

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59666>

Repercusiones cardiovasculares del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)

Cardiovascular repercussions of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)

Recibido: 19/08/2016. Aceptado: 24/04/2017.

Alberto Barón¹ • Sylvia Páez-Moya²

¹ Clínica de Marly - Departamento Médico y de Cardiología - Bogotá D.C. - Colombia.

² Clínica de Marly - Laboratorio de Sueño - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Sylvia Páez-Moya. Laboratorio de Sueño, Clínica Marly. Carrera 13 No. 49-40, consultorio 615. Teléfono: +57 1 3436600, ext.: 2219. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: spaemoya@yahoo.com.

| Resumen |

En la población de sujetos con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño se describen entidades clínicas cardiovasculares asociadas con esta entidad y que afectan su curso y pronóstico. Dentro de estas se encuentran hipertensión arterial, arritmias, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y tromboembolismo venoso. Del mismo modo, se describen los mecanismos fisiopatológicos de estas asociaciones, su prevalencia e impacto. Dado que afectan el curso de la enfermedad y, por tanto, la severidad de la misma, estas entidades juegan un papel muy importante en la toma de decisiones al momento de ofrecer el mejor manejo en cada caso, el cual debe ser abordado de forma multidisciplinaria.

Palabras clave: Mediadores de inflamación; Arritmias cardíacas; Enfermedad coronaria; Insuficiencia cardíaca; Hipertensión pulmonar (DeCS).

.....
Barón A, Páez-Moya S. Repercusiones cardiovasculares del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). Rev. Fac. Med. 2017;65:S39-46. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59666>.

| Abstract |

In the population of subjects with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, associated cardiovascular clinical entities have been described, affecting the course and prognosis of the condition. Such descriptions include arterial hypertension, arrhythmias, coronary disease, heart failure, pulmonary hypertension and venous thromboembolism.

The pathophysiological mechanisms of these associations, their prevalence and impact are further discussed since they affect the course of the disease and, therefore, its severity; these entities play a very important role in decision making at the moment of offering the best management in each case, which must be approached in a multidisciplinary way.

Keywords: Inflammation Mediators; Arrhythmias, Cardiac; Coronary Disease; Hypertension, Pulmonary; Heart Failure (MeSH).

.....
Barón A, Páez-Moya S. [Cardiovascular repercussions of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)]. Rev. Fac. Med. 2017;65:S39-46. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59666>.

Introducción

Se estima que la prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea obstructivo de sueño (SAHOS) en la población de pacientes con enfermedad cardiovascular es 2 a 3 veces mayor que la de la población general (1). Estudios epidemiológicos poblacionales y observacionales han mostrado de manera consistente que la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular, eventos cerebrovasculares (ECV) y diabetes es mayor en pacientes con SAHOS (2-6).

Desarrollo

Mecanismos de los cambios cardiovasculares en SAHOS

Factores de riesgo o causas comunes a ambos —incluyendo género masculino, edad, sobrepeso, obesidad central, consumo de alcohol, tabaquismo y sedentarismo— pueden explicar parte de la correlación entre SAHOS y enfermedad cardiovascular, pero no toda.

Los sujetos con SAHOS se caracterizan por tener hipoxia intermitente repetida acompañada de elevaciones del CO₂, lo que desencadena aumento del tono simpático —mediado por quimiorreceptores—, vasoconstricción y elevación de cifras de tensión arterial (7,8). El aumento del tono simpático persiste durante el día, es independiente de otras variables como obesidad y disminuye después de tratamiento con el dispositivo presión positiva continua en vía aérea (CPAP) (9). Las apneas repetidas, la hipoxia intermitente y el incremento de la actividad simpática desencadenan una serie de factores fisiopatológicos que pueden explicar los cambios cardiovasculares en el SAHOS (10).

Como respuesta a la hipoxia intermitente y al aumento del tono simpático, se induce la liberación de sustancias vasoactivas —p. ej. la endotelina— que pueden tener actividad vasoconstrictora durante varias horas y que juegan un papel importante en la elevación de las cifras de tensión arterial (11). Los niveles bajan con el manejo con CPAP (12). Como parte de la disfunción endotelial, se ha descrito disminución del óxido nítrico, comprometiendo la vasodilatación, lo cual también muestra reversión después del tratamiento con CPAP (13).

La combinación de hipoxemia repetida y la privación de sueño en el SAHOS se puede asociar con aumento de mediadores inflamatorios plasmáticos, incluso después de ajustar para edad e índice de masa corporal (IMC): proteína C reactiva (PCR), citocinas, interleukina 6, interleukina 8, factor de necrosis tumoral alfa, ICAM-1 y VCAM-1 (14-23). La PCR elevada se reconoce como un factor inductor de moléculas de adhesión y citoquinas, así como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Muchos estudios han mostrado reversión de estos mediadores tras el tratamiento con CPAP (25).

En el SAHOS se describe activación de células inflamatorias con la consecuente liberación de superóxidos a partir de neutrófilos y monocitos, al igual que aumento del estrés oxidativo y de las reactivas oxygen species (ROS) (24). Este síndrome también se asocia con un estado hipercoagulable. El elevado nivel de catecolaminas estimula adrenoreceptores plaquetarios y, así, su agregabilidad (25), lo cual conlleva elevación de complejos trombina-antitrombina y dímero D (26). Estudios de pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) muestran incidencia 3 a 4 veces mayor de SAHOS que la población general; el SAHOS se sugiere como un factor de riesgo independiente para TVP (27,28).

