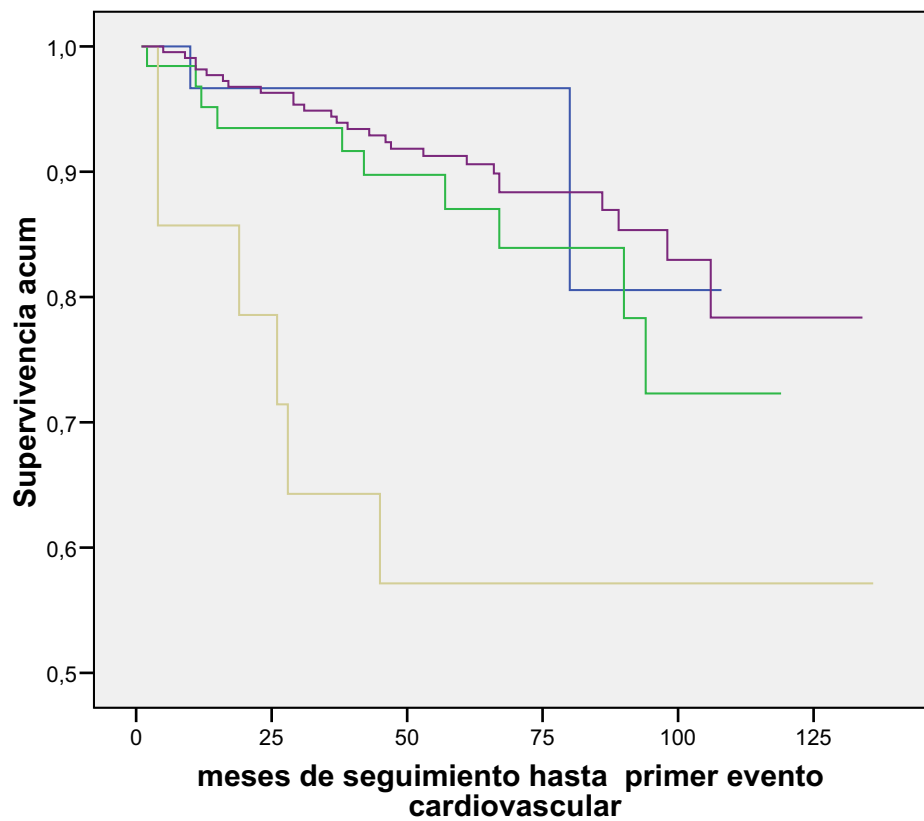
IAH=Índice de apneas-hipopneas; CPAP=Continuous positive airway pressure

5.2.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en hipersomnes

En la figura 16 se observa que en grupo de hipersomnes ($ESS \geq 10$), la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente en SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP resultó mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 7.45; $p=0.01$). En el grupo de SAHS grave no tratado (log-rank test 0.685 ; $p=0.41$) y el grupo con SAHS con tratamiento con CPAP (log-rank test 0.05 ; $p=0.81$) no se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente con respecto al grupo control sin SAHS.

Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de ECV global incidente para hipersomnes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.

Funciones de supervivencia



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH < 15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

5.2.2. Análisis de supervivencia ajustado en hipersomnes

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM, se puede observar que aquellos pacientes hipersomnes con un SAHS leve-moderado no tratado mediante CPAP presentan un mayor riesgo de ECV incidentes (HR, 4.0; IC95%, 1.00-16.63; $p=0.049$), comparado con el grupo control sin SAHS. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de ECV incidentes, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS grave sin tratamiento con CPAP, y aquellos pacientes sin SAHS (tabla 12).

Tabla 12. Regresión de Cox para ECV global incidente (fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca) en hipersomnes para los diferentes grupos de SAHS, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM.

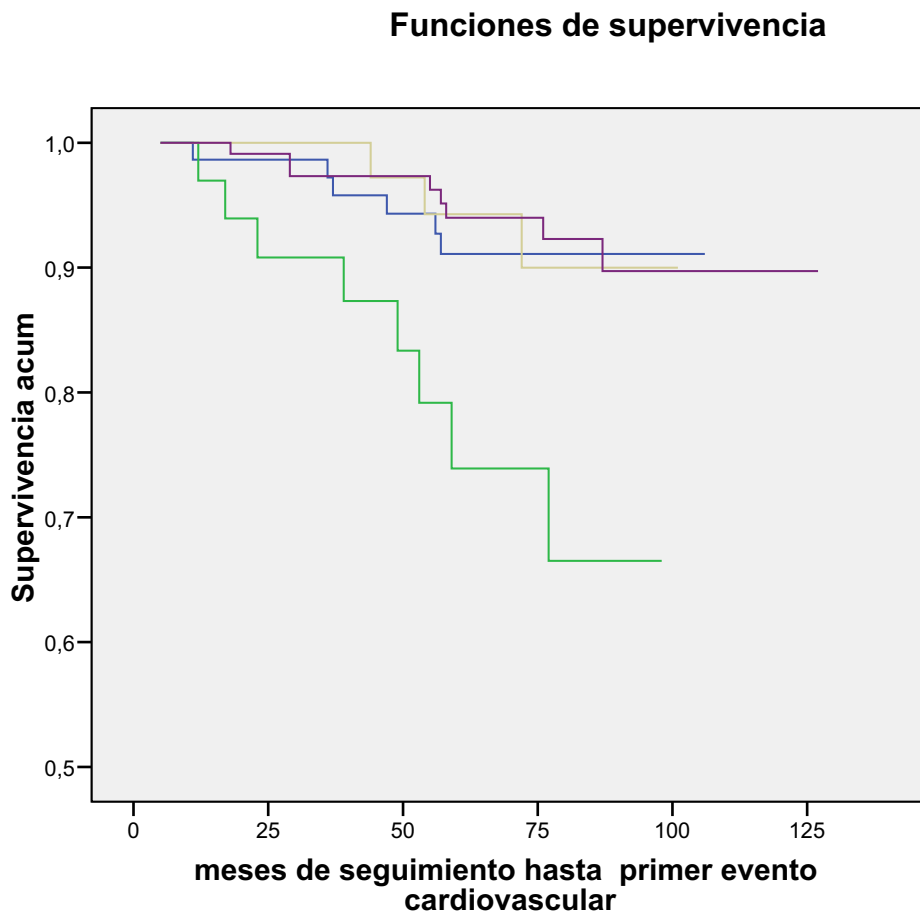
Variable	HR (IC 95%)	P
Grupo no SAHS (IAH<15). Control	1	-
Grupo SAHS grave sin CPAP	1.52 (0.42-5.54)	0.526
Grupo SAHS leve-moderado sin CPAP	4.09 (1.00-16.63)	0.049
Grupo SAHS con CPAP	0.91 (0.27-3.05)	0.883

HR=Hazard ratio; IC 95%=Intervalo de confianza del 95%; SAHS= Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño; CPAP=Continuous positive airway pressure

5.2.3. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en no hipersomnes

En la figura 17 se observa que en grupo de no hipersomnes, la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente en SAHS grave sin tratamiento con CPAP resultó mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 6.90; $p=0.01$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado (log-rank test 0.022 ; $p=0.88$) y el grupo control sin SAHS (log-rank test 0.06 ; $p=0.81$) no se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente con respecto al grupo control sin SAHS.

Figura 17. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de ECM global incidente para no hipersomnes con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH<15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

5.2.4. Análisis de supervivencia ajustado en no hipersomnes

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM, se puede observar que aquellos pacientes no hipersomnes con un SAHS leve-moderado no tratado mediante CPAP presentan un mayor riesgo de ECV incidentes (HR, 3.99; IC95%, 1.38-11.55; $p=0.011$), comparado con el grupo control sin SAHS. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de ECV incidentes, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS grave sin tratamiento con CPAP, y aquellos pacientes sin SAHS (tabla 13).

Tabla 13. Regresión de Cox para ECV global incidente (fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca) en no hipersomnes para los diferentes grupos de SAHS, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM.

Variable	HR (IC 95%)	P
Grupo no SAHS (IAH<15). Control	1	-
Grupo SAHS grave sin CPAP	3.99 (1.38-11.55)	0.011
Grupo SAHS leve-moderado sin CPAP	0.91 (0.23-3.62)	0.887
Grupo SAHS con CPAP	0.88 (0.31-2.55)	0.819

HR=Hazard ratio; IC 95%=Intervalo de confianza del 95%; SAHS= Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño; CPAP=Continuous positive airway pressure

5.3. ECV global y obesidad

Tabla 14. ECV incidente global según la presencia de obesidad por grupos de SAHS, expresados como frecuencia y porcentaje (con respecto al total de pacientes de cada grupo).

Grupo (n)	IAH<15 Grupo control (n=107)	IAH ≥30 sin CPAP (n=58)	IAH 15-29 sin CPAP (n=97)	SAHS con CPAP (n=335)
Obesos (n=469)	3 (0.6%)	10 (2.1%)	6 (1.3%)	26 (5.5%)
No obesos (n=128)	6 (4.7%)	8 (6.3%)	3 (2.3%)	8 (6.3%)

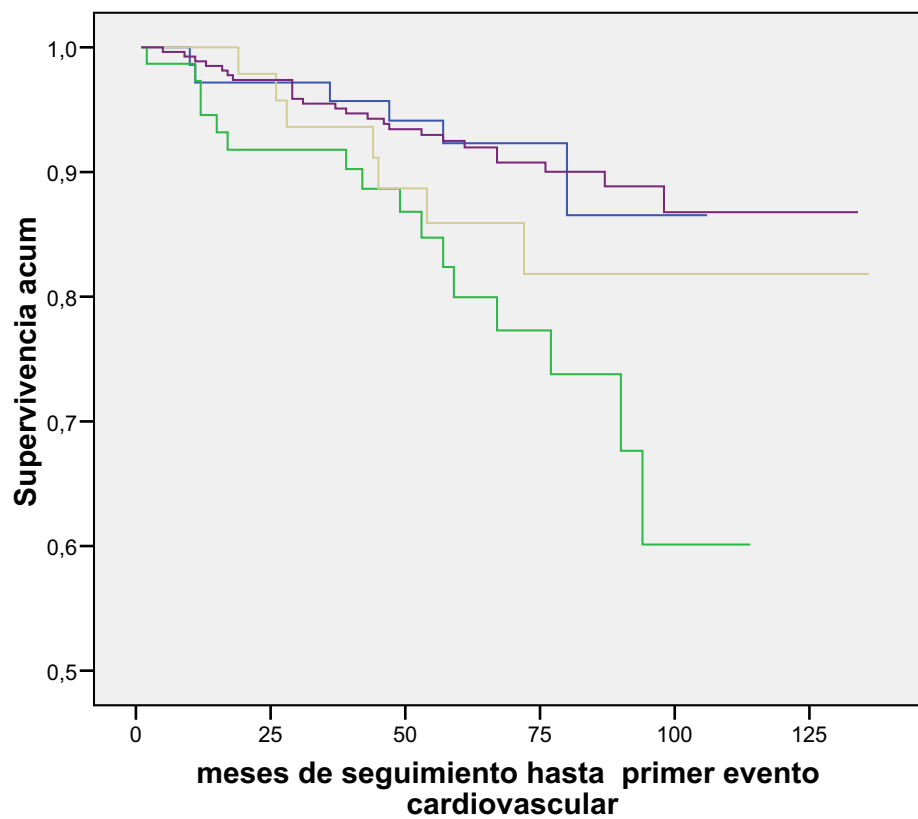
IAH=Índice de apneas-hipopneas; CPAP=Continuous positive airway pressure

5.3.1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) en obesos

En la figura 18 se observa que en el grupo de obesos ($IMC \geq 30$), la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente en el grupo de SAHS grave sin tratamiento con CPAP resultó mayor que la del grupo control sin SAHS, rozando la significación estadística (log-rank test 5.49; $p=0.02$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado (log-rank test 0.84 ; $p=0.36$) y el grupo con SAHS con tratamiento con CPAP (log-rank test 0.01 ; $p=0.92$) no se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente con respecto al grupo control sin SAHS.

Figura 18. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de ECV global incidente para los obesos con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.

Funciones de supervivencia



Línea azul, grupo control sin SAHS ($IAH < 15$); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

5.3.2. Análisis de supervivencia ajustado obesos

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox ajustado por: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM, se puede observar que aquellos pacientes obesos con un SAHS grave no tratado mediante CPAP presentan un mayor riesgo de ECV incidentes (HR, 2.71; IC95%, 1.11-6.59; $p=0.028$), comparado con el grupo control sin SAHS. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de ECV incidentes, entre el grupo de pacientes con SAHS con tratamiento con CPAP, el grupo con SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP, y aquellos pacientes sin SAHS (tabla 15).

Tabla 15. Regresión de Cox para ECV global incidente (fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca) en obesos para los diferentes grupos de SAHS, ajustado para las siguientes variables: edad, sexo, IMC, HTA, tabaquismo acumulado, dislipemia y DM.

