
SUEÑO – UNA NUEVA FRONTERA CARDIOVASCULAR

Sleep – A New Cardiovascular Frontier

Virend K, Somers MD, Ph.D. NEJM 2005 353(19);2070-2073

Traducido por el Dr. Bernardo Bur

El sueño ocupa un tercio de nuestras vidas. Las implicancias del sueño normal o trastornado, y la apnea del sueño¹ en particular, recién últimamente han ganado un lugar destacado. La apnea central del sueño se caracteriza por pérdida intermitente de la conducción respiratoria, provocando apnea seguida por períodos compensatorios de hiperventilación. La apnea del sueño obstructiva aparece cuando los mecanismos que mantienen el tono de las vías respiratorias altas entran en disfunción, terminando en estrechamiento o colapso de la vía aérea. Dicha apnea obstructiva del sueño se puede tratar a menudo con cierta combinación de cambio postural, pérdida de peso, y con tratamiento mediante presión aérea positiva continua (PAPC); los modelos de tratamiento para la apnea central del sueño son menos claros. Aunque la apnea obstructiva del sueño y la apnea central del sueño difieren en muchos aspectos, ambas están ligadas a las actuales epidemias de obesidad, enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardíaca. A este respecto, las mismas presentan oportunidades para un mejor entendimiento de la fisiopatología cardiovascular y para el desarrollo de nuevas estrategias para prevenir y tratar la enfermedad cardíaca y vascular. Dos motivadores estudios en este número del *Journal*,^{2,3} se refieren directamente a esta promesa.

En el ensayo muy anticipado Canadian Positive Airway Pressure (Presión de la Vía Aérea Positiva de Canadá = PVAPCAN), Bradley y col. asignaron pacientes al azar con insuficiencia cardíaca junto con apnea central del sueño para recibir o no tratamiento con PAPC a fin de probar si la intervención mejoraba la sobrevida sin trasplante.² Aunque el tratamiento de la apnea central del sueño en el estudio PVAPCAN produjo menores niveles de norepinefrina, se encontró una fracción de eyección levemente aumentada y una mejoría temprana pero transitoria de la tolerancia al ejercicio, sin mejorar la mortalidad. De hecho, la divergencia temprana de las curvas de sobrevida a favor del grupo-control contribuyó a la terminación prematura del estudio, el cual ya estaba debilitado en parte por el reclutamiento disminuido de pacientes y por la sobrevida muy mejorada a pesar de la randomización. Al final del estudio, la mortalidad total fue similar en ambos grupos, aunque hubo muerte súbita, muerte por insuficiencia cardíaca, y trasplante cardíaco en 58 pacientes de

control (45%) y en 75 pacientes tratados con PAPC (59%). Si bien los resultados del estudio son decepcionantes, dan motivo para re- ver las implicancias de la apnea central del sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca y para investigar si dicha apnea contribuye directamente a la progresión de la insuficiencia cardíaca o si se trata meramente de un epifenómeno.

A fin de apreciar mejor los conocimientos aportados por el estudio PVAPCAN, es importante primero reconocer las limitaciones del estudio. A pesar del cuidadoso protocolo de titulación en el tratamiento con PAPC, el índice de apnea-hipopnea se redujo sólo en 50%, con un índice de apnea-hipopnea residual substancial de alrededor de 20 eventos por hora. Al cabo de un año, el PAPC había sido utilizado sólo durante 3,6 horas por noche. Aceptando un lapso de siete horas de sueño, solamente se alivió el “peso” en el 25% de la apnea total. Quizás como consecuencia, ni la calidad del sueño ni el despertar (cada uno con su propias implicancias para la salud y la enfermedad cardiovasculares) mostraron alguna mejoría con el tratamiento. Otra limitación es la omisión de los niveles basales o cambios de frecuencia cardíaca y de presión sanguínea, que son medidas clave, características de ensayos simultáneos de insuficiencia cardíaca. Esta deficiencia limita una interpretación definitiva de los datos, puesto que resulta un precedente para suponer que la PAPC tendría efectos hemodinámicos significativos, quizás afectando los resultados.