La contribución simultánea de la inflamación sistémica, la activación simpática y el estrés oxidativo llevan a la disfunción del endotelio y, por lo tanto, a enfermedad cardiovascular (29). A pesar de esto, la evidencia no es consistente y puede obedecer al número de sujetos en los estudios, la exclusión o el análisis de comorbilidades asociadas. Sin embargo, la mayoría de los estudios recientes apuntan en esa dirección.

Además, los cambios de presión intratorácica durante los eventos respiratorios obstructivos pueden alterar la función del corazón y la estabilidad autonómica y hemodinámica; como consecuencia, se puede encontrar aumento de la carga transmural, aumento de la post carga del ventrículo izquierdo, aumento del tamaño auricular, alteración de la función diastólica y dilatación de la aorta torácica (30,31).

Hipertensión arterial

Prevalencia de SAHOS en HTA

Tanto la HTA como el SAHOS son enfermedades frecuentes y muchos individuos padecen ambas condiciones. Cerca del 50% de los pacientes con SAHOS tienen HTA (32) y un estimado del 30% de los hipertensos tiene SAHOS, con frecuencia no diagnosticado (33). El estudio de cohorte de Wisconsin —estudio prospectivo que evidencia de forma importante la asociación entre SAHOS e HTA— muestra una relación independiente entre tener SAHOS de base y desarrollar HTA a cuatro años; asimismo, encuentra una relación lineal entre la presión arterial y la severidad del índice de apnea hipopnea (IAH), independiente de otros factores asociados. Los OR para la presentación de HTA fueron: 1.42 (IC95%: 1.13-1.78), 2.03 (IC95%: 1.29-3.17) y 2.89 (IC95%: 1.46-5.64), con IAH <5, de 5 a 15, y >15 eventos/hora, respectivamente (34,35).

El Sleep Heart Health Study también encontró la relación entre HTA y los índices de severidad dados por el IAH, independiente de otros factores —IMC, circunferencia del cuello, relación cintura/cadera, tabaquismo, consumo de alcohol, entre otros—, siendo mayor la relación en personas <60 años. Los pacientes con una menor atenuación nocturna de la presión arterial —*nondippers*— pueden estar más propensos a tener SAHOS (36).

Impacto de la asociación SAHOS-HTA

Por la asociación descrita entre HTA y la severidad del SAHOS dado por el IAH, independiente de otros factores, se propone a este último como un factor de riesgo independiente para desarrollar

HTA, ya que puede preceder y predecir su inicio. Chobanian *et al.* (37) identifican al SAHOS como una causa importante de HTA y Grote *et al.* (38) lo asocian como predictor de HTA no controlada en pacientes <50 años.

Manejo del SAHOS y su impacto en la HTA

Un manejo efectivo del SAHOS con tratamiento CPAP ha mostrado disminuir de forma aguda las cifras de tensión arterial y de aumento de actividad simpática, lo cual apoya aún más su causalidad (39). La respuesta crónica ha mostrado más variabilidad en los resultados, en parte porque muchos estudios preliminares no eran controlados, longitudinales, grandes o con mediciones de tensión arterial (TA) por 24 horas.

Existen mejores y más recientes estudios controlados, en general usando CPAP placebo o medicamentos placebo, que muestran una respuesta leve o incluso ausente en sujetos normotensos y respuestas más evidentes en pacientes hipertensos (40,41). Otros estudios muestran reducción de cifras de TA así: -3.4/-3.3 mmHg (IC95%: -5.3-1.3) $p=0.0013$ más que el CPAP placebo, observándose mayor beneficio en sujetos con SAHOS severo y en quienes toman medicación hipotensora (42). Otro estudio muestra reducciones de la TA diurna de -10.0±12.1 mmHg y TA nocturna de -10.3±15.3 mmHg, sin diferencia significativa en los sujetos con CPAP placebo (43).

Tres metaanálisis que evaluaron el manejo del SAHOS con CPAP muestran reducción modesta en las cifras de TA (44-46). En uno de estos estudios se muestra reducción de 2 mmHg en la TA media; otro muestra disminución en la TA sistólica de 1.5 mmHg ($p=0.23$) y diastólica de 1.5 mmHg ($p=0.06$), y, al tomar los SAHOS severos (IAH >30/h), los tres encuentran disminución con el CPAP de 3 mmHg en la sistólica ($p=0.10$) y de 2 mmHg en la diastólica ($p=0.05$).

En resumen, los estudios sugieren que hay un efecto leve o moderado en los valores de TA en sujetos con SAHOS manejados con CPAP. Se sugiere que hay mejor respuesta en sujetos con SAHOS severo, HTA de difícil control o con mayor adherencia al tratamiento con CPAP, lo que puede ayudar a mejorar la TA en sujetos con HTA refractaria. Algunos estudios con dispositivos orales también muestran tener efecto en bajar la TA (47,48).

Falla cardíaca

Epidemiología

Los pacientes con falla cardíaca y SAHOS duermen en promedio 1.3 horas menos que la población general y tienen menor somnolencia diurna y puntaje más bajo en la Escala de Epworth en cualquier nivel de apneas, quizás relacionado con la estimulación dada por el aumento de la actividad simpática durante la noche (49).

Aquellos sujetos con falla cardíaca y SAHOS de grado moderado o severo tienen el doble de mortalidad comparado con pacientes con falla cardíaca sin apneas o de grado leve (6). La presencia de SAHOS con IAH >11/h confiere un aumento del riesgo relativo de sufrir falla cardíaca en 2.38 (IC95%: 1.22-4.62) (50). Un estudio prospectivo a largo plazo, con un seguimiento en promedio de 8.7 años, demuestra que los hombres con IAH >30/h tienen 58% más de probabilidad de desarrollar falla cardíaca, en comparación con los que tienen cinco episodios por hora (51). Este aumento de riesgo no se encuentra en las mujeres.