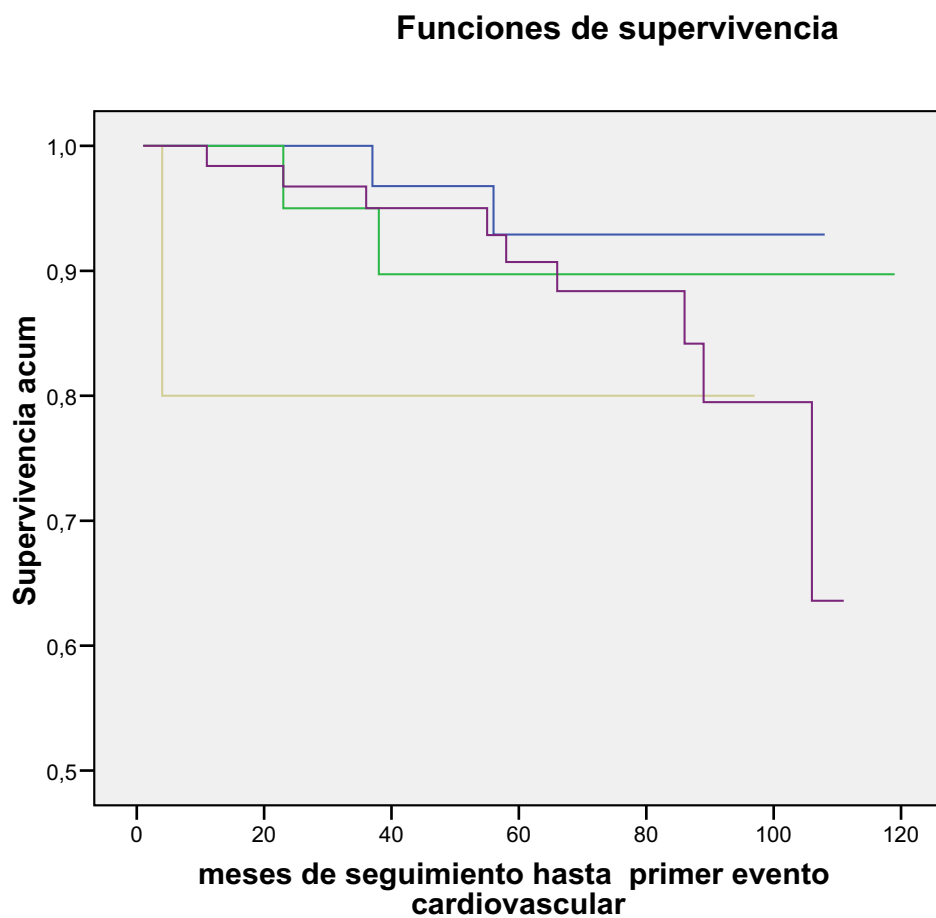
Variable	HR (IC 95%)	P
Grupo no SAHS (IAH<15). Control	1	-
Grupo SAHS grave sin CPAP	2.71 (1.11-6.59)	0.028
Grupo SAHS leve-moderado sin CPAP	1.62 (0.57-4.61)	0.369
Grupo SAHS con CPAP	0.965 (0.41-2.21)	0.916

HR=Hazard ratio; IC 95%=Intervalo de confianza del 95%; SAHS= Síndrome de Apneas-hipopneas del sueño; CPAP=Continuous positive airway pressure

5.3.3. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) no obesos

En la figura 19 se observa que en grupo de no obesos, la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente para los pacientes no obesos con SAHS grave sin tratamiento con CPAP resultó significativamente mayor que la del grupo control sin SAHS (log-rank test 6.90; $p=0.01$). En el grupo de SAHS leve-moderado no tratado (log-rank test 0.022 ; $p=0.088$) y el grupo con SAHS tratados con CPAP (log-rank test 0.06 ; $p=0.81$) no se observó un aumento significativamente mayor de la probabilidad acumulada de aparición de un ECV global incidente con respecto al grupo control sin SAHS.

Figura 19. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada libre de ECV global incidente para los pacientes no obesos con SAHS grave sin tratamiento con CPAP versus SAHS leve-moderado sin tratamiento con CPAP y SAHS con tratamiento con CPAP.



Línea azul, grupo control sin SAHS (IAH<15); línea verde=grupo SAHS grave sin CPAP; línea amarilla=grupo SAHS leve-moderado sin CPAP; línea morada=SAHS con CPAP.

5.3.4. Análisis de supervivencia ajustado en no obesos

Al realizar el análisis mediante regresión de Cox en el grupo de no obesos, se observó que ninguna de las variables utilizadas en el modelo se relacionó de forma estadísticamente significativa con una mayor incidencia de ECV incidentes, incluyendo los grupos de gravedad del SAHS y el tratamiento o ausencia del mismo mediante CPAP.

VII. DISCUSIÓN

"Siempre que enseñes, enseña a la vez a dudar de lo que enseñas."

José Ortega y Gasset (1883-1955).

Según nuestros resultados, en los pacientes ≥ 65 años de ambos sexos, el SAHS grave no tratado mediante CPAP se asocia de manera independiente a un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares no mortales, sobre todo debido a un aumento de episodios de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca descompensada. El tratamiento mediante CPAP en pacientes ancianos se asocia a un descenso en la incidencia de eventos no mortales hasta niveles similares a los sujetos sin SAHS, a expensas de una disminución de episodios de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. No encontramos asociación entre la gravedad del SAHS o el tratamiento con CPAP y los episodios de ictus o cardiopatía isquémica incidente en nuestros pacientes.

1. Impacto del SAHS en los eventos cardiovasculares no mortales.

En las últimas décadas la esperanza de vida ha aumentado considerablemente, y como consecuencia la población de edad avanzada. Este grupo poblacional se sabe que presenta un consumo de recursos sanitarios mayor que el generado por la población más joven. Probablemente el mayor gasto de los pacientes ancianos con SAHS esté relacionado con las consecuencias cardiovasculares del mismo ¹⁶, en especial los eventos cardiovasculares no mortales que producen en el paciente una discapacidad importante, una alta dependencia del sistema sanitario y un elevado consumo de recursos, entre ellos el farmacéutico. Se sabe que los pacientes con SAHS generan prácticamente el doble de gasto sanitario que aquellos que no lo padecen, y dentro de estos, los ancianos generan a su vez el doble de gasto sanitario que los más jóvenes ³⁴¹.

En los pacientes con SAHS, se postula que la hipoxia nocturna intermitente da lugar a un estrés hemodinámico, hipoxemia grave, hipercapnia, y activación adrenérgica, desencadenando una serie de mecanismos que actúan promoviendo el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ¹². Los estudios realizados hasta la fecha coinciden en que el SAHS no tratado supone un factor de riesgo tanto de eventos cardiovasculares mortales como no mortales de manera global, demuestran una asociación positiva entre el SAHS y la patología cardiovascular, alcanzando la significación estadística ^{137,143,219,152,155,186,209,265,343,344}. A pesar de que se ha evidenciado una relación positiva entre ambos, no se ha podido establecer una relación causal entre ellos. No obstante, todos estos estudios tienen un diseño prospectivo, lo que implica que existe una relación temporal que establece que el SAHS precede a la aparición de la patología cardiovascular. Todos ellos están ajustados al menos por edad, sexo e IMC, y algunos también por tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión arterial y diabetes. Los mecanismos que subyacen tras esta asociación implican a la hipoxia intermitente nocturna, los cambios en la presión intratorácica y los microdespertares recurrentes o arousals, que acaban desembocando en disfunción endotelial, aterosclerosis y eventos cardiovasculares. La asociación entre el SAHS y la patología cardiovascular parece ser tan o más fuerte que la existente entre esta y algunos factores de riesgo conocidos para patología cardiovascular como son la DM, La HTA o el tabaquismo. En algunos de estos estudios se ha podido demostrar que la gravedad del SAHS medida mediante el IAH se asocia a un incremento de riesgo cardiovascular ^{143,209,219}.

El estudio de Marín et al en el 2005, tras un prolongado seguimiento de más de diez años de una cohorte de más de mil pacientes entre los que había pacientes

de mediana edad y ancianos, demostró que existía un exceso de riesgo de eventos cardiovasculares tanto mortales (HR, 2.87; IC95%, 1.13-7.27) como no mortales (HR, 3.17; IC95%, 1.22-8.21) en los pacientes que padecían un SAHS. Para este trabajo se tomó como variable resultado cualquier episodio de ictus o cardiopatía isquémica durante el seguimiento ²⁰⁹. Posteriormente otros autores han obtenido resultados similares. El estudio de Shah, que incluyó pacientes mayores de 50 años demostró un exceso de riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular en conjunto ³⁴⁴. El trabajo de Yeboah et al, con más de seis mil pacientes objetivó un exceso de riesgo de evento cardiovascular no mortal incidente al analizar los episodios de cardiopatía isquémica e ictus (HR, 1.89; IC95%,1.22-2.93), al igual que observó que existía un exceso de mortalidad por todas las causas (HR, 2.13; IC95%, 1.25-3.63) en los pacientes con SAHS ²⁸¹. Los estudios recientes de mortalidad de Martínez-García et al en ancianos ¹⁴³ y el de Campos-Rodríguez et al en mujeres ²¹⁹, han aportado sólida evidencia sobre el aumento de riesgo de eventos cardiovasculares mortales en ancianos con SAHS grave no tratado (HR, 4.63; IC95%,1.03-20.81) y en mujeres con SAHS grave no tratado (HR, 3.50; IC95%,1.23-9.97), respectivamente. A diferencia de la presente tesis doctoral, la mayoría de estos estudios incluyeron pacientes con eventos prevalentes y no sólo eventos incidentes. En nuestro estudio, esta exclusión de pacientes con eventos cardiovasculares prevalentes ha dado lugar a la inclusión definitiva en el estudio de un menor número de pacientes. No obstante, ello ha conferido una mayor consistencia a los resultados ³⁴⁷ y ha permitido establecer la existencia de una asociación entre el SAHS y la patología cardiovascular en ancianos.

Los grandes estudios realizados hasta la fecha, han sido realizados en hombres de mediana edad, no en una cohorte exclusiva de ancianos. Algunos autores han demostrado que los pacientes ancianos presentan un riesgo aumentado de elevación de la PA nocturna, eventos cardiovasculares mortales, arritmias y mortalidad general ^{242,278,280,291,346}. Sin embargo, otros autores sostienen que este aumento de mortalidad no está presente en los pacientes ancianos y sí en los pacientes de menor edad ^{215,221}. En la Cohorte del SHHS, no se observó un aumento de mortalidad global en relación con la gravedad del SAHS en aquellos pacientes mayores de setenta años. Tampoco se objetivó un aumento de eventos coronarios en este grupo de pacientes ²²¹. Por el contrario, sí pudo demostrarse un incremento en la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares, debidos sobre todo a insuficiencia cardíaca ¹⁸⁶, como también se ha podido observar en nuestro estudio. Lavie y Lavie explicaron estas diferencias paradójicas entre jóvenes y ancianos mediante la teoría del preconditionamiento isquémico (“ischemic preconditioning”). Según esta teoría, la hipoxia intermitente podría promover a largo plazo la formación de neovascularización colateral, la cual teóricamente protegería a estos individuos de eventos coronarios ²⁷⁷. El estudio de Muñoz et al, demostró en una cohorte de pacientes mayores de setenta años con SAHS, seguidos de manera prospectiva durante seis años, que los pacientes con SAHS grave presentan un aumento de riesgo de padecer un ictus isquémico (HR, 2.52; IC95%, 1.01-6.01) respecto a los pacientes con un SAHS leve-moderado ²⁶⁵. El trabajo de mortalidad de Martínez-García et al, demostró que el SAHS grave no tratado se asociaba a un incremento de riesgo de mortalidad cardiovascular en ancianos de ambos sexos. Este exceso de mortalidad fue el resultado de un aumento en la mortalidad debida

sobre todo a ictus e insuficiencia cardíaca. De igual manera, se observó que el tratamiento mediante CPAP se asociaba a un descenso de este riesgo hasta alcanzar niveles similares a los individuos que no padecen un SAHS²²⁰. A la vista de los resultados obtenidos en dicho estudio, decidimos estudiar en una población exclusivamente de ancianos, la influencia del SAHS en la incidencia de eventos cardiovasculares no mortales.

El objetivo principal de la presente tesis doctoral ha sido evaluar si los ancianos con SAHS presentan un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares no mortales, así como el posible efecto de la CPAP sobre el mismo. Se trata de un estudio realizado una amplia cohorte de pacientes ancianos con una mediana de seguimiento de seis años. El presente trabajo ha mostrado una clara asociación entre el SAHS grave no tratado y el aumento de ECV en ancianos, como consecuencia de un aumento de eventos cardiovasculares debidos a episodios de fibrilación auricular sintomática incidente e insuficiencia cardíaca incidente. Tanto el extenso seguimiento como el elevado número de pacientes ancianos incluidos, confiere a los resultados de la presente tesis doctoral una elevada robustez y trascendencia.

2. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de ECV.

El tratamiento del SAHS mediante CPAP se ha asociado a un descenso en el riesgo de eventos cardiovasculares en los estudios observacionales realizados hasta la fecha. Así el estudio de Marín et al objetivó en los pacientes con SAHS tratados mediante CPAP un riesgo de evento cardiovascular mortal (HR, 1.05;

IC95% 0.39-2.21) y no mortal (HR, 1.42; IC95%, 0.52-3.40) muy similar al de los sujetos sin SAHS. Los autores observaron en una cohorte de pacientes de mediana edad, que el tratamiento mediante CPAP les confería protección contra los eventos mortales y no mortales (cardiopatía isquémica o ictus) ²⁰⁹. A diferencia de la presente tesis doctoral, en este estudio no fueron estudiados los eventos debidos a insuficiencia cardíaca descompensada ni fibrilación auricular. Tampoco se excluyó del estudio a los pacientes que habían presentado previamente al inicio del estudio un evento cardiovascular no mortal. Peker et al pusieron de manifiesto que un tratamiento efectivo mediante CPAP reducía el riesgo de cardiopatía isquémica en los pacientes con SAHS (RR 0.29; IC95%, 0.10-0.82) ³⁴³. Los estudios de mortalidad cardiovascular de Martínez-García et al en ancianos (HR, 1.01; IC95%, 0.27-3.36) ¹⁴³, y el de Campos-Rodríguez en mujeres (HR, 0.55; IC95%, 0.17-1.74) ²¹⁹ demostraron un riesgo muy similar en los pacientes con SAHS grave tratado con CPAP al de los pacientes sin SAHS.

Además del descenso en la incidencia de los eventos cardiovasculares, estudios randomizados controlados han demostrado reducir de manera significativa la PA tras el tratamiento con CPAP ^{77,113,324}, sobre todo en aquellos pacientes más sintomáticos y mejores cumplidores. En este sentido, en el estudio de Barbé et al, realizado en 725 pacientes no hipersomnes, la CPAP no demostró reducir significativamente la incidencia del evento conjunto que englobaba hipertensión arterial (en pacientes que no la presentaban al inicio del estudio) y eventos cardiovasculares incidentes (mortales y no mortales) ³⁷³.

En la presente tesis doctoral se ha observado una clara disminución del riesgo de ECV incidente en los sujetos con SAHS tratados mediante CPAP, llegando

a alcanzar el nivel de riesgo que presentan los sujetos sin SAHS. Nuestro estudio, analiza por primera vez en una amplia cohorte exclusiva de ancianos, el efecto a largo plazo del tratamiento mediante CPAP sobre los eventos no mortales.

2.1. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de fibrilación auricular

Según nuestros resultados, en los pacientes ancianos con SAHS no tratado con CPAP parece objetivarse el mismo fenómeno fisiopatológico que en personas de mediana edad, en las cuales la hipoxia y la activación del sistema nervioso simpático dan lugar a la formación de las arritmias. El riesgo de fibrilación auricular observado en nuestra cohorte de pacientes, ha resultado mayor en el SAHS grave no tratado que en aquellos pacientes que no presentan SAHS. Este exceso de riesgo observado se ve reducido considerablemente en aquellos pacientes con SAHS leve-moderado sin tratamiento. En los pacientes tratados mediante CPAP el riesgo es similar al observado en los sujetos sin SAHS.