No obstante esas consideraciones, el PVAPCAN produce interesantes preguntas, algunas de las cuales desafían criterios convencionales. Primero, dada la disminución de reclutamiento de sujetos por encima del rumbo del estudio, debemos considerar si la prevalencia de apnea central del sueño en la insuficiencia cardíaca es realmente tan alta como se ha proyectado sobre la base de pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca que fueron derivados al laboratorio de sueño. ¿El advenimiento del uso generalizado de betabloqueadores en la insuficiencia cardíaca – con los consiguientes efectos sobre el remodelado cardíaco, los mecanismos neurohumorales, y el control ventilatorio⁴– ha sido acompañado por una atenuación de la prevalencia de apnea central del sueño? Segundo, hubo una declinación tiempo-dependiente sorprendente en la mortalidad global de los pacientes

con apnea central del sueño e insuficiencia cardíaca congestiva. ¿Muestran los estudios previos alta mortalidad entre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y a la vez apnea central del sueño todavía relevante, o los adelantos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca han adormecido aquellos mecanismos por los cuales la apnea central del sueño ha acelerado la tasa de mortalidad entre pacientes con insuficiencia cardíaca? Tercero, y lo más importante, es lo que hay que concluir de la sorprendente ausencia de beneficio en la sobrevida con el uso de la PAPC. ¿Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca más apnea central del sueño, hay un umbral para las consecuencias cardiovasculares adversas que yacen por debajo del índice apnea-hipopnea logrado en el estudio PVAPCAN? Quizás la PAPC no es simplemente una opción terapéutica viable para la reducción de la tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. El estudio PVAPCAN se interpreta mejor como proveedor de ímpetus para el desarrollo de estrategias terapéuticas superiores, antes que como una razón para descartar que la apnea central del sueño sea una notable meta terapéutica en la insuficiencia cardíaca.

El estudio PVAPCAN no puede ser prontamente extrapolado al tratamiento de la apnea obstructiva del sueño, la cual es decididamente más prevalente y dócil al tratamiento. Los trastornos de la hipoxemia y el sueño son más severos, y existe clara evidencia que las apneas obstructivas nocturnas activan gran cantidad de mecanismos de enfermedad cardiovascular.¹⁰ Las últimas directivas del Joint National Committee reconocen el probable papel etiológico de la apnea obstructiva del sueño en la hipertensión de reciente comienzo.¹¹ Sin embargo, a causa de que la apnea obstructiva del sueño a menudo se acompaña de enfermedades concomitantes (incluyendo hipertensión, obesidad, e insulino-resistencia), es limitada y muy circunstancial la evidencia que lo implica como factor causal de otras formas de enfermedad cardiovascular.¹⁰ Los datos han sido especialmente inconsistentes con respecto al accidente cerebrovascular, en el cual cualquier relación ha sido oscurecida por los efectos del mismo ACV en el control de las vías aéreas superiores de modo que permanece confuso si la apnea del sueño es una causa o una consecuencia del ACV.

Yaggi y col,³ también en este número del *Journal*, arrojaron una nueva e importante luz sobre esta cuestión. En el estudio de una cohorte de observación, examinaron el papel de la apnea obstructiva del sueño como contribuyente al riesgo de ACV o muerte por cualquier causa. Incluso después del ajuste para facto-

res de riesgo tradicionales, la apnea del sueño permaneció como una asociación independiente con el punto final compuesto de ACV o muerte. Para los pacientes con la apnea del sueño más severa que fue definida como un índice apnea-hipopnea mayor de 36, la relación del azar para el resultado del compuesto fue de 3,3. Aunque una importante fortaleza del estudio fue que la apnea del sueño se confirmó por polisomnografía durante la noche, la muestra del estudio abarcó pacientes que fueron derivados al laboratorio del sueño. El sesgo de esta selección puede ser inevitable, dados los costos prohibitivos de la polisomnografía en gran número de pacientes, pero es necesario considerar cuándo aplicar estos hallazgos a la población en general.