La presencia de SAHOS aumenta el riesgo en 1.13 por cada 10 episodios de apnea (IC95%: 1.02-1.26) (50). Los pacientes con falla cardíaca y SAHOS también tienen mayor riesgo de desarrollar arritmias: no solo fibrilación auricular, sino arritmias ventriculares que pueden llevar a muerte súbita, en especial si están asociadas con isquemia miocárdica (52).

Fisiopatología de insuficiencia cardiaca congestiva en SAHOS

Los episodios de apnea obstructiva pueden ocasionar importantes cambios fisiopatológicos. Cuando ocurre la obstrucción, aumenta el trabajo de los músculos respiratorios, lo que genera un aumento importante de la presión negativa intratorácica y cambia las condiciones de llenado del ventrículo derecho. El desempeño del ventrículo izquierdo se ve alterado por la combinación de disminución de la precarga y aumento de la post carga (53). Estos cambios pueden generar congestión pulmonar.

También, hay redistribución de líquidos hacia la cara y el cuello, causando edemas que favorecen el desarrollo de apneas obstructivas o centrales (54). Por lo general, durante el sueño no-REM (non-rapid eye movement) hay predominio del tono vagal, lo que disminuye la frecuencia cardíaca y la resistencia periférica. Con los microdespertares ocasionados por los episodios de apnea, este predominio vagal se pierde y se presentan descargas simpáticas con el consecuente incremento de la frecuencia cardíaca y de la resistencia periférica (55).

La función sistólica del ventrículo se puede ver alterada en los pacientes con SAHOS. Aunque no hay estudios a gran escala, una investigación reciente demostró que los pacientes con SAHOS de grado moderado o severo tienen una función sistólica del ventrículo derecho disminuida, en comparación con controles sanos, determinada por ecocardiograma tridimensional y cuantificación de la deformación longitudinal (56).

Efectos del tratamiento del SAHOS en insuficiencia cardiaca congestiva

Algunos estudios de seguimiento a tres meses demostraron que el tratamiento con CPAP mejora la clase funcional y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; sin embargo, otro estudio aleatorizado —que comparó pacientes tratados con CPAP o un simulador— no mostró mejoría alguna (56). El uso del CPAP mejora las condiciones hemodinámicas con aumento de la fracción de eyección del ventrículo derecho, disminución de la presión pulmonar y del volumen del ventrículo derecho (56).

SAHOS y arritmia

Epidemiología

La prevalencia de SAHOS en pacientes con fibrilación auricular es alta y ha sido descrita hasta en el 49% de los casos (57). Del mismo modo, se ha establecido que el SAHOS aumenta el riesgo de arritmia con la presencia de latidos prematuros auriculares o ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida, taquicardia auricular no sostenida o fibrilación auricular. Los episodios de arritmia ocurren en el período nocturno y su frecuencia aumenta con la severidad del SAHOS (58).

Las extrasístoles ventriculares ocurren hasta en el 40% de los pacientes con SAHOS severo (59), mientras que la arritmia repetitiva—incluyendo taquicardia ventricular no sostenida— se presenta en el 5% y la arritmia ventricular compleja en el 25% (60). Con mayor frecuencia se presentan episodios de bradicardia sinusal y de bloqueo auriculoventricular.

La prevalencia de arritmia auricular y sinusal es de 50% en los pacientes con SAHOS severo, de 25% en los pacientes con SAHOS leve y de 20% en los normales (61). La prevalencia de fibrilación auricular aumenta en los pacientes con SAHOS moderado a severo, se presenta en 3-5% de los casos y se calcula que es tres veces mayor que lo esperado en la población general, con un riesgo relativo de 4.0 (IC95%: 1.0-15.7) (60).

El seguimiento de individuos <65 años demostró que la hipoxemia y el SAHOS predicen una mayor incidencia de fibrilación auricular

(62), que es más frecuente en los pacientes obesos y en aquellos con enfermedad coronaria, con falla cardíaca o con cardiomiopatía hipertrófica (61). En las personas mayores, la prevalencia de arritmias aumenta con la severidad de las apneas (63).

Durante el sueño pueden ocurrir pausas sinusales o bradicardia, en su mayoría durante el sueño REM (rapid eye movement)—donde suele haber apneas más prolongadas—, pero la incidencia es muy variable: hasta 50% registradas con el uso de detector de arritmias implantable (64). La bradicardia parece estar relacionada con los episodios y la severidad de la hipoxemia, con una prevalencia del 8% de los pacientes con IAH >30/h, comparado con el 2% de los pacientes con IAH <30/h (65). Un estudio multicéntrico europeo demuestra SAHOS severo en el 27% de los pacientes tratados con marcapaso por nodo sinusal enfermo con bradicardia o algún grado de bloqueo auriculoventricular (66). No hay estudios controlados o aleatorizados que demuestren la efectividad del tratamiento de las apneas para disminuir los episodios de bradicardia o bloqueo A-V.

El intervalo QTc se prolonga durante los episodios de apnea y se acorta en los periodos post-apnea. El aumento de la dispersión del QTc es favorecedor de arritmias ventriculares y se relaciona con la severidad del SAHOS (58,67,68), facilitando el desarrollo de arritmia ventricular durante la noche e incluyendo el *torsade de pointes* que tiene una clara relación con el QTc prolongado.