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Mehra et al, los cuales demostraron, al comparar la prevalencia de arritmias en dos muestras de participantes del SHHS que independientemente de otros factores de confusión, los pacientes con SAHS grave tienen mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular, taquicardia ventricular no sostenida y extrasístoles ventriculares ¹³¹. Un estudio posterior de la misma autora en el que se incluyeron casi tres mil pacientes, encontró que cuanto más grave es el SAHS, mayor es el riesgo de fibrilación auricular y de extrasistolia ventricular en pacientes ancianos. En este estudio se pudo observar que tanto el SAHS grave como el moderado se asocian con una

mayor probabilidad de fibrilación auricular y arritmias ventriculares. Estos resultados coinciden con los obtenidos en nuestro trabajo, en el que incluso en los pacientes con SAHS leve-moderado se puede observar este exceso de riesgo de fibrilación auricular incidente. Según el estudio de Mehra et al, el incremento de la gravedad del SAHS, se asociaba con un aumento de la probabilidad de fibrilación auricular y extrasistolia ventricular. Al analizar el SAHS obstructivo y el central por separado los autores observaron que el incremento de la gravedad del SAHS de predominio obstructivo se asociaba significativamente con un aumento de la extrasistolia ventricular, pero no de fibrilación auricular. En cambio, el SAHS de predominio central se asociaba más a la fibrilación auricular que a la extrasistolia ²⁷⁸. Estos resultados contrastarían con los observados en nuestro estudio, realizado exclusivamente en pacientes con SAHS de predominio obstructivo, en el que los ancianos con SAHS obstructivo no tratado, presentan un marcado incremento de la incidencia de fibrilación auricular.

Estudios previos ya demostraron en población de mediana edad, que el tratamiento mediante CPAP del SAHS consigue eliminar la asistolia ventricular nocturna y la bradicardia en la mayoría de pacientes ³⁴⁸. Estudios observacionales como el de Kanagala et al demostraron que tras una cardioversión eléctrica exitosa, el 82% de los pacientes con SAHS no tratado sufren una recurrencia de la fibrilación auricular en el año posterior a la misma (aproximadamente el doble que los pacientes con SAHS tratados de manera efectiva con CPAP) ¹³⁸. Trabajos recientes han demostrado que tras la ablación con catéter de las arritmias, los pacientes tratados con CPAP tienen un menor riesgo de recurrencia de la fibrilación auricular que aquellos pacientes no tratados ^{349,350}. No obstante, hasta la fecha se desconoce

si la supresión de estas arritmias mejora la mortalidad, de la misma manera que se desconoce si este posible beneficio está presente también en pacientes ancianos.

Según nuestros resultados, en los pacientes ancianos, el tratamiento del SAHS grave mediante CPAP disminuye la incidencia de episodios de fibrilación auricular sintomática, hasta niveles similares a los observados en los sujetos que no sufren esta patología.

2.2. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de ictus

Al analizar el riesgo de ictus incidente, en el presente estudio no hemos podido encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SAHS y aquellos que no lo padecen. El tratamiento con CPAP no ha demostrado una reducción del riesgo de ictus no mortal incidente.

Cualquier relación entre SAHS y enfermedad cardiovascular es compleja, puesto que los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular (HTA, DM, arteriosclerosis y fibrilación auricular) están asociados también al SAHS ¹⁶³. Diferentes estudios han demostrado un incremento en la incidencia de ictus en pacientes con SAHS. En el estudio epidemiológico longitudinal de Sahlin et al, con un seguimiento de más de mil sujetos sin cardiopatía al inicio del estudio, el SAHS duplicó el riesgo de ictus o de muerte. Este riesgo aumentó con la intensidad de las apneas independientemente de factores de confusión ¹⁴⁴. Hallazgos semejantes se describen en población entre 70 y 100 años de edad ¹⁴⁸. Cuando los pacientes estudiados ya presentan un ictus, el SAHS representa un marcador de muerte ³⁶⁰, debido a que además de todos los mecanismos descritos, cada episodio de apnea

afecta al flujo sanguíneo cerebral ¹⁵⁷. Esta alteración puede extenderse a los periodos de vigilia ⁶³ y disminuye con el tratamiento. El estudio de Yaggi et al, realizado en una cohorte de pacientes sin enfermedad cardiovascular o cerebrovascular previa, demostró que el SAHS supone un factor de riesgo para desarrollar el evento compuesto por ictus o muerte por todas las causas. No obstante no aclaraba si este incremento de mortalidad era debido a causas cardiovasculares, puesto que sólo analizó el incremento de mortalidad general ¹³⁷. Arzt et al observaron en una amplia cohorte de pacientes que el SAHS moderado-grave se asocia con un mayor riesgo de sufrir un primer ictus. Sin embargo, después del ajuste por edad, sexo e IMC, la OR seguía siendo elevada, pero no era estadísticamente significativa (OR, 3.08; IC95%, 0.74-12.81; p=0.12) ¹⁵².

El estudio de Muñoz et al, realizado en una amplia cohorte de pacientes mayores de setenta años con SAHS, seguidos de manera prospectiva durante seis años, demostraba un aumento de más del doble de riesgo de padecer un ictus isquémico en aquellos pacientes con SAHS grave ²⁶⁵. Redline et al también observaron en un estudio de diez años de seguimiento realizado en la cohorte del SHHS, que los pacientes ancianos con SAHS moderado-grave presentaban más del doble de riesgo de sufrir un ictus que aquellos sujetos sin SAHS, tanto en hombres como en mujeres ¹⁵⁵. En un estudio reciente, Martínez-García et al, demostraron que los pacientes ancianos con SAHS grave no tratado tienen un riesgo de ictus mortal mayor que aquellos pacientes sin SAHS. En dicho estudio se pudo observar que más de la mitad de los pacientes que sufren un ictus fallecen a los cinco años

Por tanto existe una discordancia entre los resultados observados en estudios previos y los obtenidos en nuestro estudio. En nuestra opinión, una posible explicación a esta falta de asociación entre el SAHS y la incidencia de ictus no mortales podría venir determinada por el elevado número de ictus mortales que sufren los pacientes con SAHS, como ya se demostró en el estudio de Martínez-García et al. Probablemente, esta asociación entre el SAHS y el ictus se encuentra en los ictus más graves (los ictus mortales) no estando presente en los menos graves (los no mortales) debido a que el el SAHS imprime al ictus una mayor gravedad aumentando la mortalidad, y por tanto no modifica el riesgo de eventos no mortales. Por otro lado, el escaso número de pacientes en el grupo con SAHS grave no tratado podría haber limitado la potencia estadística de nuestro estudio. Posiblemente este hecho, unido a la elevada mortalidad por ictus que presentan los pacientes con SAHS grave no tratado, sean la causa del escaso número de ictus no mortales observados durante el seguimiento.

Algunos estudios, como el de Wegener et al apoyan la existencia de mecanismos protectores contra la formación de ictus, desencadenados por periodos previos de isquemia cerebral ³⁶¹. Este mecanismo conocido como “precondicionamiento isquémico cerebral”, según los estudios realizados hasta la fecha, viene marcado por mecanismos intrínsecos neuroprotectores que no dependen de la formación de nuevos vasos. Esta teoría supone la coordinación del parénquima cerebral y el sistema vascular, mediada por respuestas genéticas que dan lugar a adaptación celular, local y sistémica. Como resultado se forma una “unidad neurovascular” con dos propósitos: la supervivencia neuronal en condiciones de hipoxia-isquemia y un aumento de flujo sanguíneo y por tanto de

oxígeno al cerebro ³⁶². No obstante, este fenómeno, observado en animales, no ha podido ser demostrado hasta el momento en humanos. Por ello, esta hipótesis no parece la más apropiada para explicar esta falta de relación entre el SAHS y los ictus no-mortales observada en nuestro estudio.

Con respecto al impacto del tratamiento con CPAP a largo plazo sobre los ictus no mortales, no existe hasta la fecha ningún estudio que analice en una cohorte amplia de ancianos este aspecto. Marín et al observaron en una cohorte de pacientes de mediana edad, que el tratamiento mediante CPAP les confería protección contra los eventos no-mortales (cardiopatía isquémica o ictus), presentando los pacientes tratados un riesgo similar a los pacientes sin SAHS ²⁰⁹. Martínez-García et al observaron un descenso en el exceso de eventos cardiovasculares no mortales tras el tratamiento con CPAP, fundamentalmente un segundo ictus, en un estudio de siete años de seguimiento en pacientes con ictus previo ¹⁷. En la presente tesis, con un elevado número de pacientes ancianos sin ictus previo, no se ha observado un descenso en la incidencia de ictus no mortales en aquellos pacientes tratados con respecto a los no tratados mediante CPAP. No obstante, a pesar de no encontrar diferencias en cuanto al riesgo de ictus no mortales, es el primero que analiza el efecto de la CPAP sobre los mismos en una cohorte constituida únicamente por pacientes ancianos.

2.3. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca

En relación con la insuficiencia cardíaca no mortal incidente, según los resultados obtenidos en nuestra cohorte de pacientes, el riesgo de estos eventos

fue mayor en el grupo con SAHS grave no tratado que el observado en los sujetos sin SAHS. El tratamiento mediante CPAP en los pacientes con SAHS reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca no mortal, llegando a alcanzar un nivel de riesgo muy similar al que presentan los sujetos sin SAHS.

La prevalencia del SAHS en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica es de 11 a 53%. Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una mayor gravedad de SAHS, debido a un aumento en la colapsabilidad faríngea ³⁵¹. De hecho en la cohorte del SHHS se ha demostrado una asociación independiente entre la enfermedad cardiovascular incidente y el SAHS en pacientes seguidos cinco años ³⁵². Cuando los pacientes tienen disfunción diastólica y función sistólica conservada la prevalencia llega a 55%, mientras que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con SAHS es de más del doble que en la población general ³⁵³. Esto se debe a que en los pacientes con SAHS se han descrito alteraciones funcionales del ventrículo izquierdo diastólicas ³⁵⁴ y sistólicas ³⁵⁵, así como cambios morfológicos con aumento de la masa ventricular izquierda ³⁵⁶. Este aumento de eventos por insuficiencia cardíaca, parece estar relacionado tanto con la intensidad del IAH como con la intensidad de la hipoxemia. Esta relación es independiente de diversos factores de confusión, aunque empeora si el paciente padece, además, HTA ³⁵⁷. Se ha podido observar ya desde edades tempranas, que el daño miocárdico no se limita únicamente al ventrículo izquierdo, ya que también se ha objetivado la existencia disfunción del ventrículo derecho ^{189,358}.

Gottlieb et al demostraron recientemente que en los hombres el SAHS grave aumentaba el riesgo de sufrir un episodio de insuficiencia cardíaca incidente en una población de individuos ancianos y de mediana edad ¹⁸⁶. Tras ajustar por otros

factores de riesgo cardíaco conocidos, los investigadores demostraron que los pacientes con SAHS grave presentan un 58% más de probabilidades de sufrir un episodio de insuficiencia cardíaca que aquellos que no padecen esta enfermedad.

La presente tesis doctoral demuestra por primera vez, en una población exclusivamente de ancianos, que el SAHS grave sin tratamiento se asocia con un incremento de la incidencia de insuficiencia cardíaca. Diferentes estudios han mostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca y SAHS de predominio obstructivo, el tratamiento con CPAP produce una mejoría de la función sistólica de ventrículo izquierdo ^{166, 189} y de las arritmias ^{46,188}. Por tanto, podría esperarse que dada la alta prevalencia de del SAHS obstructivo en pacientes con insuficiencia cardíaca, la CPAP podría constituir un tratamiento eficaz en la prevención de las mismas. Esta posibilidad terapéutica no ha sido incluida todavía en las guías de tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En el caso del SAHS de predominio central si bien la CPAP puede mejorar la función cardiovascular, recientemente se ha visto que no influye en otros parámetros, entre ellos la supervivencia ³⁵⁹. Según nuestros resultados, el tratamiento mediante CPAP de los pacientes ancianos con SAHS grave de predominio obstructivo, parece reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca no mortal incidente hasta niveles similares a los sujetos sin SAHS.

2.4. Efecto de la CPAP sobre la incidencia de cardiopatía isquémica

Al analizar el riesgo de cardiopatía isquémica incidente, no hemos podido encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SAHS y aquellos

que no lo padecen. El tratamiento con CPAP no ha demostrado una reducción del riesgo de cardiopatía isquémica no mortal incidente.

Los estudios observacionales, prospectivos y de intervención han demostrado que el SAHS es un factor de riesgo independiente tanto para la morbilidad como para la mortalidad cardiovascular ³⁶³. La hipoxia intermitente inicia una cascada de eventos entre los que se encuentran procesos inflamatorios y de estrés oxidativo que desembocan en aterogénesis ²⁹³. A pesar de que la mortalidad en el SAHS aumenta de forma paralela a la gravedad del SAHS, se ha observado en diferentes estudios que esta disminuye con la edad ²¹⁵. Tanto es así, que los pacientes ancianos con un SAHS moderado presentan una supervivencia mayor a la población general comparados con sujetos del mismo genero, edad y etnia ²⁹². Del mismo modo que en ancianos con SAHS no se ha podido demostrar un incremento de riesgo de cardiopatía isquémica fatal ²²⁰, nuestros resultados podrían ser explicados por la hipótesis del preconditionamiento isquémico de Lavie et al ^{215, 277, 293}. Esta hipótesis se fundamenta en la idea de que algunos pacientes desarrollan un mecanismo adaptativo, según el cual la isquemia subletal repetida les confiere una protección frente al infarto y las futuras lesiones isquémicas. Los autores demostraron un aumento de riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes menores de cincuenta años, disminuyendo este riesgo con la edad.