No obstante, Yaggi y col. confirman un probable rol para la apnea obstructiva del sueño en el riesgo de nuevos ACV, ataques de isquemia cerebral transitoria, o de muerte súbita. Ellos apuntan acertadamente que diversos factores, incluyendo la reducción del flujo sanguíneo cerebral y la hipercoagulabilidad, pueden aportar la unión de mecanismos entre la apnea obstructiva del sueño y el ACV. La apnea del sueño y la fibrilación auricular son con frecuencia condiciones concomitantes,¹² y la apnea obstructiva del sueño ha sido involucrada en la recurrencia de fibrilación auricular post-cardioversión.¹³ La fibrilación auricular paroxística oculta, no evidente en los antecedentes ni en la polisomnografía, puede de ese modo ser otro mecanismo de enlace de la apnea del sueño al ACV. Lo que también surge a través del estudio de Yaggi y otros es que el alto riesgo de ACV estuvo presente aún en una población que estaba siendo tratada por apnea del sueño. Es posible que el riesgo de accidente cerebrovascular hubiera sido aún mayor en ausencia de dicho tratamiento. Una alternativa menor, pero que necesita considerarse, sobre todo a la luz de los sorprendentes hallazgos del estudio PAVPCAN, es que tal vez el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño pueda haber otorgado algunos beneficios, aunque sólo limitados, en la prevención del ACV.

Una obvia mayoría de estudios sostienen la noción de que la apnea obstructiva del sueño es un mecanismo causal de enfermedad cardíaca y vascular. Inherente a tal observación es la esperanza que el tratamiento efectivo mejor logrado mediante la PAPC se anticiparía razonablemente a mejorar los resultados cardiovasculares. Ha sido la experiencia de muchos médicos que el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño a menudo aporta beneficios sintomáticos substanciales y hasta mejorías tangibles en el estado clínico. Ciertamente, el tratamiento exitoso de la apnea

obstructiva del sueño en el cambio de dirección frente al sobrepeso, la somnolencia, la hipertensión, es gratificante y de probable utilidad no sólo para el paciente sino también para el cónyuge, el médico, y tal vez hasta para la sociedad en general. Sin embargo, aunque el empleo de la PAPC en la apnea obstructiva del sueño puede reducir la presión sanguínea,¹⁴ la actividad simpática,¹⁵ y otros sustitutos de riesgo cardiovascular, no hay estudios randomizados a gran escala de eventos cardiovasculares o de sobrevida con el tratamiento. Aunque el tratamiento siempre debe ser a medida del paciente individual, los datos intrincados de Bradley, Yaggi y sus colegas, aportan un oportuno recordatorio de la importancia de las recomendaciones basadas en la evidencia para cualquier estrategia terapéutica divulgada, particularmente cuando las opciones de tratamiento acarrear una carga económica substancial.

Supported by grants (HL 73211, HL 65176, HL 70302, and MO1-RR-00585) from the National Institutes of Health.

Fuentes de Información

Departamento de Medicina, División de Enfermedades Cardiovasculares, Clínica Mayo, Rochester, Minnesota

Referencias

1. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237-245. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
2. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-2033. [[Abstract/Full Text](#)]
3. 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. [[Abstract/Full Text](#)]
4. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-2159. [[Abstract/Full Text](#)]
5. 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. [[Abstract/Full Text](#)]
6. Lanfranchi PA, Bagnoli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-1440. [[Abstract/Full Text](#)]
7. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-66. [[Abstract/Full Text](#)]
8. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-1439. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
9. Wolk R, Johnson BD, Somers VK, et al. Effects of beta-blocker therapy on ventilatory responses to exercise in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005;11:333-339. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
10. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1914. [[Abstract/Full Text](#)]
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, 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;289:2560-2572. [Erratum, *JAMA* 2003;290:197.] [[Abstract/Full Text](#)]
12. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-367. [[Abstract/Full Text](#)]
13. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-2594. [[Abstract/Full Text](#)]
14. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. 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. [[CrossRef](#)][[ISI](#)][[Medline](#)]
15. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332-2335. [[Abstract/Full Text](#)]