Fisiopatología de las arritmias en SAHOS

Existen cambios fisiopatológicos que explican el desarrollo de arritmias como la fibrilación auricular. La combinación del aumento de la presión diastólica del ventrículo, dilatación con aumento de la tensión de pared de la aurícula, hipoxemia, hipercapnia y estimulación autonómica pueden ser factores desencadenantes de la arritmia (69,70). Los episodios de hipoxemia intermitente, seguidos por reoxigenación, causan estrés oxidativo con liberación de radicales libres de oxígeno, que también tienen efecto favorecedor de arritmia (70).

Por otro lado, la hipercapnia puede disminuir la velocidad de conducción y aumentar la refractoriedad de las aurículas (61). Cuando mejora la hipercapnia, se recupera en forma rápida la refractoriedad, pero el retardo de conducción persiste por más tiempo. Los pacientes con SAHOS tienen una mayor recurrencia de la fibrilación después del aislamiento de venas pulmonares, quizás relacionado con la remodelación de las aurículas (71).

Tratamiento de SAHOS y su efecto en arritmias

Hay consenso en que los pacientes con SAHOS moderado y severo deben recibir tratamiento con CPAP, no solo como soporte ventilatorio, sino para prevenir complicaciones como las arritmias (72). Se ha demostrado que el tratamiento del SAHOS con CPAP puede revertir la remodelación de las alteraciones eléctricas de las aurículas (73) y disminuir la incidencia de fibrilación auricular (74), pero no se han diseñado estudios con el poder adecuado para tener una evidencia robusta de beneficio del tratamiento. El estudio de Kanagala *et al.* sugiere que el tratamiento con CPAP disminuye en un 40% la recurrencia de la fibrilación después de cardioversión eléctrica y después de ablación con catéter (75-77).

SAHOS y enfermedad coronaria

Epidemiología

El riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y muerte cardiovascular está aumentado en los pacientes con SAHOS (78,79). El Sleep

Heart Health Study demostró que la presencia de apnea obstructiva aumenta en 30% el riesgo de enfermedad coronaria. La incidencia de enfermedad isquémica del corazón y sus complicaciones —como el infarto de miocardio o la muerte— está aumentada en pacientes con SAHOS severo, en comparación con sanos o roncadores sin apneas frecuentes (80).

El aumento de la relación del espesor de la íntima-media de las arterias carótidas es un reconocido marcador de enfermedad aterosclerótica subclínica (81). Se ha demostrado aumento de este índice en pacientes con SAHOS moderado y severo, lo que les confiere una mayor probabilidad de sufrir enfermedad isquémica (82). Otro marcador subclínico de enfermedad coronaria es la cuantificación del calcio coronario mediante tomografía axial computarizada multidetector.

Se demostró que hay asociación entre el índice de calcio coronario y el índice de apnea en una relación 2.7 veces mayor que los individuos con menos de cinco episodios de apnea por hora (83). También se demostró que la presencia de SAHOS afecta el pronóstico. El seguimiento de un grupo de pacientes con evento coronario agudo, tratados con intervención percutánea, evidenció una mayor incidencia de complicaciones como reinfarto, revascularización o muerte (HR=11.6; IC95%: 2.2-62.2) (84).

Fisiopatología

Es importante recordar algunos cambios fisiopatológicos relacionados con la apnea del sueño. El cierre abrupto de la vía aérea genera un aumento brusco de la presión negativa intratorácica, lo que a su vez aumenta el retorno venoso para las cavidades derechas; esto desplaza hacia la izquierda el tabique interventricular, limitando el llenado de esta cavidad. El anterior es un comportamiento semejante a la disfunción diastólica, con aumento de la presión intraventricular y de la tensión de pared.

Si a la enfermedad coronaria se le suma hipoxemia con aumento del CO₂ se puede producir isquemia miocárdica y, en segundo plano, aumento de la actividad adrenérgica, empeorando el balance aporte-demanda de oxígeno a nivel celular, lo que puede agravar la isquemia (85,86). La severidad de las apneas en pacientes con SAHOS se asocia con un mayor valor de troponina I ultrasensible, lo que puede indicar algún grado de injuria miocárdica como consecuencia de la hipoxemia intermitente (87,88).

Se conoce que la inflamación es uno de los mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de enfermedad aterosclerótica, como la enfermedad coronaria. Hace poco se demostró aumento de marcadores de inflamación como la PCR (OR=1.49; IC95%: 1.13-1.99) y la interleukina 6 (OR=1.3; IC95%: 1.05-1.6) (89).

Efectos del tratamiento

Algunos estudios con seguimiento de pacientes a largo plazo han comprobado que el tratamiento de las apneas con CPAP mejora el pronóstico. Al seguir durante 10 años una cohorte de pacientes con SAHOS severo (IAH promedio=43/h) tratados con CPAP, la incidencia de complicaciones cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, se equiparó con la de los sujetos sin apneas (90).

En pacientes con diagnóstico de SAHOS moderado a severo, el tratamiento con CPAP se asocia con una menor incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. El riesgo relativo ajustado a factores de riesgo es 0.36 comparado con los pacientes que no recibieron tratamiento (IC95%: 0.21-0.62) (91). El nivel de evidencia está limitado por no tener evaluación en estudios aleatorizados.

El Sleep Heart Health Study siguió en forma prospectiva una cohorte de 4 422 adultos >40 años durante un tiempo promedio de

8.7 años (80). En los hombres se encontró incidencia de 20.1 eventos cardiovasculares por 1 000 personas/año; en las mujeres fue menor: 8.7 eventos por 1 000 personas/año. Cuando se ajustaron todas las variables para los hombres, el riesgo fue 1.1 (IC95%: 1.0-1.21) por cada incremento de 10 episodios de apnea por hora. En las mujeres, el riesgo tiene un valor *p* no significativo (*p*=0.05).