Steiner et al expusieron la primera evidencia preliminar que sustenta esta hipótesis que relaciona el desarrollo de colaterales coronarias con la presencia de SAHS. Los investigadores observaron que los pacientes con SAHS presentaban un mayor desarrollo de colaterales coronarias, lo cual se evidencia por un score Rentrop mayor (clasificación angiográfica de la circulación colateral) ³⁰⁷. Estos

resultados avalan la hipótesis adaptativa en ancianos con SAHS, resultante de ciclos repetidos nocturnos de hipoxia-reoxigenación. Los estudios realizados en roedores sometidos a una hipoxia intermitente similar a la que se produce en el SAHS, refuerzan esta teoría. No obstante, el estudio de Steiner et al está realizado en una muestra relativamente pequeña de pacientes y los mecanismos que mejoran la colateralización coronaria en el SAHS no son claramente conocidos hasta el momento. La capacidad individual de desarrollar circulación coronaria colateral, con una amplia variabilidad entre pacientes, se considera un indicador de vulnerabilidad cardíaca. La creación de nuevas vías de aporte sanguíneo a las regiones irrigadas por arterias coronarias ocluidas, da lugar a la formación de colaterales, las cuales protegen al miocardio del infarto y la isquemia. Según esta teoría, este desarrollo se produce en respuesta a la isquemia cardíaca intermitente y la consecuente hipoxia tisular, posiblemente mediante señales bioquímicas que regulan al alza la expresión de múltiples genes responsables de la producción de factores angiogénicos del crecimiento, sobre todo el VEGF. A día de hoy sabemos que existen dos formas de preconditionamiento isquémico cardíaco, la forma rápida clásica, cuya protección dura entre dos y tres horas, y la forma retardada, por la que la protección celular dura horas o días ³⁶⁹. Algunos autores plantean la existencia de una tercera forma de preconditionamiento, resultado de cientos de episodios de hipoxia-reperfusión como los que sufren los pacientes con SAHS ²⁷⁷. A pesar de que disponemos de poca información directa sobre los efectos de la exposición a hipoxia intermitente prolongada, de acuerdo con lo expuesto, ha podido demostrarse que los pacientes con SAHS experimentan una protección frente a eventos isquémicos mayores, secundaria a la activación de programas genéticos que inducen el remodelado

vascular, así como otras respuestas protectoras. Por tanto, esta hipótesis podría explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que no se observa un aumento de riesgo de eventos no mortales debido a cardiopatía isquémica en los ancianos con SAHS.

La hipótesis viene refrendada por estudios posteriores, los cuales no han podido demostrar un aumento de mortalidad en ancianos debido a cardiopatía isquémica. Así, Martínez-García et al demostraron una asociación independiente entre el SAHS grave no tratado con CPAP y la mortalidad cardiovascular global, debido fundamentalmente al aumento en la mortalidad por ictus e insuficiencia cardíaca, pero no por cardiopatía isquémica. Además, los autores observaron que incluso en los pacientes ancianos con SAHS grave no tratado, no se produjo un incremento de la mortalidad por cardiopatía isquémica respecto a los ancianos libres de enfermedad ²²⁰. Este hecho, no se puede explicar sólo por diferencias relativas a la edad, por lo que se cree que existe una adaptación exitosa de los pacientes con SAHS a los eventos apneicos que lo caracterizan. Estos mecanismos adaptativos han sido demostrados en primer lugar en el sistema cardiovascular ^{364,365}, y posteriormente en otros órganos ^{361,366,367, 368}. Gottlieb et demostraron recientemente que el SAHS grave aumenta el riesgo de sufrir un episodio de cardiopatía isquémica incidente, aunque esto sólo ha podido ser demostrado en la población de hombres menores de 70 años, no observándose estas diferencias en hombres mayores de 70 años ni en mujeres de cualquier edad. En el caso de los hombres entre 40 y 70 años, los pacientes con SAHS grave presentan un 68% más de probabilidades de sufrir un episodio de cardiopatía isquémica que los sujetos sin SAHS ¹⁸⁶. El estudio de Peker et al puso de manifiesto un exceso de riesgo de cardiopatía isquémica

incidente en individuos entre 30 y 70 años ³⁴³. El estudio de Shah demostró un exceso de riesgo del evento compuesto por cardiopatía isquémica mortal y no mortal en pacientes mayores de 50 años. El citado estudio no excluyó a aquellos pacientes que habían sufrido un evento cardiovascular previo al estudio ³⁴⁴.

La mayoría de estos estudios analizan de manera conjunta los eventos mortales y no mortales, y los escasos estudios que analizan los no mortales exclusivamente o bien incluyen los eventos prevalentes o no incluyen pacientes ancianos. Nuestro estudio, a diferencia de los expuestos anteriormente, analizan por primera vez los eventos no mortales incidentes en ancianos, no objetivando un exceso de riesgo de padecer estos eventos en los pacientes no tratados con CPAP.

Con respecto al efecto del tratamiento mediante CPAP sobre los eventos no mortales, Marín et al, demostraron en un estudio en el que se incluían pacientes de todas las edades, que el tratamiento con CPAP nasal reduce la incidencia de eventos cardiovasculares no mortales (evento conjunto de cardiopatía isquémica e ictus) en los pacientes con SAHS tratados de manera efectiva ²⁰⁹. Peker et al demostraron que un tratamiento efectivo mediante CPAP reducía el riesgo de cardiopatía isquémica incidente en los pacientes con SAHS menores de 70 años ³⁴³. Nuestro estudio, por primera vez ha analizado en una cohorte exclusiva de ancianos el efecto del tratamiento con CPAP sobre los eventos no mortales, y no ha observado una reducción del riesgo en el grupo de ancianos tratados.

3. Análisis de subgrupos.

3.1. Incidencia de ECV según el género.

Según nuestros resultados, en las mujeres hemos podido observar diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ECV entre grupos, basadas en la presencia o ausencia de tratamiento y la gravedad del SAHS. Sin embargo, estas diferencias no han podido observarse en los hombres. En nuestra cohorte de pacientes, en las mujeres ancianas con SAHS grave no tratado se ha objetivado un mayor riesgo de ECV (HR, 2.90; IC95%, 0.93-9.00; $p=0.066$). El tratamiento con CPAP reduce este riesgo hasta niveles similares a las mujeres ancianas sin SAHS (HR, 0.47; IC 95%, 0.16 a 1.36; $p=0.166$).

El SAHS afecta a un 2% de mujeres de mediana edad ^{1,5,370}. La evidencia científica actual se apoya fundamentalmente en estudios donde predominaban los hombres o estudios en los que las mujeres eran excluidas. El SAHS presenta una baja prevalencia en mujeres, con un ratio hombre-mujer de 2 a 3:1, y en éstas se manifiesta clínicamente con una menor somnolencia y menos apneas presenciadas. La falta de reconocimiento de esta enfermedad, viene condicionada por otros síntomas relacionados con el SAHS como son la depresión, la ansiedad, el insomnio o el cansancio ^{371,372}. Un estudio reciente de Campos-Rodríguez et al demostró, después de ajustar por múltiples factores de confusión, que el SAHS grave no tratado se asociaba de manera independiente a muerte cardiovascular y que un tratamiento adecuado con CPAP se asociaba a un descenso en este riesgo ²¹⁹. Por tanto, nuestros resultados están en la línea de este trabajo, ya que hemos

observado un aumento de riesgo cardiovascular y un descenso de este con el tratamiento con CPAP. No obstante, el trabajo de Campos-Rodriguez se centró exclusivamente en eventos mortales.

En la cohorte del SHHS no se observó una asociación entre el SAHS y la mortalidad por todas las causas o eventos cardiovasculares (mortales o no mortales) en mujeres ^{155,186,21}. El estudio está basado en la comunidad y está realizado en una cohorte de 2500 mujeres seguidas más de ocho años. En contraposición a estos, nuestro estudio sí ha podido demostrar una asociación entre el SAHS y los eventos no mortales en mujeres. No obstante hay que tener en cuenta algunas diferencias fundamentales, como son las siguientes: el estudio del SHHS incluye los eventos mortales, no analiza exclusivamente los incidentes, no se trata de una cohorte exclusiva de ancianas y está realizado en población general, y no en pacientes que acuden a la clínica. Esto último, supone un sesgo de selección puesto que se trata de pacientes con mayor comorbilidad cardiometabólica, lo que podría llegar a sobreestimar el efecto del SAHS sobre la patología cardiovascular. No obstante, el estudio del SHHS se centró en la mortalidad por todas las causas e incluyó los eventos mortales, lo cual puede haber influenciado considerablemente los resultados obtenidos.

Por tanto, no existe en la literatura, hasta la fecha, ningún estudio realizado exclusivamente en mujeres ancianas, que analice si el SAHS es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares no mortales. Nuestro estudio demuestra, por primera vez, en una población exclusivamente de ancianos, que el SAHS es un factor de riesgo independiente de ECV en mujeres, y que el tratamiento mediante CPAP

reduce el exceso de riesgo observado en el grupo de pacientes ancianas con SAHS grave hasta niveles similares a los pacientes sin SAHS.

3.2. Incidencia de ECV según la presencia de hipersomnia

Según nuestros resultados, tanto los pacientes hipersomnes como los no-hipersomnes, presentan diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ECV entre grupos, basadas en la presencia o ausencia de tratamiento y la gravedad del SAHS. En nuestra cohorte de pacientes, en los pacientes con hipersomnia y SAHS leve-moderado no tratado se ha objetivado un mayor riesgo de ECV (HR, 4.09; IC95%, 1.00-16.63; $p=0.049$). El tratamiento con CPAP reduce este riesgo hasta niveles similares a los sujetos sin SAHS (HR, 0.913; IC 95%, 0.27 a 3.05; $p=0.883$). Sin embargo, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SAHS grave no tratado y los pacientes sin SAHS. Pensamos que este hecho podría deberse a la existencia en los pacientes hipersomnes, de un número relativamente pequeño de pacientes graves sin tratamiento comparado con el número de pacientes leve-moderados sin tratamiento. Probablemente, estas diferencias entre graves no tratados y los pacientes sin SAHS podrían haberse puesto de relieve si el número de pacientes con SAHS grave sin tratamiento hubiera sido superior.

Entre los pacientes sin hipersomnia, en aquellos con SAHS grave no tratado se ha observado un mayor riesgo de ECV. (HR, 3.99; IC95%, 1.38-11.55; $p=0.011$). El tratamiento con CPAP reduce este riesgo hasta niveles similares a los sujetos sin SAHS (HR, 0.88; IC95%, 0.31-2.55; $p=0.819$).

Algunos estudios han demostrado un aumento de ECV en pacientes con SAHS e hipersomnia en pacientes de mediana edad ^{152,153,,205,242,209, 343, 344}, algunos de ellos en pacientes ancianos ^{265, 221}. También se ha demostrado una reducción significativa de este riesgo en los pacientes tratados con CPAP. Sin embargo, esta relación entre SAHS y ECV en pacientes sin hipersomnia, así como el papel del tratamiento con CPAP en estos pacientes, no está clara. Un estudio publicado recientemente por Barbé et al evaluó la incidencia del evento conjunto hipertensión arterial-evento cardiovascular en una cohorte de pacientes sin hipersomnia. Como evento cardiovascular se incluyó cualquier evento cardiovascular no mortal (infarto, ictus, angina, arritmia o insuficiencia cardíaca) o mortal. Los autores concluyeron que el tratamiento mediante CPAP no daba lugar a una reducción de este evento conjunto en pacientes no hipersomnes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes grupos de gravedad y los pacientes sin SAHS ³⁷³. Nuestros resultados, muestran por primera vez diferencias estadísticamente significativas en pacientes sin hipersomnia, entre pacientes ancianos con SAHS grave no tratado y pacientes sin SAHS.

3.3. Incidencia de ECV según la presencia de obesidad

Según nuestros resultados, entre los pacientes obesos hemos podido observar diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ECV entre grupos, basadas en la presencia o ausencia de tratamiento y la gravedad del SAHS. Sin embargo, estas diferencias no han podido observarse en no obesos. En nuestra cohorte de pacientes, entre los pacientes obesos, aquellos con SAHS grave no

tratado, presentaron un mayor riesgo de ECV (HR, 2.71; IC95%, 1.11-6.59; $p=0.028$). El tratamiento con CPAP dio lugar a una reducción en este riesgo hasta niveles similares a los sujetos sin SAHS (HR, 0.97; IC95%, 0.41-2.21; $p=0.916$).

La obesidad es uno de los factores más importantes que favorece la aparición del SAHS, lo cual explica la diferente prevalencia observada entre la población obesa y no obesa ³⁷⁴. Tanto la obesidad moderada como la leve se han asociado con un aumento de prevalencia de SAHS ^{375, 376}. Aproximadamente el 40% de los individuos con sobrepeso moderado, presentan un SAHS ³⁷⁶, así como un 40-90% de los individuos con obesidad grave ^{377,378}. Peppard et al demostraron una clara asociación entre el SAHS y la obesidad al observar que un 10% de cambio en el peso corporal se asocia con un cambio del 30% en el IAH ³⁷⁶.

El SAHS induce una serie de efectos que afectan la función cardiovascular, la regulación metabólica y hormonal, y el estado neurocognitivo, todo ello responsable de su elevada tasa de morbi-mortalidad. Cuando coexisten el SAHS y la obesidad, los diferentes mecanismos patogénicos derivados de las apneas obstructivas van a potenciar algunas de las alteraciones atribuibles al exceso del compartimento graso, dando lugar a complicaciones cardiovasculares y metabólicas.

En la cohorte del SHHS, que incluía más de seis mil pacientes de ambos sexos, se observó que el índice de trastornos respiratorios, evaluados mediante polisomnografía domiciliaria, se correlacionó con la edad, IMC, índice cintura-cadera, HTA, DM y alteraciones lipídicas, con mayor intensidad en edades inferiores a 65 años, sin que esto se explique totalmente por la coexistencia de obesidad ³⁷⁹. La naturaleza observacional del estudio no permite establecer una relación de causalidad.

En el estudio de Schaffer et al, llevado a cabo en 85 pacientes estudiados por posible SAHS, se encontró que existía relación entre el IAH y la grasa corporal, la distribución adiposa, el IMC, la glucosa, el fibrinógeno y la leptina, demostrando que tanto la medición de los pliegues adiposos, como el peso corporal y el IMC, son predictores de SAHS ³⁸⁰.

Según nuestros resultados, el SAHS es un factor de riesgo de ECV en ancianos obesos, no existiendo este riesgo en ancianos no obesos. Esto podría explicarse por la mayor gravedad del SAHS en pacientes obesos, lo cual da lugar a un aumento de riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con mayor grado de obesidad. No podemos descartar que se trate de un exceso de riesgo en el SAHS grave influenciado sobre todo por el incremento de la obesidad asociada, y no por la gravedad del SAHS. No obstante, algunos autores han demostrado una asociación independiente entre el SAHS y la disfunción endotelial, independientemente la obesidad ³⁸¹.

Según nuestros resultados el exceso de riesgo de ECV en ancianos obesos con SAHS grave no tratado, así como la reducción de este riesgo en los ancianos obesos con SAHS grave tratado con CPAP, no se ha podido demostrar en los pacientes no-obesos.

4. Fortalezas del estudio.

Entre las fortalezas de nuestro estudio habría que destacar que se trata de un estudio realizado en una amplia cohorte de pacientes exclusivamente ancianos. La mayoría de los estudios realizados se han centrado en sujetos de mediana edad sin excluir a los ancianos, pero hasta la fecha muy pocos estudios han utilizado series exclusivas de ancianos. Los eventos cardiovasculares mortales, han sido objetivo de algunos estudios en los que no se ha excluido este grupo poblacional, con un elevado número de pacientes. Marín et al observaron en una cohorte en la que no se excluyeron los pacientes ancianos, un exceso de riesgo tanto de evento cardiovascular mortal como no mortal ²⁰⁹. En un estudio reciente, Martínez-García et al, han observado en los pacientes mayores de 65 años un incremento de mortalidad en los pacientes con SAHS grave no tratado con respecto a los sujetos sin SAHS ²²⁰. En el estudio de Muñoz et, realizado exclusivamente en ancianos, fueron estudiados conjuntamente eventos mortales y no mortales. En él se incluyeron algo menos de cuatrocientos sujetos mayores de 70 años y se centró específicamente en el riesgo de ictus de los pacientes con SAHS, demostrando un aumento de más del doble de riesgo de padecer un ictus isquémico en aquellos pacientes con SAHS grave ²⁶⁵. En otros grandes estudios realizados en sujetos mayores de 50 años, en los que no se ha excluido a los pacientes ancianos, se ha podido demostrar un exceso de riesgo de evento cardiovascular compuesto mortal y no mortal, debido a insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o muerte cardiovascular ³⁴⁴. En otros estudios realizados en este grupo etario también se ha podido observar un exceso de riesgo del evento compuesto por ictus o muerte ¹⁵³.

Según nuestro conocimiento, la presente tesis doctoral supone el mayor estudio realizado hasta la fecha que analiza los eventos cardiovasculares no mortales y el efecto de la CPAP en una población exclusiva de ancianos con SAHS, tanto de manera global como por separado (fibrilación auricular, ictus, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica).

Otra fortaleza a destacar de la presente tesis reside en el prolongado seguimiento realizado en la cohorte de pacientes estudiada, el cual ha sido de seis años. Sólo estudios como el de Gottlieb et al (8.7 años) ²⁴², el de Peker et al en cardiopatía isquémica (7 años) ³⁴³, o el de Redline en ictus (8.7 años) ¹⁵⁵, han presentado un tiempo de seguimiento tan elevado. No obstante, en todos ellos, se incluyeron los eventos cardiovasculares mortales como variable resultado. Por tanto, el seguimiento del presente trabajo, supone el más largo hasta la fecha realizado en un estudio centrado exclusivamente en eventos no mortales.

Según nuestro conocimiento, no existe ningún estudio en la literatura hasta el momento que analice el impacto a largo plazo del tratamiento con CPAP sobre los eventos cardiovasculares no mortales en una población amplia y exclusiva de ancianos. Marín et al observaron que la CPAP protegía tanto contra ECV mortales como no mortales en varones de edad media, si bien no estudiaron a los ancianos de forma separada ²⁰⁹. Por tanto, el presente trabajo es el primero que analiza el efecto del tratamiento mediante CPAP en los eventos cardiovasculares no mortales en este grupo poblacional.

Por último, hay que destacar la escasa cantidad de “missing data” y de pacientes perdidos durante el seguimiento. Sólo se han perdido durante el estudio cuatro pacientes, lo cual es algo excepcional si lo comparamos con otros grandes

estudios con un porcentaje de pérdidas muy superior. La explicación a ello viene dada porque los dos centros participantes se encuadran dentro de un ámbito de predominio rural con escasos movimientos demográficos y en ambas zonas geográficas, la población sólo dispone de un único centro hospitalario de referencia, lo que hace que la práctica totalidad de los sucesos acaecidos durante el seguimiento sean informados a estos centros, con una escasa pérdida de información.

5. Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio adolece de una serie de limitaciones que debemos especificar. La primera de ellas es que no se trata de un estudio de intervención aleatorizado, dado que su realización con un tiempo de estudio tan prolongado podría tener consecuencias éticas, ya que no sería posible el mantenimiento de pacientes con SAHS sintomáticos sin tratamiento con CPAP durante un periodo de tiempo de seguimiento tan largo como el que se expone en el presente estudio.

Una limitación a tener en cuenta es que la mayoría de estos estudios son prospectivos y están realizados en pacientes procedentes de la práctica clínica ^{152,137,143,152,219,343,344}, por lo que incluyen pacientes con historia de comorbilidad cardiovascular. Un diseño basado en pacientes de la práctica clínica inevitablemente aumenta el riesgo de sesgos de selección y limita la generalización de los resultados, sobreestimando los efectos del SAHS sobre el riesgo cardiovascular puesto que los pacientes graves remitidos a los hospitales tienen mayor probabilidad de tener un perfil cardiovascular más grave. La presencia de

comorbilidad cardiometabólica al inicio del estudio, en estos pacientes con un perfil de riesgo cardiovascular más acusado, podría sesgar la verdadera asociación entre ambas patologías, dado que el sesgo de selección que supone y la comorbilidad presente podrían ser un marcador de factores de confusión no medidos que afectasen a esta asociación.

Otra limitación destacable es que han sido excluidos del estudio todos aquellos pacientes que hubieran presentado un ECV previo, lo cual ha disminuido considerablemente el número de pacientes incluidos, y a su vez la posibilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos en alguno de los eventos por separado. Sin embargo, y a pesar de este hecho, hemos creído más interesante científicamente el análisis tan solo de los eventos incidentes dado que confiere una asociación más robusta desde el punto de vista estadístico ³⁴⁷. En el análisis de subgrupos realizado, tanto para los distintos tipos de eventos como para el análisis de los posibles factores confusores, el poder estadístico disminuye, por ello los resultados deben ser interpretados con precaución.

Por otro lado hay que destacar el mayor uso de poligrafía respiratoria como método diagnóstico, comparado con el uso de la polisomnografía. Nuestra intención ha sido llevar a cabo un estudio donde se siguieran los métodos diagnósticos utilizados en la práctica habitual, usando el algoritmo diagnóstico que incorpora tanto la poligrafía diagnóstica validada como la polisomnografía ²⁶⁶. En cualquier caso, el error derivado del uso de la poligrafía diagnóstica, implica la infraestimación del IAH obtenido durante el tiempo de grabación (más extenso que el tiempo de sueño). Esto podría habernos llevado a clasificar pacientes con SAHS grave como SAHS leve-moderado. Si esto fuera así, con el uso de polisomnografía las

diferencias esperables en el riesgo de ECV entre el grupo con SAHS grave no tratado y el grupo sin SAHS hubieran sido todavía mayores. Por tanto, podemos decir que el uso mayoritario de poligrafía no compromete los resultados, sino que los refuerza. Es necesario puntualizar que los polígrafos utilizados en el estudio estaban correctamente validados.

A pesar de que se han seguido en cualquier caso normativas nacionales de diagnóstico de CPAP mediante uso de sistemas simplificados del tipo poligrafía respiratoria, cabe la posibilidad que algunos de los pacientes que fueran diagnosticados de forma posterior al estudio poligráfico de insuficiencia cardíaca, ya presentaran esta en el momento del estudio del sueño, y por lo tanto y ante la posibilidad de apneas centrales, el método diagnóstico de elección fuera la PSG completa. En cualquier caso, dado que se estudiaron eventos incidentes, si el paciente tenía antecedentes de insuficiencia cardíaca en el momento de la realización de la prueba de sueño era excluido. Por otra parte los eventos centrales en un número considerable tan solo aparecen en las formas graves o descompensadas de insuficiencia cardíaca, por lo que en el momento de hacer la prueba del sueño hubieran sido fácilmente identificables.

Por último, para el presente trabajo se ha considerado como buena tolerancia a la CPAP un uso mayor o igual a 4 horas, objetivadas mediante el contador interno del aparato. La definición de buen cumplimiento comúnmente aceptada, incluye además del número de horas medio por noche, un uso de la CPAP de al menos cuatro noches por semana (es decir, el 70% de las noches) ³⁸². Lamentablemente esta información no estaba disponible en nuestro trabajo. No obstante, se realizó un análisis paralelo usando el número de horas de cumplimiento por noche, como

variable continua, y los resultados fueron similares a los obtenidos mediante el punto de corte de 4 horas por día para definir una correcta cumplimentación.

VIII. CONCLUSIONES

“En la naturaleza, no hay castigos ni premios, sólo consecuencias.”

Proverbio Chino

Según nuestros resultados, en pacientes de edad igual o superior a 65 años de ambos sexos:

1. El SAHS grave no tratado con CPAP se asoció de manera independiente a un exceso de riesgo de evento cardiovascular incidente no mortal.
2. En los pacientes con SAHS grave, el tratamiento mediante CPAP redujo el riesgo hasta valores similares a los del grupo control sin SAHS.
3. El riesgo de sufrir un episodio de fibrilación auricular no mortal incidente aumentó en aquellos pacientes que presentaron un SAHS grave no tratado con CPAP. El tratamiento con CPAP redujo este riesgo hasta valores similares a los del grupo control sin SAHS.
4. El SAHS grave no tratado con CPAP no se asoció a un aumento en el riesgo de ictus no mortal incidente. El tratamiento con CPAP no se asoció asimismo a una reducción del riesgo de ictus no mortal incidente.
5. El riesgo de sufrir un episodio de insuficiencia cardíaca no mortal incidente aumentó en aquellos pacientes que presentaron un SAHS grave no tratado con CPAP. El tratamiento con CPAP redujo este riesgo hasta valores similares a los del grupo control sin SAHS.
6. Las mujeres con SAHS grave no tratado con CPAP presentaron un aumento del riesgo de evento cardiovascular no mortal incidente. El tratamiento con CPAP redujo este riesgo hasta valores similares a los del grupo control de mujeres sin SAHS. Esta asociación no fue observada en el grupo de hombres.

7. En pacientes con hipersomnia diurna la presencia de un SAHS leve-moderado no tratado con CPAP se asoció a un aumento del riesgo de evento cardiovascular no mortal incidente. Sin embargo, en pacientes sin hipersomnia esta asociación se observó tan solo en el grupo de SAHS grave no tratado con CPAP.
8. Los pacientes obesos con SAHS grave no tratado con CPAP presentaron un aumento en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular no mortal incidente. El tratamiento con CPAP redujo este riesgo hasta valores similares a los del grupo control sin SAHS. Estas diferencias no se observaron en pacientes no obesos.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of Sleep Disorders Breathing among middle age adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1236.
2. Young T, Shahar E, Nieto J, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-Dwelling adults. The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893–900.
3. Masa JF, Barbé F, Capote F, et al. Recursos y demoras en el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 188–198.
4. Naresh M, Punjabi T. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136–143.
5. 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 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685–689.
6. Wright J, Sheldon T. Sleep apnoea and its impact on public health. *Thorax* 1998; 53: 410–413.
7. Phillipson EA. Sleep apnea. A major public health problem. *N Engl J Med* 1993; 328: 1271–1273.
8. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Montserrat JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med* 2009; 10: 104–111.
9. Terán Santos J, Jimenez Gomez A, Cordero Guevara JA. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847–851.

10. Barbe F, Pericas J, Muñoz A, Findley L, et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 18–22.
11. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1407–1412.
12. Somers VK, White DP, Amin R, 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. *Circulation* 2008; 118: 1080–1111.
13. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 154–160.
14. Guest JF, helter MT, Morga A, Stradling JR. Cost-effectiveness of using continuous positive airway pressure in the treatment of severe obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in the UK. *Thorax* 2008; 63: 860–865.
15. Ayas NT, Fitzgerald M, Fleetham JA, et al. Cost-effectiveness of continuous positive airway pressure therapy for moderate to severe obstructive sleep apnea/hyopopnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 977–984.
16. AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;186:7-12.
17. Benach J, Martínez JM (2013). Atlas de mortalidad en municipios y unidades censales de España (1984-2004). Editorial: Fundación BBVA

18. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1610–1619.
19. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328: 303–307.
20. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol*. 1989;67:2095–2100.
21. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96: 1897–1904.
22. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:772–776.
23. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071–1077.
24. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;97:943–945.
25. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Fei L, Camm AJ, Malik M. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction: results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:270–276.

- 26.** 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. *Circulation*. 1996;93:1043–1065.
- 27.** Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256 –262.
- 28.** Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1998;32:293–297.
- 29.** Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11:1133–1137.
- 30.** Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest*. 1991;88:1054 –1057.
- 31.** Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17:61– 66.
- 32.** Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007;20:44 –52.

- 33.** Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131:453– 459.
- 34.** Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, Hautmann H, Endres S, Toepfer M. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine*. 2000;12:246 – 252.
- 35.** Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:678–683.
- 36.** Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1313–1316.
- 37.** Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol*. 2003;94:179 –184.
- 38.** Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, Yamamoto M, Ohta S, O'Donnell CP, Adachi M. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:612– 617.
- 39.** Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;108: 1451–1454.
- 40.** Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462–2464.

- 41.** Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy RP, Jenny NS, Redline S. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleepdisordered breathing and sleep duration. *Circulation*. 2005;111: 1978–1984.
- 42.** Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007;30:29 –34.
- 43.** Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27:1507–1511.
- 44.** Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:934 –939.
- 45.** Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:340 –350.
- 46.** Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112:2660 –2667.
- 47.** Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit CareMed*. 2002;165:859–860.
- 48.** Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:566 –570.

- 49.** Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2006;40:1683–1692.
- 50.** Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7:35–51.
- 51.** Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, Somers VK. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J.* 2005;26:2435–2439.
- 52.** Svatikova A, Wolk R, Wang HH, Otto ME, Bybee KA, Singh RJ, Somers VK. Circulating free nitrotyrosine in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2004;287:284–287.
- 53.** Hoffmann MS, Singh P, Wolk R, Romero-Corral A, Raghavakaimal S, Somers VK. Microarray studies of genomic oxidative stress and cell cycle responses in obstructive sleep apnea. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9:661– 669.
- 54.** Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest.* 2001;119: 1085–1091.
- 55.** Carlson JT, Rångemark C, Hedner JA. Attenuated endotheliumdependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens.* 1996;14:577–584.
- 56.** Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2000;89:493– 498.
- 57.** El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1186 –1191.