Hipertensión pulmonar

La presión media en la arteria pulmonar permanece sin cambio durante el sueño de un individuo sano. Sin embargo, en los pacientes con SAHOS se observa un incremento variable. Varios autores han demostrado la elevación transitoria en la presión arterial pulmonar durante y al final de cada apnea. Este fenómeno es más marcado en el sueño REM que en el no-REM, el cual se presenta de forma cíclica como consecuencia de tres factores: 1) activación del sistema nervioso autónomo, 2) vasoconstricción hipóxica a nivel del capilar alveolar y 3) mayor presión negativa intratorácica como consecuencia del esfuerzo inspiratorio contra una vía aérea ocluida, aumentando la presión transmural de la arteria pulmonar (92). Adicional al aumento momentáneo de las cifras de presión en el momento de la apnea, se ha descrito la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) diurna y continua en sujetos con SAHOS.

Los sujetos con SAHOS y HTP parecen tener una mayor reactividad vascular pulmonar ante hipoxia en comparación con sujetos sin HTP, reactividad que disminuye con el uso de CPAP (93).

No se ha demostrado una clara relación entre la presencia de HTP y la severidad del SAHOS —dado por el IAH— (94). Muchos de los estudios muestran la presencia de HTP en pacientes de SAHOS con hipoxemia e hipercapnia diurna. También se ha encontrado asociación con los valores de saturación de oxígeno nocturna.

Estudios iniciales mostraron asociación con una alteración ventilatoria de tipo obstructiva —en estudios que no excluyeron pacientes con EPOC—, de tipo restrictivo o con disminución del volumen de reserva espiratoria; sin embargo, estos cambios pueden asociarse a la obesidad, frecuente en sujetos con SAHOS (95). La prevalencia y severidad de la HTP es mayor cuando el SAHOS se asocia a otras alteraciones como la obesidad y la coexistencia de enfermedades respiratorias crónicas (EPOC o síndrome de sobreposición).

A pesar de estos posibles factores de confusión, la clasificación actual identifica los trastornos respiratorios del sueño como trastornos asociados con HTP (96). Por esto, en estudios de sujetos con este padecimiento es apropiado realizar estudios de sueño (97).

Prevalencia de HTP en SAHOS

La HTP diurna, definida como un aumento de la presión arterial pulmonar media >20 mmHg, se puede encontrar en un 17-20% o en un 20-40% de los sujetos con SAHOS (98-100). Cuando se incluyen casos con otras enfermedades cardiorrespiratorias, se describe hasta en el 73%. En general, la HTP como consecuencia de trastornos respiratorios de sueño es leve a moderada y los valores promedio en reposo oscilan entre 20 y 52 mmHg (promedio 26-29 mmHg) (94).

Manejo del SAHOS e impacto en la HTP

Aunque el grado de HTP en general es leve, se puede considerar que su presencia indica una consecuencia cardiovascular y el SAHOS debe ser manejado de forma adecuada. Algunos estudios

han mostrado mejoría en los valores de la presión arterial pulmonar en sujetos tratados efectivamente para el SAHOS con CPAP (101).

Es una recomendación estándar el dar manejo con CPAP a pacientes con SAHOS e HTP teniendo la expectativa de disminución de las cifras de presión de la arteria pulmonar, aunque en algunos casos no se logra, en especial si la hipertensión es más severa (94). Se requieren más estudios para aclarar mejor este efecto. Si a pesar del manejo del SAHOS con presión positiva hay persistencia de hipoxemia —p. ej. por obesidad o EPOC concomitantes—, se debe añadir oxígeno hasta normalizar los valores.

Tromboembolismo venoso

El SAHOS también se ha relacionado en la patogénesis de tromboembolismo venoso (TEV), que incluye TVP y TEP. El primer estudio en describir esta asociación es del 2002, donde la prevalencia de SAHOS en 68 sujetos con TEV es del 63%, significativamente mayor a la de la población general (102). Desde entonces, otros estudios retrospectivos han encontrado que sujetos con TEV tienen aumento de la prevalencia de SAHOS: un estudio muestra prevalencia en el 33% en sujetos con TEP fatal en el POP de cirugía bariátrica (103) y otro la describe en el 15.3% para sujetos con TVP y en el 17.1% para sujetos con TEP (104).

La incidencia de TEV en sujetos con SAHOS también ha sido descrita. Un pequeño estudio prospectivo, con seguimiento a tres años de 89 pacientes con SAHOS, encontró incidencia de 2.2%, mayor a la descrita en la población general (105).

Estudios de casos y controles han encontrado el SAHOS como factor de riesgo para TEV. En un estudio con 270 sujetos se describe un OR=2.78 para TEP; (IC95%: 1.54-5.03), ajustado para edad, género y comorbilidades (106). Un estudio prospectivo de casos y controles en Taiwán, con 5 680 sujetos y seguimiento a 3.6 años, muestra una incidencia de TVP de más del doble en pacientes con SAHOS al compararlos con sujetos sanos (0.53% vs. 0.22%; p=0.001). El análisis de regresión mostró HR=3.11 (IC95%: 1.52-6.39), siendo la asociación más fuerte en sujetos con SAHOS severo con indicación de uso de CPAP: (HR=9.57; IC95%: 3.18-28.82) (107).