- 58.** Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:348 – 353.
- 59.** Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005;99:2008 – 2019.
- 60.** Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670–676.
- 61.** Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28: 88–136.
- 62.** Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:521–530.
- 63.** Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71:252–259.

- 64.** Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;136:167–178.
- 65.** Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol.* 2007;92:67–78.
- 66.** Von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest.* 2007;131:733–739.
- 67.** Von Känel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest.* 2003;124:1956–1967.
- 68.** Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, Daughters GT 2nd, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med.* 1979;301:453–459.
- 69.** Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension.* 2007;50: 289–291.
- 70.** Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst.* 1993;44:253–259.
- 71.** Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, Amin RS, Lopez-Jimenez F, Khandheria BK, Somers VK. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2007;99:1298–1302.

- 72.** Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, Orban M, Sierra-Johnson J, Kato M, Amin RS, Lopez- Jimenez F. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132:1863–1870.
- 73.** Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112:375–383.
- 74.** Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, Lloberes P, Sagalés T, Evangelista A. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1528 –1531.
- 75.** 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 –1384.
- 76.** Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718–726.
- 77.** Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757–764.
- 78.** Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7:353–357.

- 79.** Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1985; 103:190 –195.
- 80.** Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC 3rd, Locke TW, Vela-Bueno A, Soldatos CR. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet.* 1984;2:1005–1008.
- 81.** Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J.* 1984;108: 373–376.
- 82.** Vardan S, Dunskey MH, Hill NE, Mookherjee S, Smulyan H, Warner RA. Systemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy. *Am J Cardiol.* 1986;58:1030 –1034.
- 83.** Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1985; 55:1019 –1022.
- 84.** Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med.* 1994;120:382–388.
- 85.** Young T, Peppard PE, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157:1746 –1752.
- 86.** Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, Fersini C, Lugaresi E. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens.* 1997;15: 1227–1233.
- 87.** Schwartz GL, Bailey KR, Mosley T, Knopman DS, Jack CR Jr, Canzanella VJ, Turner ST. Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension.* 2007;49:1228 –1234.

- 88.** Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49: 1235–1241.
- 89.** Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens*. 1997;15:1593–1603.
- 90.** Fletcher EC, Lesske J, Culman J, Miller CC, Unger T. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension*. 1992;20:612–619.
- 91.** O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol*. 1996;80:773–781.
- 92.** 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 –109.
- 93.** Edwards N, Blyton DM, Kirjavainen TT, Sullivan CE. Hemodynamic responses to obstructive respiratory events during sleep are augmented in women with preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2001;14:1090 –1095.
- 94.** Sahota PK, Jain SS, Dhand R. Sleep disorders in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:477– 483.
- 95.** Yinon D, Lowenstein L, Suraya S, Beloosesky R, Zmora O, Malhotra A, Pillar G. Pre-eclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. *Eur Respir J*. 2006;27:328 –333.

- 96.** Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *Eur Respir J*. 2006;27:321–327.
- 97.** Edwards N, Blyton DM, Hennessy A, Sullivan CE. Severity of sleepdisordered breathing improves following parturition. *Sleep*. 2005;28: 737–741.
- 98.** Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19: 2271–2277.
- 99.** Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2000;18:679–685.
- 100.** Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112–117.
- 101.** Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension*. 2004;43: 518–524.
- 102.** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; 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 –2572.

- 103.** Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*. 2005;127:2076 –2084.
- 104.** Bloch MJ, Basile J. Short-term treatment of sleep apnea with nocturnal continuous positive airway pressure does not improve blood pressure in patients with well controlled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:673– 675.
- 105.** Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykityn IJ, Kay A, Trinder J, Saunders NA, Douglas McEvoy R, Pierce RJ. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:773–780.
- 106.** Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in “non-dippers.” *Sleep*. 1996;19:378 –381.
- 107.** 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 –348.
- 108.** Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002; 359:204 –210.
- 109.** Dimsdale JE, Loredó JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension*. 2000;35: 144–147.

- 110.** Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68 –73.
- 111.** Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest*. 2002;122:1125–1132.
- 112.** Campos-Rodríguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest*. 2006;129:1459 –1467.
- 113.** Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of treatment with nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50:417– 423.
- 114.** Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185:67–72.
- 115.** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
- 116.** Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep*. 2004;27:934 –941.

- 117.** Otsuka R, Ribeiro de Almeida F, Lowe AA, Linden W, Ryan F. The effect of oral appliance therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2006;10:29–36.
- 118.** Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:435–439.
- 119.** Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, Ploch T, Hedner J, Peter JH. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *Am J Hypertens*. 2000;13: 1280–1287.
- 120.** Planès C, Foucher A, Leroy M, Dartois N, Juste K, Baillart O, Raffestin B. Effect of celiprolol treatment in hypertensive patients with sleep apnea. *Sleep*. 1999;22:507–513.
- 121.** Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1423–1428.
- 122.** Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens*. 2012;26:281–287.
- 123.** Koehler U, Schafer H. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? *Sleep*. 1996;19:283–286.
- 124.** Liston R, Deegan PC, McCreery C, McNicholas WT. Role of respiratory sleep disorders in the pathogenesis of nocturnal angina and arrhythmias. *Postgrad Med J*. 1994;70:275–280.
- 125.** Shepard JW Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992;13:437–458.

- 126.** Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52:490–494.
- 127.** Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest.* 1994;106:466–471.
- 128.** Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med.* 1982; 73:317–321.
- 129.** Randazo DN, Winters SL, Schweitzer P. Obstructive sleep apnea-induced supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol.* 1996;29:65– 67.
- 130.** Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med.* 1977;63: 348–358.
- 131.** Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:910–916.
- 132.** Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004;292:2471–2477.
- 133.** Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005;118:489–495.
- 134.** 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.

- 135.** Loomba RS, Arora R. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: a call for increased awareness and effective management. *Am J Ther.* 2012;19:21–24.
- 136.** Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565–571.
- 137.** Mitchell AR, Spurrell PA, Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2003;146:902–907.
- 138.** Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107: 2589–2594.
- 139.** Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. 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.
- 140.** Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005; 128: 2123–2129.
- 141.** Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke.* 1996;27: 252–259.
- 142.** Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 267–272.

- 143.** Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36–41.
- 144.** Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med*. 2008;168:297–301.
- 145.** Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke*. 2002;33:2037–2042.
- 146.** Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep*. 1999;22:217–223.
- 147.** McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 2003;34:2916 –2921.
- 148.** Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M, Poulin MJ. Effects of continuous positive airway pressure on cerebral vascular response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:720 –725.
- 149.** Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet*. 1985; 2:1325–1326.
- 150.** Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, James OF, Gibson GJ. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res*. 2003;12:313–318.

- 151.** Harbison J, Gibson GJ, Birchall D, Zammit-Maempel I, Ford GA. White matter disease and sleep-disordered breathing after acute stroke. *Neurology*. 2003;14:959–963.
- 152.** Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1447–1451.
- 153.** 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;353:2034–2041.
- 154.** Somers VK. Sleep: a new cardiovascular frontier. *N Engl J Med*. 2005;353:2070–2073.
- 155.** Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:269–277.
- 156.** Palombini L, Guilleminault C. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol*. 2006;13:198–200.
- 157.** 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;18:623–629.
- 158.** Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401–407.

- 159.** Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:71–76.
- 160.** Lüthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 19–31.
- 161.** Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep.* 2003;26:293–297.
- 162.** Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:375–380.
- 163.** Behrouz R, Malek AR, Torbey MT. Small vessel cerebrovascular disease: the past, present, and future. *Stroke Res Treat.* 2012;2012:839151.
- 164.** 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: 1101–1106.
- 165.** Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97:2154 –2159.
- 166.** Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2006;166:1716 –1722.

- 167.** Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1625–1631.
- 168.** Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest.* 1997;111:1488 –1493.
- 169.** Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275: 1557–1562.
- 170.** Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, Hui DS. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest.* 2002;121:422– 429.
- 171.** Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305–313.
- 172.** Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.* 1990;81:528–536.
- 173.** Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, Yu E, Ando S, Kaneko Y, Usui K, Bradley TD, Floras JS. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension.* 2005; 46:1327–1332.
- 174.** Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, Vrints C. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1433–1439.

- 175.** Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131: 1379–1386.
- 176.** Okuda N, Ito T, Emura N, Suwa M, Hayashi T, Yoneda H, Kitaura Y. Depressed myocardial contractile reserve in patients with obstructive sleep apnea assessed by tissue Doppler imaging with dobutamine stress echocardiography. *Chest*. 2007;131:1082–1089.
- 177.** Chareonthaitawee P, Somers V. Continuous positive airway pressure and increased ejection fraction in heart failure and obstructive sleep apnea: is there a metabolic cost or benefit? *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:459–460.
- 178.** Yoshinaga K, Burwash IG, Leech JA, Haddad H, Johnson CB, deKemp RA, Garrard L, Chen L, Williams K, DaSilva JN, Beanlands RS. The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:450–458.
- 179.** Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998;98: 2269–2275.
- 180.** Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca^{2+} -activated force by inorganic phosphate. *Circ Res*. 1986;59:270 – 282.
- 181.** Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet*. 1991;338: 1480–1484.

- 182.** Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*. 2001;119:1827-1835.
- 183.** Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apneas in heart failure. *Clin Sci*. 2003;104:231–238.
- 184.** Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling– concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569 –582.
- 185.** Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J*. 2004;23:735–740.
- 186.** Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352–360.
- 187.** Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 1985;103:850–855.
- 188.** Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003;348:1233–1241.

- 189.** Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:361–366.
- 190.** Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, McDonagh TA, Denvir MA, Douglas NJ, Newby DE. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2007; 28:1221–1227.
- 191.** Caples SM, Somers VK. CPAP treatment for obstructive sleep apnoea in heart failure: expectations unmet. *Eur Heart J*. 2007;28:1184 –1186.
- 192.** Somers VK, Gami AS, Olson LJ. Treating sleep apnea in heart failure patients: promises but still no prizes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45: 2012–2014.
- 193.** 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 –254.
- 194.** Chiu K-L, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1378 –1383.
- 195.** Shiota A, Ryan CM, Chiu K-L, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, Floras JS, Chan C, Bradley TD. Alterations in upper airway crosssectional area in response to lower body positive pressure in healthy subject. *Thorax*. 2007;62:868–872.
- 196.** Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest*. 1996; 109:659–663.

- 197.** Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J.* 1999;14:179–184.
- 198.** Sanner BM, Konermann M, Doberauer C, Weiss T, Zidek W. Sleep disordered breathing in patients referred for angina evaluation—association with left ventricular dysfunction. *Clin Cardiol.* 2001;24: 146–150.
- 199.** Shafer H, Koehler U, Ewig S, Hosper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology.* 1999;92:79–84.
- 200.** Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest.* 2008;133: 927–933.
- 201.** Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet.* 1995;345:1085–1087.
- 202.** Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1744–1749.
- 203.** Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 1993;71:1341–1345.
- 204.** Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, Somers VK. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2004;125:2097–2100.
- 205.** Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1910–1913.

- 206.** Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261–264.
- 207.** Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352: 1206–1214.
- 208.** Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004;25:728 –734.
- 209.** 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 –1053.
- 210.** Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J*. 2004;25:709 –711.
- 211.** Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862– 865.
- 212.** Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2007;356:1751–1758),
- 213.** Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest*. 1988;94: 1200–1204.
- 214.** He J, Kryger MH, Zorich FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94:9–14.
- 215.** Lavie P, Lavie L, Herer P. All cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*. 2005;27:1–7.

- 216.** Sanders MH. Nasal CPAP effect on patterns of sleep apnea. *Chest*. 1984;86:839–844.
- 217.** Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, et al. (2008) Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 31: 1071–1078.
- 218.** Yeboah J, Redline S, Johnson C, Tracy R, Ouyang P, et al. (2011) Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. *Atherosclerosis* 219: 963–968.
- 219.** Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:115–22
- 220.** Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, and Montserrat JM. Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly: Role of Long-Term Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Prospective Observational Study . *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186: 909-916.
- 221.** Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e1000132.
- 222.** Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, Douglas NJ. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 1989;48: 911–914.

- 223.** Aloia MS, Arnedt JT, Riggs RL, Hecht J, Borrelli B. Clinical management of poor adherence to CPAP: motivational enhancement. *Behav Sleep Med.* 2004;2:205–222.
- 224.** Aloia MS, Smith K, Arnedt JT, Millman RP, Stanchina M, Carlisle C, Hecht J, Borrelli B. Brief behavioral therapies reduce early positive airway pressure discontinuation rates in sleep apnea syndrome: preliminary findings. *Behav Sleep Med.* 2007;5:89–104.
- 225.** Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet.* 2009;374:1196–208.
- 226.** Instituto Nacional de Estadística (INE) 2011. Disponible en: www.ine.es. Última visita. Diciembre 2012.
- 227.** Redline S, Kirchner HL, Quan SF. The effect of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med.* 2004;164:406–18.
- 228.** Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman T. Middle aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1489–95.
- 229.** Prinz PN, Moe KE, Dulberg EM. Higher plasma IGF-1 levels are associated with increased delta sleep in healthy older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50A:222–6.
- 230.** Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA.* 2000;284:861–8.

- 231.** Mignot E, Lammers GJ, Ripley B. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.* 2002;59:1553–62.
- 232.** Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels. Physiologic and therapeutics implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2087–95.
- 233.** Shiromani PJ, Lu J, Wagner D. Compensatory sleep response to 12 h wakefulness in young and old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:125–33.
- 234.** Basheer R, Shiromani PJ. Effects of prolonged wakefulness on c-fos and AP1 activity in young and old rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001;89:153–7.
- 235.** Kendall AR, Lewy AJ, Sack RL. Effects of aging on the intrinsic circadian period of totally blind humans. *J Biol Rhythms.* 2001;16:87–95.
- 236.** Duffy JF, Zeitzner JM, Rimmer DW. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:e297–303.
- 237.** Collop NA. The significance of sleep-disordered breathing and obstructive sleep apnea in the elderly. *Chest.* 1997;112:867–8.
- 238.** Launois SH, Pépin JL, Lévy P. Sleep apnea in the elderly: A specific entity? *Sleep Med Rev.* 2007;11:87–97.
- 239.** Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:761–89.

- 240.** White DP, Lombard RM, Cadieux RJ, Zwillich CW. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol.* 1985;58: 365–71.
- 241.** Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest.* 2007;131: 1702–9.
- 242.** Harrington JJ, Lee-Chong T. Sleep and older adults. *Clin Chest Med.* 2007;28: 673–84.
- 243.** Bliwise DL. Normal aging. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 26–42.
- 244.** Martínez-García MA, Durán J, Montserrat JM, et al. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas. *Arch. Bronconeumol.* 2010;46(9):479-488.
- 245.** Duran J, Esnaola S, Rubio R, De La Torre G, Solles J, Goicolea A, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea-hypopnoea and related clinical features in the elderly. A population based-study in the general population aged 71–100. WFSRS. World Conference Sleep odyssey 2001. Punta del Este. Uruguay.
- 246.** Hoch CC, Reynolds CF, Monk TH, Buysse DJ, Yeager AL, Houck Pr, et al. Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eight, and ninth decades of life. *Sleep.* 1990;13:501–11.
- 247.** Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. Prevalencia and severity. *Am Respir J Crit Care Med.* 1998;157: 144–8.

- 248.** Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486–95.
- 249.** Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Álvarez JM, Golpe A, Rodríguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50 to 70 year old individuals. A survey. *Respiration*. 1999;66:317–22.
- 250.** Campos-Rodríguez F, Fernández Palacín A, Reyes Núñez N, Reina González A. Características clínicas y polisomnográficas del síndrome de apneas durante el sueño localizado en la fase REM. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:330–4.
- 251.** Levy P, Pepin JL, Malauzat D, Emeirau JP, Legar JM. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep*. 1996;19(3 suppl):29–38.
- 252.** Martínez-García MA, Amilibia J, Chiner E, Queipo C, Díaz de Atauri J, Carmona-Bernal C, et al. Apnea del sueño en individuos de edad avanzada. Actividad asistencial (2002–2008) en España. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:502–7.
- 253.** Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90: 4510–5.
- 254.** Whitney CW, Enroght PL, Newman B, Bonekat W, Foley D, Quan SF. Correlates of daytime sleepiness in 4578 elderly persons: the Cardiovascular Health Study. *Sleep*. 1998;21:27–36.
- 255.** Roure N, Mediano O, Durán-Cantolla J, García Río F, de la Peña M, Capote F, et al. Influencia del sexo en las variables clínicas y polisomnográficas del síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:685–8.

- 256.** Hernández C. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño sin somnolencia. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:240–4.
- 257.** Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5201 older adults. *Sleep.* 1996;19:531–8.
- 258.** Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand.* 2007;116:277–88.
- 259.** Annette M, Chihorek, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology.* 2007;69:1823–7.
- 260.** Abdal H, Pizzimenti JJ, Purvis CC. The eye in sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006;7:107–15.
- 261.** Endershaw YW, Jonson TM, Kutner MH, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and nocturia in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:957–60.
- 262.** Brassington GS, King AC, Bliwise DL. Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adults aged 64–99 years. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1234–40.
- 263.** Kadotani H, Kadotani T, Young T, Peppard PE, Finn L, Colrain IM, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA.* 2001;285:2888–90.
- 264.** Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: The Sleep Heart Health Study. *Neurology.* 2004;63:664–8.

- 265.** 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.
- 266.** Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, Masa JF, et al. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (2010). *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 143-56.
- 267.** Misra S, Malow BA. Evaluation of sleep disturbances in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:15–26.
- 268.** Norman D, Loredo JS. Obstructive sleep apnea in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:151–65.
- 269.** Mosko SS, Dickel MJ, Paul T, LaTour T, Dhillon S, Granim A, et al. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident seniors. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36:502–8.
- 270.** Stepnowsky C, Johnson S, Dimsdale J, Ancoli-Israel S. Sleep apnea and health-related quality of life in African-American elderly. *Ann Behav Med*. 2000;22: 116–20.
- 271.** Baldwin CM, Griffith KA, Nieto J, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001;24:96–105.
- 272.** Kezirian EJ, Harrison SL, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud K, Goldberg AN, et al. Behavioral correlates of sleep-disordered breathing in older men. *Sleep*. 2009;32:253–61.

- 273.** Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Ahn HJ. Endotelial dysfunction and inflammatory reactions of elderly and middle-aged men with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2009;13:11–7.
- 274.** Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino Sr R, O'Donnell CJ. C- reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:92–7.
- 275.** Roche F, Gaspoz JM, Pichot V, Picard-Kossofsky M, Maudoux D, Garcin A, et al. Association between C-reactive protein and unrecognised sleep-disordered breathing in the elderly. *Eur Respir J*. 2009;33:797–803.
- 276.** Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:354–60.
- 277.** Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses*. 2006;66:1069–73.
- 278.** Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, et al. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1147–55.
- 279.** Johansson P, Alehagen U, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in an elderly community-living population: Relationship to cardiac function, insomnia symptoms and daytime sleepiness. *Sleep Med*. 2009;10:1005–11.

- 280.** Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep- disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:280–5.
- 281.** Phillips BA, Berry DT, Lipke-Molby TC. Sleep-disordered breathing in healthy, aged persons. Fifth and final year follow-up. *Chest.* 1996;110:654–8.
- 282.** Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Oyle PJ. Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5201 older adults. *Sleep.* 1996;19:531–8.
- 283.** Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age- dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2005;111:614–21.
- 284.** Butchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rup LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1274–80.
- 285.** Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Farnert 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.
- 286.** Lavie P. Mortality in sleep apnoea syndrome: a review of the evidence. *Eur Respir Rev.* 2007;16:203–10.
- 287.** Whitney CW, Enright PL, Newman B, Bonekat W, Foley D, Quan SF. Correlates of daytime sleepiness in 4578 elderly persons: the Cardiovascular Health Study. *Sleep* 1998; 21. 27-36

- 288.** Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlstrom U, et al. (2011) Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med* 12: 748–753.
- 289.** Martí S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hipopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J*. 2002;20:1511–8.
- 290.** Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De La Cruz-Morón I, Pérez-Ronchel J, De La Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128:624–33.
- 291.** Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al. Morbidity, mortality and sleep disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*. 1996;19:277–82.
- 292.** Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *L Sleep Res* 2009;18:397-403.
- 293.** Lavie L, Lavie P. Coronary collateral circulation in sleep apnea: a cardioprotective mechanism?. *Chest* 2010; 137: 511-2.
- 294.** Hudgel D W, Lamerato L E, Jacobsen G R, Drake C L. Assessment of multiple health risks in a single obstructive sleep apnea population. *J Clin Sleep Med*, 8 (2012), pp. 9–18.
- 295.** Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2000;16:128–33.

- 296.** Smith R, Ronald J, Delaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger MH. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* 2002;121:164–72.
- 297.** Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156–60.
- 298.** Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardio-vascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036–46.
- 299.** Lavie P, Herer P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149–57.
- 300.** Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, et al. Mortality in severe sleep apnea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511–8.
- 301.** Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, et al. Mortality of sleep apnea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. *Eur Respir J* 2000;15:326–31.
- 302.** P. Moruzzi, S. Sarzi-Braga, M. Rossi, and M. Contini, “Sleep apnoea in ischaemic heart disease: differences between acute and chronic coronary syndromes,” *Heart*, vol. 82, no. 3, pp. 343–347, 1999.
- 303.** Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2002;96:337–43.
- 304.** Schultz A, Lavie L, Hochberg I, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation*. 1999;100(5):547-552.

- 305.** Resar JR, Roguin A, Voner J, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha polymorphism and coronary collaterals in patients with ischemic heart disease. *Chest*. 2005;128(2):787-791.
- 306.** Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1467-1484.
- 307.** Steiner S, Scheller PO, Schulze V, et al. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. *Chest*. 2010;137(3):516-520.
- 308.** Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, van der Graaf Y, Grobbee DE; SMART Study Group. High blood pressure is inversely related with the presence and extent of coronary collaterals. *J Hum Hypertens*. 2005;19(10):809-817.
- 309.** Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*. 2003;108(1):79-85.
- 310.** Béguin PC, Belaidi E, Godin-Ribuot D, Lévy P, Ribaut C. Intermittent hypoxia-induced delayed cardioprotection is mediated by PKC and triggered by p38 MAP kinase and Erk1/2. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42(2):343-351.
- 311.** Naghshin J, McGaffin KR, Witham WG, et al. Chronic intermittent hypoxia increases left ventricular contractility in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol*. 2009;107(3):787-793.
- 312.** Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: partial reversibility after continuous positive airway pressure. *Brain Res Bull*. 2003;61:87-92.

- 313.** Phillips BA, Berry DT, Schmitt FA, Magan LK, Gerhardstein DC, Cook YR. Sleep- disordered breathing in the healthy elderly. *Chest*. 1992;101:345–9.
- 314.** Phillips BA, Berry DT, Schmitt FA, Harbison L, Lipke-Molby T. Sleep-disordered breathing in healthy aged persons: two- and three-year follow-up. *Sleep*. 1994;17:411–5.
- 315.** Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Johnson S, Marler M, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S. Cognitive changes and sleep disordered breathing in elderly: differences in race. *J Psychosom Res*. 2004;56:549–53.
- 316.** Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep*. 1994;17:77–83.
- 317.** Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:426–33.
- 318.** Hoch CC, Reynolds III CF, Nebes RD, Kupfer DJ, Berman SR, Campbell D. Clinical significance of sleep-disordered breathing in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37:138–44.
- 319.** Erkinjuntti T, Partinen M, Sulkava R, Telakivi T, Salmi T, Tilvis R. Sleep apnea in multiinfart dementia and Alzheimer's disease. *Sleep*. 1987;10:419–25.
- 320.** Tarasiuk A, greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Reuveni H. The effect of obstructive sleep apnea on morbidity and health care utilization of middle-aged and older adults. *JAGS*. 2008;56:247–54.
- 321.** Chong M, Ayalon L, Marler M, Lored J, Corey-Bloom J, Palmer B, et al. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in mild-

moderate Alzheimer's disease patients with sleep disordered breathing. *J Am Geriatr Soc.* 2006 May;54(5):777-81.

322. Zhang X, Yin K, Wang H, Su M, Yang Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep apnea in the prethrombotic state. *Chin Med J (Engl).* 2003;116:1426–8.

323. Kajaste S, Brander PE, Telakivi T, Partinen M, Mustajoki P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med.* 2004;5:125–31.

324. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-Term Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Hypertensive Patients With Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:18–26.

325. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Rubio R, Terán J, Alonso M, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) on Patients with recently diagnosed of systemic hypertension (SH) and obstructive sleep apnea-hypopnea (OSAH). *American Thoracic Society International Conference 2008*; 177: A805 May 16–21. Toronto, Ontario, Canada.

326. Parra O, Sánchez-Armengol MA, Bonnin M, Arboix A, Gil Peralta A, Campos F, et al. Utilidad del tratamiento con CPAP nasal en pacientes con primer episodio de ictus y síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS). Estudio multicéntrico (PII de sueño). Resultados preliminares. *Arch Bronconeumol.* 2008;44 (Espec. Congr.):206.

327. Aloia MS, Illiczky N, Di Dio P. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. *J Psychosom Res.* 2003;56:549–53.

- 328.** Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Veden P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27:134–8.
- 329.** Parish JM, Lyng PJ, Wisbey J. Compliance with CPAP in elderly patients with OSA. *Sleep Med* 2000;1:209–214.
- 330.** Kotsikas K, Browne HAK, Ghiassi R, Adams L, Simonds AK, Morrell MJ. The determinants of therapeutic levels of continuous positive airway pressure in elderly sleep apnea patients. *Respir Med*. 2006;100:1216–25
- 331.** Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1999, 35:422–427.
- 332.** McManus, R., Caulfield, M. and Williams, B., National Institute for Health and Clinical Excellence. (2012) NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ* 344: e181.
- 333.** Socarás E, Núñez R, Calleja JM, Álvarez A, Aizpuru F, Rubio R, et al. Validez del polígrafo respiratorio Embletta para el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de SAHS. Comparación entre uso hospitalario y domiciliario. *Arch Bronconeumol*. 2004;40 Suppl 2:1-151.
- 334.** Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washinton, DC: Government Printing Office; 1968. NIH Publication No. 204.
- 335.** Masa F, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, Terán J, Hernández L, Barbé F, Maimó A, Rubio M, Montserrat JM. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1218-24.

- 336.** Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement in healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council of stroke. *Circulation* 2006; 113:409–449.
- 337.** Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2388-2428.
- 338.** Chatap G, Giraud K, Vincent JP. Atrial fibrillation in the elderly: facts and management. *Drugs Aging* 2002; 19: 819-46.
- 339.** Marin JM, Aran X, Barbe F, Biurrum O, Fiz JA, Jimenez A, Montserrat JM, Teran J. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Recomendaciones SEPAR, 1998; 189 – 206. Ed Doyma S.A.
- 340.** Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J y el Grupo Español de Sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005;41:1-110.
- 341.** Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Reuveni H. The effect of obstructive sleep apnea on morbidity and health care utilization of middle-aged and older adults. *JAGS*. 2008;56:247–54
- 342.** Pataka A, Riha RL. Continuous positive airway pressure and cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea. *Curr Cardiol Rep*. 2013 Aug;15(8):385
- 343.** 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.

- 344.** Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14:131–136.
- 345.** Jackson G. Obstructive sleep apnoea - a marker of increased cardiovascular risk. *Int J Clin Pract*. 2012 May;66(5):421-2.
- 346.** Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Porsley MA, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988;78:544-7.
- 347.** Pita-Fernández S, Vila-Alonso MT, Carpena-Montero J. Investigación: Determinación de factores de riesgo. *Cad Aten Primaria* 1997; 4: 75-78.
- 348.** Simantirakis E. N., Schiza S. I., Marketou M. E. et al., “Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder,” *European Heart Journal*. 2004;25:1070–1076.
- 349.** Anter E., Zimetbaum P. and Josephson M., “Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation,” *Journal of the American College of Cardiology*, 2012;59(1):612– 612.
- 350.** Bitter T., Nolker G., Vogt J., Prinz C., Horstkotte D., and Oldenburg O., “Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing,” *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2012;23:18–25.
- 351.** Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:119–127.

- 352.** Chami HA, Resnick HE, Quan SF, Gottlieb DJ. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing. *Circulation*. 2011; 123: 1280– 1286.
- 353.** Sahar E, Whitney CW, Redine S, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. Cross sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Resp Care Med* 2001; 163: 19-25.
- 354.** Laaban J.-P., Pascal-Sebaoun S., Bloch E., Orvoën-Frija E., Oppert J.-M, and Huchon G., “Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome,” *Chest*, 2002;122:1133–1138,.
- 355.** Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, Mehra R, Roman MJ, Benjamin EJ, Gottlieb DJ: Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008, 117(20):2599-607.
- 356.** Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, et al. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respir Res* 2006;7:22.
- 357.** Moro JA, Almenar L, Fernández-Fabrellas E, Ponce S, Blanquer R, Salvador A. Análisis de las alteraciones ecocardiográficas del síndrome de apneas e hipopneas del sueño y su modificación con la presencia de HTA. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:49-57.
- 358.** Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008;51:84-91.
- 359.** Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.