Una revisión sistemática de la literatura analizó 15 estudios y en 14 de ellos se encontró el SAHOS como factor de riesgo para TEV. En los dos estudios prospectivos de casos y controles el TVP o TEP fue 2 a 3 veces más frecuente en la población con SAHOS que en la población general. Aunque con diferencias, los estudios analizados mostraron aumento de la prevalencia de SAHOS en sujetos con TEV (3-100%) (108).

Las poblaciones estudiadas y los tipos de estudios realizados son de carácter heterogéneo. Para poder sacar conclusiones más certeras y confirmar la hipótesis de que el SAHOS es factor de riesgo no solo para enfermedad cardiovascular, sino también para TEV, se requieren estudios prospectivos más grandes. Dado que la asociación entre SAHOS y enfermedad cardiovascular está mediada por disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y activación plaquetaria, este sería el mismo mecanismo para explicar la asociación entre SAHOS y TEV. Algunas de estas alteraciones se revierten con el tratamiento con CPAP (109,110).

Conclusiones

Varios mecanismos fisiopatológicos descritos a la fecha en sujetos con SAHOS pueden favorecer la presencia concomitante de alteraciones cardiovasculares: la hipoxemia e hipercapnia intermitentes; la liberación y producción de citoquinas; el estado inflamatorio; la

disfunción endotelial, y la activación del sistema nervioso simpático. Estas situaciones plantean un escenario que obliga a definir el impacto en la condición clínica de los pacientes con SAHOS y otras entidades clínicas que se pueden asociar, agravar o aparecer como consecuencia del SAHOS. Al momento de definir un tratamiento, la presencia de estas condiciones puede ejercer un papel notable en la decisión del manejo, en su mayoría en pacientes con SAHOS leves o moderados o en pacientes sin somnolencia o alteraciones en calidad de vida.

Quedan varias inquietudes que deberán ser investigadas en futuros estudios: ¿hay subpoblaciones de pacientes con SAHOS en mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular?, ¿hay marcadores genéticos que los pueda identificar?, ¿jugará algún papel el manejo con bloqueadores de mediadores inflamatorios, moduladores de esta respuesta inflamatoria o de bloqueadores de citoquinas —FNT— o de antitrombóticos en algunos pacientes con SAHOS? y ¿se deben tener indicaciones específicas de evaluación y manejo de apneas en pacientes con enfermedad cardiovascular?

La respuesta posiblemente es sí: diagnosticar y tratar pacientes con alteraciones cardiovasculares puede tener especial relevancia. Esto no implica que los pacientes con HTA, fibrilación auricular, angina nocturna o insuficiencia cardíaca congestiva deban tener un estudio de sueño. Si están presentes otros indicadores de enfermedad —obesidad, somnolencia diurna, ronquido fuerte, observar apneas, entre otras—, o si la enfermedad cardiovascular es refractaria al manejo médico, se debe disminuir el umbral para buscar el diagnóstico de SAHOS, principalmente en sujetos <50 años; estos, en muchos de los estudios recientes, muestran el impacto cardiovascular más importante. Por lo tanto, es preciso estar atentos a las nuevas investigaciones en el área.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI® - Médicos para adultos), la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC) por permitir a los autores usar sus instalaciones como lugar de reunión de trabajo.

Referencias

1. **Wolk R, Kara T, Somers VK.** Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108(1):9-12. <http://doi.org/cvxnk2>.
2. **Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al.** Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111. <http://doi.org/bz9qkb>.
3. **Quan SF, Gersh BJ.** Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2014;109(8):951-7. <http://doi.org/cw75v4>.

4. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, *et al*. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36. <http://doi.org/b7hknr>.
5. 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(19):1378-84. <http://doi.org/cfztw4>.
6. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, *et al*. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25. <http://doi.org/bn95>.
7. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(5):2101-6.
8. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904. <http://doi.org/brm5z7>.
9. Ziegler MG, Mills PJ, Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001;120(3):887-93. <http://doi.org/dkv22z>.
10. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, *et al*. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing. Current concepts and perspectives. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1082-95. <http://doi.org/dsk2dc>.
11. Gjørup PH, Sadauskienė 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(1):44-52. <http://doi.org/d6t4g7>.
12. 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(1):61-6. <http://doi.org/dm3f6q>.
13. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, *et al*. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2166-71. <http://doi.org/bn96>.
14. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007;30(1):29-34.
15. Guilleminault C, Kirisloglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-11.
16. Sharmasuzzaman A, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, *et al*. Elevated C reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-64. <http://doi.org/dxpwv9>.
17. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-7. <http://doi.org/b58p84>.
18. 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(7):934-9. <http://doi.org/bn97>.
19. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(1):15-36. <http://doi.org/b4f9pz>.
20. 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(5):1313-6. <http://doi.org/fhtgrc>.
21. 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* (1985). 2003;94(1):179-84. <http://doi.org/bn98>.
22. Vgontzas AN, Bixler EO, Papanicolaou D, Keles A, Chrousos GP. Plasma concentration of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and leptin are elevated in sleep apnea independent of obesity. *Sleep*. 1999;22:S331.
23. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, *et al*. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129-34. <http://doi.org/bs6sjz>.
24. Schultz R, Mahmoudi S, Haltar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, *et al*. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):566-70. <http://doi.org/bn99>.
25. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest*. 1995;108(3):625-30. <http://doi.org/c4njq6>.
26. Von Känel R, Le DT, Nelesen RA, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. The hypercoagulable state in sleep apnea is related to comorbid hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(8):1445-51. <http://doi.org/cvr3nt>.
27. Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, Birolleau S, Similowski T, Derenne JP. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. *JAMA*. 2002;287(29):2655-6. <http://doi.org/chphst>.
28. Lippi G, Matiuizi C, Franchini M. Sleep apnea and Venous thromboembolism. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2015;114(5):1-6. <http://doi.org/bpbb>.
29. Ip MS, Tse HT, Lam B, Tsang KWT, Lam K. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):348-53. <http://doi.org/foxckw>.
30. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112(3):373-83. <http://doi.org/chdcts>.
31. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, *et al*. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132(6):1863-70. <http://doi.org/b344cs>.
32. 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(4):353-7.
33. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985;103(2):190-5. <http://doi.org/bpb4>.
34. 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(5):382-8. <http://doi.org/bpb5>.
35. 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(19):1378-84. <http://doi.org/cfztw4>.
36. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, *et al*. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;105(11):1227-33. <http://doi.org/dchzbt>.
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, *et al*. 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(19):2560-72. <http://doi.org/b67bsv>.
38. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(6):679-85. <http://doi.org/c84xhn>.
39. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, *et al*. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for OSA. A randomized parallel trial. *Lancet*. 2002;359(9302):204-10. <http://doi.org/fkcqb7>.
40. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykytyn IJ, Kay A, *et al*. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):773-80. <http://doi.org/bpb6>.
41. 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(2):344-8. <http://doi.org/bpdr>.
42. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, *et al*. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on

- blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(1):68-73. <http://doi.org/bjnmvq>.
43. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont 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(8):757-4. <http://doi.org/dh4hss>.
 44. 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(2):417-23. <http://doi.org/c4bn4m>.
 45. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, *et al*. 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(2):67-72. <http://doi.org/btxqrx>.
 46. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep*. 2004;27(5):934-41.
 47. 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(1):29-36. <http://doi.org/fn8h88>.
 48. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, *et al*. Sleepiness and Sleep in Patients With Both Systolic Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1716-22. <http://doi.org/bpsh86>.
 49. Jilek C, Krenn M, Sebah D, Obermeier R, Braune A, Kehl V, *et al*. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(1):68-75. <http://doi.org/brmzt6>.
 50. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, *et al*. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60. <http://doi.org/dc4qgz>.
 51. Grimm W, Koehler U. Cardiac Arrhythmias and Sleep-Disordered Breathing in Patients with Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):18693-705. <http://doi.org/bpds>.
 52. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(13):1822-6. <http://doi.org/c29zrv>.
 53. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*. 2013;591(5):1179-93. <http://doi.org/bpdt>.
 54. Lyons O, Bradley D. Heart Failure and Sleep Apnea. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):898-908. <http://doi.org/bpdv>.
 55. Vitarelli A, Terzano C, Saponara M, Gaudio C, Mangieri E, Lidia MD, *et al*. Assessment of Right Ventricular Function in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy: A Pilot Study. *Can J Cardiol*. 2015; 31(7):823-31. <http://doi.org/bpdw>.
 56. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, McDonagh TA, Denvir MA, Douglas NJ, *et al*. 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(10):1221-7. <http://doi.org/dsntf8>.
 57. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, *et al*. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7. <http://doi.org/bstd2h>.
 58. Dumas Q. Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Population Study. *Arch Bras Cardiol*. 2014;103(5):368-74. <http://doi.org/bpdx>.
 59. Namtvedt SK, Randby A, Einvik G, Hrubos-Ström H, Somers VK, Røsjo H, *et al*. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus sleep apnea project). *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1141-6. <http://doi.org/fwb4wq>.
 60. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawab R, Kirchner HL, *et al*. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-6. <http://doi.org/bs9fbz>.
 61. Rossi VA, John R, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1439-451. <http://doi.org/bpdz>.
 62. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, *et al*. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71. <http://doi.org/c5xzm8>.
 63. 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(12):1147-55. <http://doi.org/bm4dxn>.
 64. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, *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. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1070-6. <http://doi.org/b6gj2t>.
 65. Olmetti F, La Rovere MT, Robbi E, Taurino AE, Fanfulla F. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2008;9(5):475-80. <http://doi.org/dfwknc>.
 66. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, *et al*. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007;115(13):1703-9. <http://doi.org/b4bdxk>.
 67. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Effect of CPAP on QT interval dispersion in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Sleep Med*. 2007;8(5):478-83. <http://doi.org/cqqmb9>.
 68. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206-14. <http://doi.org/dcffkv>.
 69. Filgueiras-Rama D, Arias MA, Iniesta A, Armada E, Merino JL, Peinado R, *et al*. Atrial Arrhythmias in Obstructive Sleep Apnea: Underlying Mechanisms and Implications in the Clinical Setting. *Pulmonary Medicine*. 2013; (Article ID 426758): 9 p. <http://doi.org/bk58>.
 70. Arias M, Baranchuk A. Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea: Something More Than a Coincidence. Editorial. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):529-53. <http://doi.org/f2fkcz>.
 71. Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Edwards GA, Spence S, Sanders P, *et al*. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1263-70. <http://doi.org/bz9snr>.
 72. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, *et al*. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9(3):321-7. <http://doi.org/dffbhg>.
 73. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Fitzpatrick M, Oliver T, Morrison D, *et al*. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can Respir J*. 2011;18(1):25-47. <http://doi.org/bpd2>.
 74. Baranchuk A, Panh H, Seaborn GEJ, Yazdan-Ashoori P, Redfearn DP, Simpson CS, *et al*. Reverse atrial electrical remodeling induced by continuous positive airway pressure in patients with severe obstructive sleep apnea. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;36(3):247-53. <http://doi.org/bpd3>.
 75. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, *et al*. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010;25(1):63-9. <http://doi.org/b3zq87>.
 76. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, *et al*. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94. <http://doi.org/cftmsq>.
 77. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chug SS, Wang A. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):47-51. <http://doi.org/d67273>.
 78. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, *et al*. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial

- fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):331-7. <http://doi.org/bpd4>.
79. **Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Nohsenin V.** Obstructive sleep apnea as risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010;14(2):131-6. <http://doi.org/d94qvs>.
 80. **Levy P, Pepin JA, Arnaud C, Baguet JO, Dematteis M, Amch F.** Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):400-10. <http://doi.org/fmh8t8>.
 81. **Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al.** Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
 82. **Chain S, Luciaridi HL, Feldman G, Valberdi A.** El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*. 2005;34:392-402.
 83. **Nadeem R, Harvey M, Singh M, Khan AA, Albustani M, Baessler A, et al.** Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: A meta-analysis. *Int J Vasc Med*. 2013;2013:1-8. <http://doi.org/bk6f>.
 84. **Luyster FS, Kip KE, Aiyyer AN, Strollo PJ Jr.** Relation of obstructive sleep apnea to coronary calcium in non-obese vs obese men and women aged 45-75 years. *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1690-4. <http://doi.org/f3hqjw>.
 85. **Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H.** Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99(1):26-30. <http://doi.org/fmjns8>.
 86. **Bradley TD, Floras JF.** Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93. <http://doi.org/bwdxpn>.
 87. **Floras JS.** Sleep Apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol*. 2014;63(1):3-8. <http://doi.org/bpd5>.
 88. **Einvik G, Røsjø H, Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Brynildsen J, et al.** Severity of obstructive sleep apnea is associated with cardiac troponin I concentrations in a community-based sample: data from the Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep*. 2014;37(6):1111-6. <http://doi.org/bpd6>.
 89. **Randby A, Namtvedt SK, Einvik G, Hrubos-Strøm H, Hagve TA, Somers VK, et al.** Obstructive sleep apnea is associated with increased high-sensitivity cardiac troponin T levels. *Chest*. 2012;142(3):639-46. <http://doi.org/bpd7>.
 90. **Thunström E, Glantz H, Fu M, Yucel-Lindberg K, Petzhöld M, Lindberg T, et al.** Increased inflammatory activity in non obese patients with coronary artery disease and obstructive sleep Apnea. *Sleep*. 2015;38(3):463-71. <http://doi.org/f3n6g2>.
 91. **Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG.** Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53. <http://doi.org/crf8gm>.
 92. **Chami HA, Resnick HE, Quan SF, Gottlieb DJ.** Association of Incident Cardiovascular Disease With Progression of Sleep-Disordered Breathing. *Circulation*. 2011;123(12):1280-6. <http://doi.org/cdptnc>.
 93. **Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas Mcevoy R.** Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1518-26. <http://doi.org/bpd8>.
 94. **Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP.** Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. *Thorax*. 2000;55(11):934-9. <http://doi.org/c7w892>.
 95. **Atwood C, McCrory D, Garcia J, Abman SH, Ahearn GS, American College of Chest Physicians.** Pulmonary artery hypertension and sleep disordered breathing. ACCP Evidence based clinical practice Guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):72-7S. <http://doi.org/b42jkv>.
 96. **Kessler R, Chauat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al.** Pulmonary hypertension in the sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*. 1996;9(4):787-94. <http://doi.org/fjqqbzq>.
 97. **Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al.** Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):5-12S.
 98. **Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al.** Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):35S-62S. <http://doi.org/b8xx5q>.
 99. **Chauat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R.** Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996;109(2):380-6. <http://doi.org/cj6z6v>.
 100. **Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE.** Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1995;8(4):537-41.
 101. **Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W.** Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med*. 1997;157(21):2483-87. <http://doi.org/d9n9j7>.
 102. **Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J.** Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1106-13. <http://doi.org/cpq3zq>.
 103. **Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, Birolleau S, Similowski T, Derenne J-P.** Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. *JAMA*. 2002;287(20):2655-6. <http://doi.org/chphst>.
 104. **Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA.** Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg*. 2003;13(6):819-25. <http://doi.org/cq2zfm>.
 105. **Bosanquet JP, Bade BC, Zia MF, Karo A, Hassan O, Hess BT, Dabagh O.** Patients with venous thromboembolism appear to have higher prevalence of obstructive sleep apnea than the general population. *Clin Appl Thromb Haemost*. 2011;17(6):E119-24. <http://doi.org/dkwfd9>.
 106. **Ambrosetti M, Lucioni A, Ageno W, Conti S, Neri M.** Is venous thromboembolism more frequent in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Thromb Haemost*. 2004;2(10):1858-60. <http://doi.org/fcrjtg>.
 107. **Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM, Friedman N, Bustami R.** Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary embolism. *Sleep*. 2010;33(8):1069-74.
 108. **Chou KT, Huang CC, Chen YM, Su KC, Shiao GM, Lee YC, et al.** Sleep apnea and risk of deep vein thrombosis: a non-randomized, pair-matched cohort study. *Am J Med*. 2012;125(4):374-80. <http://doi.org/bpd9>.
 109. **Toukh M, Pereira EJ, Falcon BJ, Liak C, Lerner M, Hopman WM, et al.** CPAP reduces hypercoagulability, as assessed by thromboelastography, in severe obstructive sleep apnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(3):218-23. <http://doi.org/bpff>.
 110. **McEwen BJ, Phillips CL, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, et al.** Diurnal changes and levels of fibrin generation are not altered by continuous positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnoea (OSA). A randomised, placebo-controlled crossover study. *Thromb Haemost*. 2012;108(4):701-9. <http://doi.org/bpfc>.