- 360.** Joo EY, Tae WS, Han SJ, Cho JW, Hong SB. Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep*. 2007;30:1515–20.
- 361.** Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, Knab R, Fiebach JB, Schellinger PD. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004;35: 616–21.
- 362.** Bernaudin M, Nedelec AS, Divoux D, MacKenzie ET, Petit E, Schumann-Bard P. Normobaric hypoxia induces tolerance to focal permanent cerebral ischemia in association with an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 and its target genes, erythropoietin and VEGF, in the adult mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22:393–403.
- 363.** Martínez D, Klein C, Rahmeier L, da Silva RP, Fiori CZ, et al. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath*. 2012 Sep;16(3):695-701.
- 364.** Liu Y, Downey JM. Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart. *Am J Physiol* 1992;263: H1107–12.
- 365.** Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276–7.
- 366.** Pang CY, Yang RZ, Zhong A, Xu N, Boyd B, Forrest CR. Acute ischaemic preconditioning protects against skeletal muscle infarction in the pig. *Cardiovasc Res* 1995;29:782–8.
- 367.** Moore-Olufemi SD, Kozar RA, Moore FA, Sato N, Hassoun HT, Cox Jr CS, et al. Ischemic preconditioning protects against gut dysfunction and mucosal injury after ischemia/ reperfusion injury. *Shock* 2005;23:258–63.

- 368.** Peralta C, Hotter G, Closa D, Gelpi E, Bulbena O, Rosello- Catafau J. Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology* 1997;25: 934–7.
- 369.** Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993;72:1293–9.
- 370.** Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608–613.
- 371.** Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2005;28(3):309–314.
- 372.** Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004;98:984–9.
- 373.** Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, et al. (2012) Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Jama* 307: 2161–2168.
- 374.** Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese: indicators for polysomnography. *Chest.* 2003;123(4):1134–1141.

- 375.** Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(5):677–682.
- 376.** Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015–21.
- 377.** Rajala R , Partinen M , Sane T , Pelkonen R , Huikuri K , Seppäläinen AM . Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients . *J Intern Med* . 1991;230(2):125 -129 .
- 378.** Van Kralingen KW, de Kanter W, de Groot GH, et al. Assessment of sleep complaints and sleepdisordered breathing in a consecutive series of obese patients. *Respiration*. 1999; 66(4):312–6.
- 379.** Newman A. B., Nieto F. J., Guidry U., et al., “Relation of sleepdisordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health study,” *American Journal of Epidemiology* 2001;154:50–59.
- 380.** Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, and Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122:829–839.
- 381.** Namtvedt S. K., Hisdal J., Randby A., et al., “Impaired endothelial function in persons with obstructive sleep apnoea: impact of obesity,” *Heart* 2013;99:30–34.
- 382.** Weaver T, Grunstein R. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy, the Challenge to Effective Treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:173–178.

X. ABREVIATURAS

A continuación se exponen en orden alfabético las abreviaturas utilizadas en el texto, tablas y figuras a lo largo de esta Tesis Doctoral.

SAHS:	Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño
CPAP:	Presión positiva en las vías respiratorias
ECV:	Eventos cardiovasculares no mortales
IAH:	Índice de apneas-hipopneas
SEPAR:	Sociedad Española de Patología del Aparato respiratorio
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CO ₂ :	Dióxido de carbono
SaO ₂ :	Saturación arterial de oxígeno
PA:	Presión arterial
PAs:	Presión arterial sistólica
PAd:	Presión arterial diastólica
CV:	Cardiovascular
HTA:	Hipertensión arterial
IMC:	Índice de masa corporal
HR:	Hazard ratio
IC95%:	Intervalo de confianza del 95%
SHHS:	Sleep Heart Health Study
OR:	Odds ratio
AIT:	Accidente isquémico transitorio
TAC:	Tomografía axial computarizada
TRS:	Trastornos respiratorios del sueño
PSG:	Polisomnografía

PR:	Poligrafía simplificada cardiorespiratoria
PSQI:	Pittsburgh Sleep Quality Index
FOSQ:	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
ODI:	Índice de desaturación de oxihemoglobina
PCR:	Proteína C reactiva
IAR:	Índice de alteración respiratoria
HIF-1:	Factor inducible por hipoxia-1
VEFG:	Vascular endotelial growth factor
ESS:	Escala de Epworth
ORL:	Otorrinolaringológica
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ID4%:	Índice de desaturación del 4%
CT90:	Porcentaje de tiempo de sueño con una SaO ₂ menor al 90%
SCACEST:	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SACSEST:	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
DE:	Desviación estándar
DM:	Diabetes mellitus
HLP:	Hiperlipemia
IR:	Insuficiencia respiratoria
PaO ₂ :	Presión arterial de oxígeno
PaCO ₂ :	Presión arterial de dióxido de carbono
HbA1c:	Hemoglobina glicosilada

ANEXO 1. Protocolización de las visitas a consultas externas monográficas de neumología.

Trastornos respiratorios durante el sueño CCEE NEUMOLOGÍA. PRIMERA VISITA

Tarjeta identificativa

Fecha:

Procedencia:

CLÍNICA:

Roncopatía crónica. NO NS/NC
 -Todos los días Mayoría días Algunos días Pocos días
 -Final estruendoso
 -Aumento Igual Decremento (en los últimos meses)
Apneas presenciadas NO NS/NC
 -Todos los días Mayoría días Algunos días Pocos días
 -Repetidas misma noche No repetidas
 -Sensación subjetiva más de 10 segs
Somnolencia diurna NO
 -Eventos aburridos Eventos intermedios Eventos con atención
Crisis asfícticas NO a veces
Cefalea mututina NO a veces
Cambio de carácter NO
Nicturia.....veces
Sueño no reparador NO a veces
Otros (describir):

SDR OVERLAP

Disnea basal/IV
 Sibilancias SI a veces
 Bronquitis crónica SI
 Mejoría con bd SI No Ha tomado

ANTECEDENTES DE INTERÉS

Hipertensión arterial NO Nunca medida Nº fármacos ¿Control? SI NO
Obesidad Leve Moderada Mórbida
 Cambio de peso en últimos meses:.....kilos
Cardiopatía isquémica: Angor estable Angor inestable IMA otros
Arritmia cardíaca: Tipo FA Otras..... ¿Anticoagulación? SI NO
Insuficiencia cardíaca: Grado NYHA.....
Insuficiencia respiratoria: Hipoxémica Global // ¿O2 domic?.....l/min
Ictus: TIA Isquémico hemorrágico nº ACV previos.....
Diabetes No tipo I tipo II ¿Buen control? SI NO
Acc de tráfico por hipersomnía NO ¿Ha tenido que parar alguna vez? SI NO
EPOC NO gravedad.....
Asma NO gravedad.....
Rinitis habitual NO
Tabaco: Nunca Exfumador Activo.....cgs/día
Alcohol NO ocasional **Psicotropos** (describir)
Hº familiar de SAHS NO NS/NC
OTROS:

ESTUDIO DE HIPERSOMNIA

Hábito de sueño: desde.....hasta.....
 Trabajo a turnos
 Viajes trasatlánticos (jet lag)
 Sospecha Narcolepsia
 Sacudidas de MMII al dormir
 Sensación quemante MMII
 Insomnio
 Parasomnias
 Borrachera del despertar
 Hº familiar de hipersomnia
 Trast. ansioso o depresivo
 Fármacos sospechosos
 (describir)
 Alts neurológicas
 (describir)
 OTRAS

EXPLORACIÓN FÍSICA

Cuello ancho
 ORL: Normal
 Uvula hipertrófica
 Paladar largo
 Hipertr amígdalas
 Retrognatia
 Paladar ojival
 Otras (describir).

 AP (describir)

 Otras

JUICIO DIAGNÓSTICO:

Possible síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño
 Possible roncopatía crónica simple (baja probabilidad clínica de SAHS)
 Hipersomnia a estudio. Sospecha de.....
 Possible síndrome overlap (asociación con:)
 EPOC
 Asma
 Sdr hipoventilación-obesidad
 Otra neumopatía
 Cor pulmonale crónico
 Otros (describir):

SOLICITUDES (Señalar)

Hemograma y bioquímica básica	OXIMETRIA NOCTURNA
Hormonas tiroideas	POLIGRAFÍA DIAGNÓSTICA
ECG	AJUSTE DE CPAP
Gases arteriales	POLISOMNOGRAFIA completa
Espirometría forzada	
Interconsulta ORL	
OTRAS (describir):	

TRATAMIENTO

Medidas higiénico-dietéticas
 CPAP/BIPAP (describir):
 Otros (describir)

COMENTARIOS

Trastornos respiratorios durante el sueño

CCEE NEUMOLOGÍA. SEGUNDA VISITA

(Tras estudio con intención diagnóstico o inicio de CPAP)

Etiqueta identificativa	Fecha.....
	POLIGRAFIA DIAGNOSTICA (ver informe) IAH..... Epworth basal..... Ante cardiovasculares No Uno Varios
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	
No SAHS Pendiente de PSG O nueva PG	SAHS leve SAHS moderado Otros dx:
SAHS grave	
INDICACIÓN DE CPAP NO SI	
Ajuste.....cmH20	
RESULTADO CLÍNICO -Tolerancia a la CPAP: -No se la pone Regular Buena Excelente Causa: -Adherencia a la CPAP.....h/día Contador..... -Efectos secundarios (subrayar) -Congestion nasal -Fugas -Disnea -No duerme -Claustrofobia -Erosiones -Otros (describir) -Cambios clínicos Roncopatía: Igual/peor mejor desaparición NS/NC Apneas pres: Igual/peor mejor desaparición NS/NC Hipersomnia Igual /peor mejor desaparición NS/NC Descanso Igual /peor mejor desaparición NS/NC Crisis asfícticas Igual /peor mejor desaparición NS/NC Adelgazamiento: NO SIKilos	Test de Epworth Leyendo Viendo TV Sitio público Psajero coche Acostado día Sentado hablando Sentado tras comer..... Condiendo (parado) TOTAL
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS -TSH: HG/BQ: HTO Hb -PFR: FEV1/FVC.....FEV1.....FVC.....FEF25-75%..... TBD: IncrFEV1..... -Rx tórax (describir) -ECG (describir) -Gases arts: pO2:.....mmHg; pCO2:.....mmHg, pH..... bc..... -Otras (describir)	
TRATAMIENTO CPAP: cmH20 Humidificador Corticoides nasales	Comentarios

Trastornos respiratorios durante el sueño

CCEE NEUMOLOGÍA.TERCERA VISITA

(Tras titulación de CPAP)

Etiqueta identificativa

Fecha.....

DIAGNOSTICO DEFINITIVO

EVOLUCIÓN CLÍNICA

-Adelgazamiento (últimos seis meses): NO SI.....Kilos
-Adherencia a la CPAP.....h/día Contador.....

-Tolerancia a la CPAP:

Excelente Buena Regular Mala No la usa
Causa: (describir)

-Efectos secundarios NO SI (señalar)

-Congestion nasal -Fugas -Disnea
-No duerme -Claustrofobia -Erosiones
-Otros (describir)

Roncopatía:	Igual	mejor	NO	NS/NC
Apneas pres:	Igual	mejor	NO	NS/NC
Hipersomnia	Igual	mejor	NO	NS/NC
Sueño reparador	Igual	Mejor	NO	NS/NC
Crisis asfícticas	Igual	Mejor	NO	NS/NC

TEST DE EPWORTH

Leyendo
Viendo TV
Sitio público
Psajero coche
Acostado día
Sentado hablando
Sentado tras comer.....
Condiciendo
(parado)

TOTAL

TRATAMIENTO

CPAP: Retirar Seguir igual
Humidificador
Corticoides nasales
Otros:

Renovación de prescripción

DESTINO

Petición de nuevo estudio del sueño (indicar):
Destino: **Alta. Control médico de cabecera**
Cita CCEE neumología en: meses

COMENTARIOS ADICIONALES

Trastornos respiratorios durante el sueño

CCEE NEUMOLOGÍA.TERCERA VISITA

(3-6 meses tras la titulación de CPAP)

Etiqueta identificativa

Fecha.....

DIAGNOSTICO DEFINITIVO**EVOLUCIÓN CLÍNICA****-Adelgazamiento** (últimos seis meses): NO SI.....Kilos**-Adherencia a la CPAP**.....h/día Contador.....**-Tolerancia a la CPAP:**

Excelente Buena Regular Mala No la usa

Causa: (describir)

-Efectos secundarios NO SI (señalar)

-Congestion nasal -Fugas -Disnea

-No duerme -Claustrofobia -Erosiones

-Otros (describir)

Roncopatía: Igual mejor NO NS/NC

Apneas pres: Igual mejor NO NS/NC

Hipersomnia Igual mejor NO NS/NC

Sueño reparador Igual Mejor NO NS/NC

Crisis asfícticas Igual Mejor NO NS/NC

TEST DE EPWORTH

Leyendo

Viendo TV

Sitio público

Psajero coche

Acostado día

Sentado hablando

Sentado tras comer.....

Condiciendo

(parado)

TOTAL

TRATAMIENTO

CPAP: Retirar Seguir igual

Humidificador

Corticoides nasales

Otros:

Renovación de prescripción**DESTINO**

Petición de nuevo estudio del sueño (indicar):

Destino: **Alta. Control médico de cabecera**
Cita CCEE neumología en: meses**COMENTARIOS ADICIONALES**

ANEXO 2. Escala de Somnolencia de Epworth

¿Con qué facilidad da usted cabezadas o se queda dormido en las situaciones siguientes, a diferencia de encontrarse solo cansado? Esto se refiere al tipo de vida que lleva últimamente. Aunque no haya realizado este tipo de cosas recientemente, trate de imaginar como se habría afectado. Use la escala siguiente y elija el número más adecuado para cada situación.

0 = Nunca me duermo

1 = Ligeras posibilidades de dormir

2 = Moderadas posibilidades de dormir

3 = Altas posibilidades de dormir

Sentado leyendo un periódico, una revista, un libro	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado, sin hacer nada en lugar público (por ejemplo, un cine, una reunión familiar, una ceremonia religiosa)	0	1	2	3
De pasajero en un coche al cabo de una hora sin parar	0	1	2	3
Acostado tranquilo por la tarde cuando las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado hablando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilo después de una comida sin alcohol	0	1	2	3
En un coche, si se para unos minutos por el tráfico	0	1	2	3

Gracias por su colaboración.